

*Türk Tabipleri Birliği Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Bilimsel Değerlendirme Kurulu, ülkemizde ve dünyada sorunun yaygınlık ve dağılımını, risk gruplarını, korunma, tanı ve tedavi yaklaşımlarını, tedavinin etik yönden değerlendirilmesini ve sağlık çalışanlarının sağlığı boyutlarını tartışan ayrıntılı bir rapor hazırladı. Raporun bu alanda çalışan hekimlere ve sağlık çalışanlarına katkı sunmasını diliyor, hazırlanmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.*

Türk Tabipleri Birliği

# KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ BİLİMSEL DEĞERLENDİRME RAPORU

ISBN 978-605-5867-30-0



**TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ  
MERKEZ KONSEYİ**

GMK Bulvarı Şehit Daniş Tunçgil Sok. No:2 Kat:4, 06570 Maltepe / ANKARA  
Tel: (0 312) 231 31 79 Faks: (0 312) 231 19 52 - 53  
e-posta: ttb@ttb.org.tr http://www.ttb.org.tr





**TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ**  
**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ**  
**BİLİMSEL DEĞERLENDİRME**  
**RAPORU**



***Türk Tabipleri Birliği***  
***Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Bilimsel Değerlendirme Raporu***



*Birinci Baskı, Mayıs 2010, Ankara*  
*Türk Tabipleri Birliği Yayınları*



ISBN 978-605-5867-30-0



**TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ MERKEZ KONSEYİ**

GMK Bulvarı Şehit Daniş Tunalıgil Sok.  
No:2 / 17 - 23, 06570 Maltepe / ANKARA  
Tel: (0 312) 231 31 79 ● Faks: (0 312) 231 19 52-53  
e-posta: ttb@ttb.org.tr ● <http://www.ttb.org.tr>

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>ÖNSÖZ .....</b>	<b>5</b>
<b>TÜRKİYE'DE VE DÜNYADA KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ.....</b>	<b>7</b>
Giriş .....	7
Tarihçesi.....	7
Epidemiyolojisi .....	9
Risk grupları.....	10
Ekoloji.....	12
KKKA'de Patogenez .....	17
Klinik Bulgular .....	18
Klinik Seyir .....	19
Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	21
Laboratuvar Tanı .....	23
Konvalesan Dönem ve Sekeller.....	24
Risk Grupları ve Korunma .....	24
Tedavi ve Olgu Yönetimi.....	26
<b>SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE KKKA .....</b>	<b>28</b>
<b>KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ'NİN TEDAVİSİNDE RIBAVİRİN.....</b>	<b>29</b>
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Dışında Kullanım .....	30
Laboratuvar Ortamında Etkinliği .....	30
Klinik Kullanımda Yararı .....	30
Randomize Kontrollü Çalışmada Etik Sorunlar .....	31
Gözlemsel Sonuçlar Dikkatle İrdelenmeli .....	31
Ribavirin Profilaksisi.....	31
Ribavirin Dozu.....	32

<b>KKKA'DA RİBAVİRİN KULLANILMALI MI? TIP ETİĞİ AÇISINDAN BİR DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>33</b>
Değerlendirme .....	33
Güvenli tarafa doğru hata yapmak .....	34
İlaca erken erişim ile benzerlik.....	34
İlaç şirketleri boyutu .....	34
Randomize-kontrollü çalışma yapılmalı mı?.....	36
Sonuç .....	36
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>

## ÖNSÖZ

Bulaşıcı hastalıklarla mücadele için bütünlüklü bir bakış açısı ve farklı sektörlerin işbirliği gerekir. Korunma, erken tanı, uygun zamanlama ile tedaviye başlanması, hizmete erişimin önünde engeller olmaması çok önemlidir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşİ, ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafi bölgede son yıllarda giderek artan oranda görülmekte ve ölümlere yol açmaktadır. Vektörle bulaşması, zoonoz olması, kırsal kesimde yaşayanlar yanı sıra giderek artan bir biçimde sağlık çalışanlarının meslek hastalığı olarak karşımıza çıkması bu hastalığın öne çıkan özellikleri. Taşeronlaşma, güvencesiz çalışma, sağlık çalışanlarının sağlığını korumaya yönelik birimlerin olmaması sağlık çalışanlarının bu hastalığın da içinde olduğu pek çok mesleki riske maruz kalmasını da tetiklemektedir. Öte yandan sağlık hizmetlerine erişimin giderek zorlaştığı günümüzde bu hastalıkla ilgili olarak da tedaviye erişim sorunları yaşanmaktadır. Sağlığın hiçbir alanında yer olmadığı gibi bulaşıcı hastalıklarla mücadelede de piyasanın yeri yoktur. Çünkü piyasanın temel kaygısı kar etmek iken hekimlerin kaygısı yaşam kurtarmak, sakatlığı engellemektir.

Türk Tabipleri Birliği Kırım Kongo Kanamalı Ateşİ Bilimsel Değerlendirme Kurulu, ülkemizde ve dünyada sorunun yaygınlık ve dağılımını, risk gruplarını, korunma, tanı ve tedavi yaklaşımlarını, tedavinin etik yönden değerlendirilmesini ve sağlık çalışanlarının sağlığı boyutlarını tartışan ayrıntılı bir rapor hazırladı. Raporun bu alanda çalışan hekimlere ve sağlık çalışanlarına katkı sunmasını diliyor, hazırlanmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

**Türk Tabipleri Birliği**  
**Merkez Konseyi**

## Kurul üyeleri

### Adı Soyadı

Prof.Dr.Firdevs Aktaş

Doç.Dr.Murat Civaner

Uzm.Dr.Başak Dokuzoğuz

Uzm. Dr.Raika Durusoy (raportör)

Prof. Dr.Önder Ergönül

Yard. Doç. Dr.Esin Kulaç

Prof.Dr. Mehmet Melli (başkan)

Doç.Dr.Kenan Midilli

Prof.Dr.Ferda Özyurda

Doç.Dr.Gönül Tanır

Prof.Dr.Zati Vatansever

### Kurum

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul Ü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

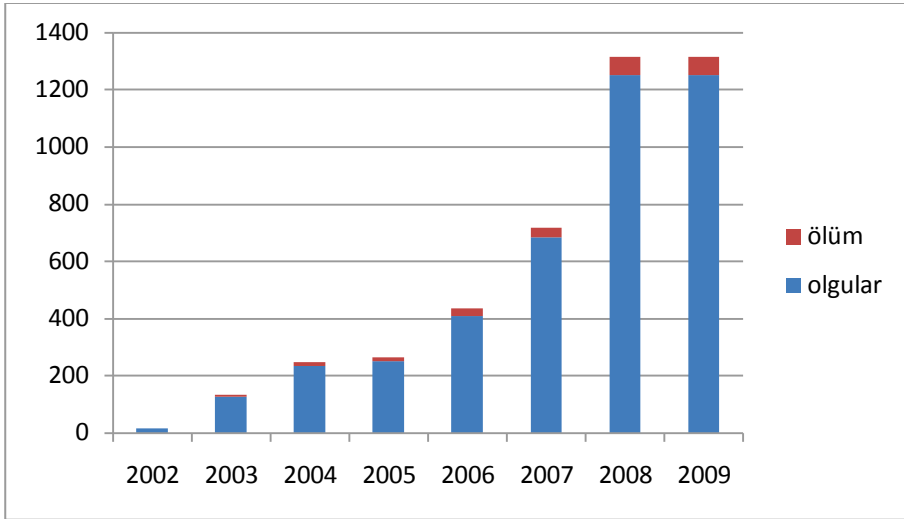
Dr.Sami Ulus Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi

# TÜRKİYE'DE VE DÜNYADA KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

## Giriş

Ülkemizde bugüne kadar saptanan ilk viral kanamalı ateş (VKA), Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'dir. Daha önce sadece Ege bölgesinde % 9 oranında serolojik pozitiflik bildirilmiş (Serter D, 1980) ve 2002 yılından itibaren ise çok sayıda hasta kaydedilmeye başlanmıştır (Şekil 1). Bu güne 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 4448 olgu kaydedilmiş olup, bunların 218 (%4.9)'ü ölümlle sonuçlanmıştır. Hastalık ülkemizle sınırlı olmayıp, özellikle Rusya'nın Güney Federal Eyaletlerinde (Kuzey Kafkasya) yaygın olarak görülmektedir. Yine aynı şekilde Yunanistan, Bulgaristan, Kazakistan, Tacikistan, İran, Afganistan ve Pakistan'dan da az sayıda bildirimler vardır.



**Şekil 1.** Türkiye'de görülen KKKA olgu ve ölüm sayıları (Sağlık Bakanlığı 2009)

## Tarihçesi

Viral kanamalı ateşler içinde dünya coğrafyasında en yaygın olarak görüleni Kırım Kongo Kanamalı Ateşidir, 30'un üzerinde ülkede görülür <sup>1</sup>. Bugüne kadar görülen KKKA salgınları Tablo 1'de özetlenmiştir <sup>2</sup>.



**Tablo 1.** 1945 yılından bugüne bildirilen KKKA salgınları <sup>2</sup>

Coğrafi bölge	Yıllar	Olgu sayıları	Olgu ölüm oranı (%)	Meslekler
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45	200	10	Askerler
Astrahan	1953-63	104	17	Tarım çalışanları
Rostov	1963-69	323	15	Tarım çalışanları
Bulgaristan	1953-74	1105	17	Tarım çalışanları, Sağlık Çalışanı
	1975-96	279	11	Tarım çalışanları
	1997-03	138	21	Tarım çalışanları
Arnavutluk	2001	7	0	Tarım çalışanları, Sağlık Çalışanı
Kosova	2001	18	33	Tarım çalışanları
Türkiye	2002-06	1100	5	Tarım çalışanları
Asya				
Çin	1965-94	260	21	Tarım çalışanları
	1997	26	24	Tarım çalışanları
Kazakistan	1948-68	75	50	Tarım çalışanları
Tacikistan	1943-70	97	23	Tarım ve laboratuvar çalışanları
Pakistan	1976	14	29	Çoban, Sağlık Çalışanı
	1994	3	bilinmiyor	Sağlık Çalışanı
	2000	9	55	Tarım çalışanları, Sağlık Çalışanı
Orta Doğu				
Birleşik Emirlikleri	Arap 1979	6	50	Sağlık Çalışanı
	1994-95	11	73	Tarım çalışanları
Irak	1979-80	55	64	Tarım çalışanları
Suudi Arabistan	1990	7		Tarım çalışanları
Umman Emirliği	1995-96	4	bilinmiyor	Tarım çalışanları
İran	2003	81	18	Tarım çalışanları
Afrika				
Zaire (Kongo)	1956	2	0	Hekim
Uganda	1958-77	12	8	Laboratuvar çalışanları
Moritanya	1983	1	0	Deve sahibi
	2004	38	29	Tarım çalışanları, Sağlık Çalışanı
Burkina Faso	1983	1	0	Bilinmiyor
Güney Afrika Cumhuriyeti	1981-86	32	31	Çiftçiler, Sağlık Çalışanı
Tanzanya	1986	1	0	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986	1	0	Bilinmiyor
Kenya	2000 <sup>4</sup>	1	100	Tarım çalışanları

İlk defa 12. yüzyılda, Orta Asya'da şimdiki Tacikistan'da kanama ile seyreden, idrarda, dışkıda, dişetlerinde, balgam, kusmuk ve karın boşluğunda kanama ile karakterize bir sendrom tanımlanmıştır <sup>3</sup>. Hastalığa neden olan artropodun küçük, sert, kene veya bit gibi olduğu ve siyah bir kuşu paralize ettiği

bildirilmiştir. Modern dönemde ise, KKKK klinik olarak ilk kez 1944-1945 yıllarında, Kırım'da Nazi işgalinden yeni kurtulan köylülere yardım eden 200 Sovyet askerinde görüldü<sup>3, 4</sup>. Virus 1967 yılında yenidoğan farelerden izole edildi<sup>3, 4</sup>. Kırım Kanamalı Ateşi (KKA) ile enfekte hastalardan alınan kanın farelere intraserebral inokülasyonu sonucunda "Kırım Kanamalı Ateşi" virusu izole edildi (2). KKA virusu, 1956 yılında Belçika Kongo'sunda (Zaire) ateşli bir hastadan izole edilen Kongo virüsünden antijenik olarak ayırdedilemedi<sup>5</sup>. Böylece, Avrasya<sup>6</sup>, Asya ve Afrika<sup>7</sup> suşlarının ortak antijenik yapısı Kırım Kanamalı Ateşi-Kongo<sup>6</sup>, ve daha sonra Kırım Kongo Kanamalı Ateşi adını aldı<sup>3, 8</sup>.

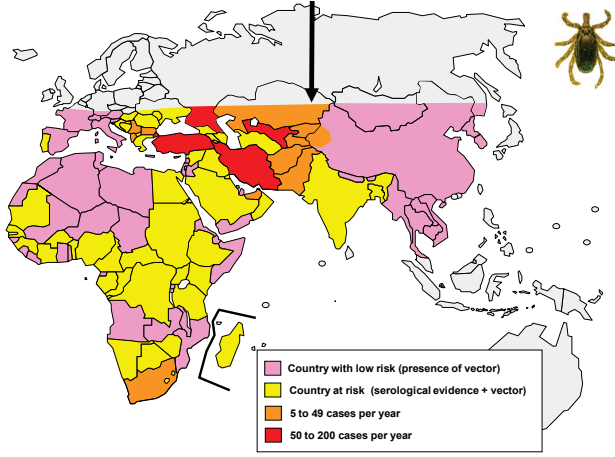
1970'lerden önce olguların çoğunluğu Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tajikistan), Bulgaristan, ve çok daha fazla olmak üzere Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir<sup>2</sup>. Çin'de 1965 yılında %80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak ayrıntılı bilgi sunulmamıştır<sup>9</sup>. 1970 ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya, Senegal'den ayrıntılı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arab Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibarıyla Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Yunanistan, Kenya ve Moritanya'dan yeni salgınlar veya sporadik olgular bildirilmiştir<sup>2</sup>. Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin'den serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir. KKKAV, Balkan yarımadasında Romanya ve Yunanistan dışında endemiktir<sup>2</sup>.

## Epidemiyolojisi

Dünyada görülen salgınlardaki olgu sayıları Tablo 1'de sunulmaktadır. Hastalığın Asya-Avrupa-Afrika ile sınırlı olan dünyadaki coğrafi dağılımı ise Şekil 2'de gösterilmektedir.

## Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Coğrafi Dağılımı

50° Kuzey paralel: Hyalomma keneleri için sınır



**Şekil 2.** KKKA'nin dünyada coğrafi dağılımı <sup>10</sup>

Türkiye'de hastalığın tanımlandığı 2002 yılından bu yana görülen vaka ve ölüm sayıları, Şekil 1'de sunulmaktadır.

Hastalık vektör kene ekolojisi ile sıkı sıkıya ilişkili olup mevsimsel özellik gösterir. Kuzey Yarımküre'de olgular ilk olarak Mart/Nisan aylarında görülmekte, Haziran ve Temmuz aylarında en yüksek düzeye ulaşmakta ve Eylül, Ekim aylarında azalarak kaybolmaktadır.

## Risk grupları

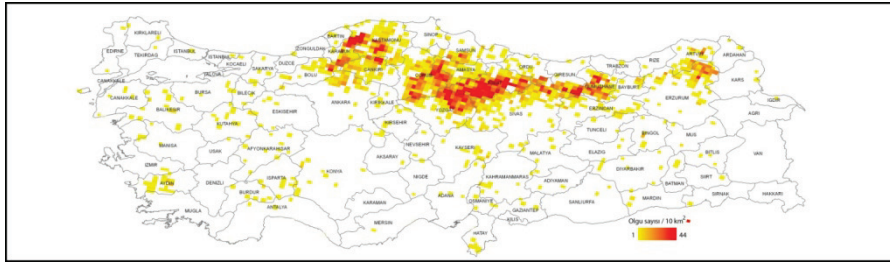
Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar (tarım çalışanları, hayvan bakıcıları, sağımıcı ve kırkımıcılar, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları), veteriner hekimler, hasta hayvan ile teması olanlar ve akut hastalarla temas olasılığı olduğundan endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp/piknik yapanlar ile deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre olguların %67'sini tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşanlar oluşturmaktadır (Tablo 2). Ancak çocuk ve/veya öğrenci ya da öğretmen diye sınıflandırılmış olan diğer olguların çoğunun öyküsünde gezme ya da yakınlarını ziyaret amacıyla tarlaya/kırsal alana gittikleri ve bu tarım/hayvancılık etkinliklerine yardımcı oldukları görülmektedir. Dolayısıyla aslında tarım/hayvancılıkla uğraşın payı gerçekte daha fazladır.

**Tablo 2.** Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Vakalarının Mesleklerine Göre Dağılımı (2008, n=1194\*) (Kaynak: Sağlık Bakanlığı)

Meslek	Sayı	%
Tarım ve/veya hayvancılıkla uğraş	802	67,1
Ev hanımı	160	13,4
Çocuk ve/veya öğrenci	157	13,1
Sağlık çalışanı	12	1,0
Diğer	63	5,3
Toplam	1194	100,0

\*114 vakanın meslek değişkeni doldurulmamıştır.

Türkiye’de farkına varıldığı 2002 yılından itibaren KKKA bildirilerinde ciddi bir artış gözlenmektedir. Enfeksiyonun en çok görüldüğü iller sırasıyla Tokat, Yozgat, Çorum, Sivas, Kastamonu, Karabük, Gümüşhane, Erzurum, Amasya, Çankırı, Giresun ve Samsun’dur (Şekil 3). Olgular, aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene enfestasyonlarına (kene tutması) daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgında olguların %90’ı çiftçidir ve hasta olarak başvuruların %60’ında kene öyküsü saptanmıştır<sup>11, 12, 13</sup>. 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.

**Şekil 3.** Türkiye’de KKKA olgularının yoğunluğa göre dağılımı

### ***Biyoterörizm ve Viral Kanamalı Ateşler***

Amerika Birleşik Devletleri’nde Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından yapılan sınıflandırmada kanamalı ateşler, A kategorisinde değerlendirilmişlerdir. Bu kanamalı ateşler, arenaviruslar (Junin virus, Machupo virus, Guanarito virus, Lassa ateşi virusu), bunyaviruslar (Hantaviruslar ve Rift Vadisi ateşi), flaviruslar (Deng), filoviruslar (Ebola and Marburg) olarak belirtilmiştir. Ancak, KKKA virusu C kategorisinde sınıflandırılmıştır<sup>14</sup>.



## **Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virusunun Mikrobiyolojik Özellikleri**

KKKAV, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus grubundandır. Bunyaviruslar, zarflı ve negatif polaritesi olan tek iplikçikli RNA parçacığından oluşmaktadırlar<sup>15</sup>. KKKAV'nın 8 farklı genetik grubu bulunmaktadır. Türkiye'den izole edilen KKKAV suşlarının tamamına yakını Güney Rusya (kuzey Kafkaslar) ve Kosova suşlarına yakındır ve İran'da 2002'de görülen salgındaki suşlardan farklıdır<sup>16,17</sup>. Bunun yanında ülkemizde, daha önce sadece Yunanistan'da kenelerden izole edilen, farklı bir suşun da insanlarda az oranda enfeksiyon oluşturduğu saptanmıştır.<sup>18</sup>

## **Ekoloji**

### **Vektör olarak keneler**

Kenelerin hayvan sağlığına etkileri uzun zamandır bilinmesine rağmen, bunların beşeri hekimliğin ilgisini çekmesi, ancak 80'li yıllardan sonra kenelerle bulaşan hastalıkların insan sağlığını ciddi boyutlarda tehdit etmesiyle oldu.

Smith ve Kilbourne'nün 1893'de patojen etkenlerin omurgalı hayvanlara artropodlar vasıtası ile taşınabildiğini gösterdiğinden beri, zoonotik karakterdeki patojenlerin %22'sinin artropod vektörler tarafından bulaştırıldığı ortaya konmuştur<sup>19,20</sup>. Günümüzde bilinen 899 (Argasidae 185 tür, Ixodidae 713 tür, Nuttalliellidae 1 tür)<sup>21</sup> kene türünün yaklaşık %10'u, hayvan ve insanlara 200 kadar hastalığın bulaştırılması ile ilgilidir<sup>22,23</sup>. İnsanlardan kan emdiği belirlenen 222 kene türü olmasına rağmen bunlardan sadece 33'ü sıklıkla insanı bir konak olarak tercih etmekte ve 28'inin de doğrudan hastalık etkenlerini bulaştırmada rol aldığı bilinmektedir<sup>20,24</sup>.

KKKA kenelerle bulaşan viral hastalıklar içinde en geniş yayılma alanına sahip olup, 30'dan fazla ülkeyi etkilemektedir<sup>1,3,25</sup>. Hastalık insanlara kenelerin kan emmesi veya el ile ezilmesi, taze kesilmiş viremik hayvanların vücut sıvıları ve dokuları ile temas ve hasta insanların vücut sıvıları ile temas sonucu bulaşsa da, epidemiyolojik yönden en önemli bulaşma yolu enfekte kenelerin kan emmesidir<sup>3,25</sup>. Keneler hastalığın doğadaki esas taşıyıcısı ve rezervuarı olarak kabul edilirler. Evcil ve yabani hayvanlar virüsü ancak 7-10 gün kadar barındırabilmelerine karşın, virüs kenelerde ömür boyu (1-1.5 yıl), hatta nesiller boyu (transovaryal + transstadial geçiş) kalmakta ve çoğalabilmektedir.<sup>3,26</sup>

KKKA virüsü 30 kadar kene türünden izole edilmiştir. Ancak bu durum, hiç bir zaman söz konusu 30 türün, **gerçek vektör (competent vector)** olduklarını göstermez. Bir kenenin gerçek anlamda vektör olduğunu kabul etmek için, bunun larva ve/veya nimf döneminde kan emdiği viremik bir konaktan virüsü alabilmesi ve gömlek değiştirdikten sonra, erişkin döneminde bunu duyarlı başka konaklara verebilmesi gerekmektedir (**transstadial nakil**)<sup>22</sup>. Aynı şekilde, erişkin döneminde enfekte konaklardan kan emen bir dişi kenenin virüsü yumurtalarına aktarabilmesi (**transovarial nakil**) de vektörlük işareti olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında, bu gibi özelliklere sahip kenelerin

saha koşullarında seçtikleri konakların da hastalık etkenlerini barındıran/üreten bir omurgalı olması gerekmektedir. Tüm bunların yanında, populasyon yoğunluğu, beslenme tarzı ve bazı iklim faktörleri de bir kene türünün etkili bir vektör olup olamayacağını belirleyen unsurlardır<sup>22, 27</sup>. Günümüzde, vektör yeteneği kanıtlanmış altısı **Hyalomma** soyundan olmak üzere, 10 kene türü vardır (*Amblyomma variegatum*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma rufipes*, *H. anaticum*, *H. asiaticum*, *H. truncatum*, *H. impeltatum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus evertsi*, *Rh. rossicus*). Bunlar içinde özellikle bazı *Hyalomma* türlerinin KKKA epidemilerinde çok etkin rol oynadığı kabul edilmektedir ve KKKAH yayılışı da *Hyalomma* türlerinin yayılışı ile örtüşmektedir<sup>3, 27, 28, 29, 30, 31, 32</sup>. *Hyalomma marginatum*'un Balkanlar, Kırım ve Kafkaslarda; *Hyalomma anaticum*'un İran, Pakistan, Türkmenistan ve Tacikistan'da; *Hyalomma asiaticum*'un Orta Asya ve Çin'de; *Hyalomma rufipes*'in ise Afrika'da Kırım-Kongo virüsünün ana vektörleridir<sup>3, 27, 32</sup>. Vektörlük potansiyeli kanıtlanmış kenelerden *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma anaticum* ve *Dermacentor marginatus* ülkemizde yaygın olarak bulunur. Ancak 2005 yılından itibaren başlayan saha çalışmalarının sonucunda KKKA epidemileri ile ilişkili kene türünün *H. marginatum* olduğu ortaya konmuştur<sup>17, 33</sup>.

*Hyalomma* türleri virüsü transstadial (horizontal bulaş) ve transovarial (vertical bulaş) yolla gelişme dönemleri ve nesiller arası da aktarılabilir<sup>3, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36</sup>. Bunun yanında, enfekte olmayan bir konaktan kan emen enfekte keneler virüsü aynı konakta kendileri ile eşzamanlı kan emen enfekte olmayan kenelere de aktarabilmektedirler (non-viraemic transmission)<sup>30, 37, 38</sup>. Yine bazı çalışmalar KKKA virusunun erkek ve dişi keneler arasında venereal yolla bulaştırıldığını göstermektedir<sup>37</sup>. Bütün bu bulaşma yolları (transtadial, transovarial, venereal ve non-viraemic) kene populasyonlarının viremik bir konağa ihtiyaç duymadan enfekte olmalarını ve virüsün doğadaki uzun süreli dolaşımını sağlamada önemlidir.

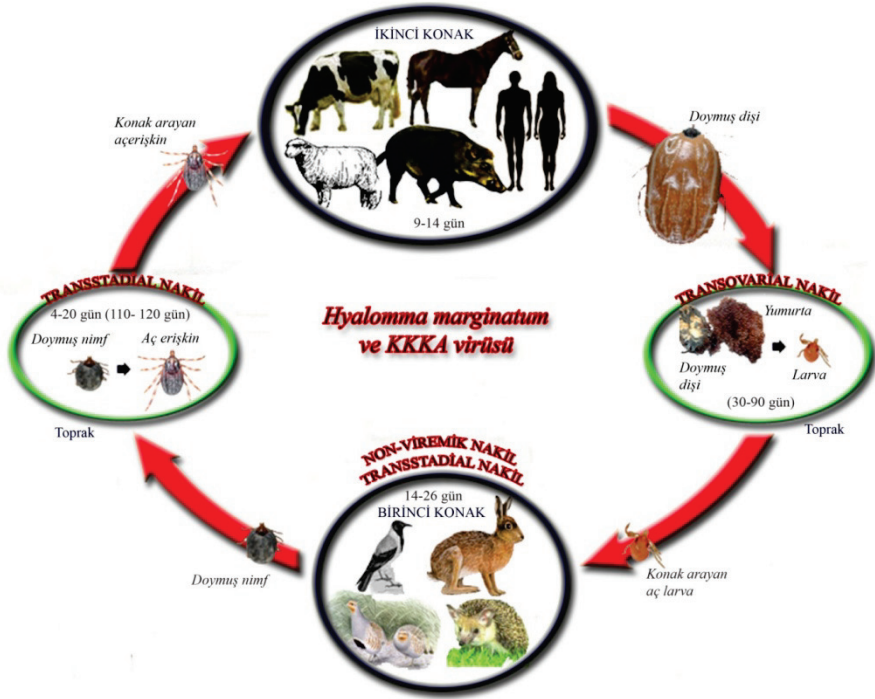
Keneye bakılarak kenenin hastalık etkenini bulaştırıp bulaştırmadığı anlaşılabilir.

Bölgemizde Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsünün ana taşıyıcısı olan *Hyalomma marginatum* (Şekil 4) yaban hayatı ile çok yakından ilişkili olup, bozkır ikliminin diğer iklim kuşakları ile kesiştiği bölgelerde, özellikle de kuru taban örtüsüne sahip bodur ormanlık (meşelikler, çalılıklar) alanlarda yayılış gösterir. *Hyalomma marginatum* iki konutlu bir yaşam döngüsüne sahiptir. Larva ve nimf evreleri beslenmek için küçük yabani hayvanlar (özellikle tavşan ve kirpi) ile yerden beslenen kuşları (karga, keklük, sığırcık, vs.) tercih etmektedirler. Larvadan nimfe dönüşüm aşaması (gömlek değiştirme) konak üzerinde gerçekleşir. Bu hayvanlardan 14-26 gün boyunca kan emip beslenirler ve doymuş nimf olarak yere düşerler. Yaz sonu/sonbahara denk gelen bu aşamada, keneler ya doymuş nimf olarak, ya da 4-20 gün içinde gömlek değiştirip aç erişkin (erkek ve dişi) haline geldikten sonra kışı geçirebilecekleri uygun bir korunağa (taş altları, kemirici yuvaları, ağaç kabuklarının altı, orman taban örtüsünün altı, ot balyaları vb.) girer (diapause). Kışı doymuş nimf veya aç

erişkin olarak inaktif halde geçiren keneler, havaların ısınmasıyla tekrar aktif hale gelip biyolojik döngülerine buradan devam ederler. Bu durum, hastalığın bir yıldan diğer yıla geçiŐini sağlayan en önemli unsurlardandır <sup>3, 39</sup>. Söz konusu bu erişkin keneler, toprakta veya bodur bitkiler altında gizlenmiŐ halde etraflarından kan emebilecekleri bir büyük konağın (domuz vb. gibi yabani hayvanlar ile sığır, koyun ve at gibi evcil hayvanlar ile insan) geçmesini beklerler. Hayvanların yaydığı titreŐimler, ısı ve kokular (CO<sub>2</sub>, amonyak, butirik asit, laktik asit) kenenin konağını hissetmesini ve ona yönelmesini sağlar. Uygun konağa tutunan erişkin keneler, bu konaklarından 9-14 gün boyunca kan emer ve bu sırada iftleŐirler. Doyan dişi keneler toprağa düŐer ve kendilerine yumurtlamaya uygun bir yer bulup ortalama 7000 yumurta bırakıp ölürler. *Hyalomma marginatum*'un yaşam döngüsü, konak hayvan bulabilemesi ve mevsime bağlı olarak (uygun ısı, ıŐık, nem ve diğer bazı ekolojik faktörler) 4 ay ile 1,5 yıl arasında deĐiŐen bir sürede tamamlanır <sup>39, 40, 41, 42, 43</sup> (Şekil 5).



**Şekil 4.** Konak arayan a dişi *H. marginatum*



**Şekil 5.** *Hyalomma marginatum*'un yaşam döngüsü ve KKKK virüsünün dolaşımı.

Balkanlar, Ukrayna ve Güney Rusya'da ortaya çıkan KKKK epidemileri her zaman ekolojik dengelerin değişmesi sonucunda (savaş, tarımsal aktivitelerin değişmesi vs.) yaban hayvanı ve kene sayısındaki artışa bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Bunda özellikle *H. marginatum*'un rol oynadığı bilinmektedir<sup>3, 39</sup>. Ülkemizde hastalığın bu denli geniş boyutlarda ortaya çıkmasını tetikleyen nedenler hala tam anlamı ile açıklanamamış olsa da, hastalığın çıktığı bölgelerde yapılan çalışmalarda *Hyalomma marginatum*'un en baskın kene türü haline geldiği ortaya konmuştur<sup>33, 44</sup>. Bu kenenin virüsü hem transstadial hem de transovarial olarak naklettiği gösterilmiştir<sup>44, 45</sup>. KKKK hastalığının yoğun olarak görüldüğü bölgelerde insanları en çok tutan kene türünün *Hyalomma marginatum* olduğu ortaya konmuş; buralarda tarım arazilerinden toplanan aç *H. marginatum*'larda %16.43'ünde virus RNA'sı saptanmıştır (yayınlanmamış bulgular).

Kenelerin popülasyon dinamiği abiyotik (iklim, çevre) ve biyotik (konak hayvan) faktörlere bağlıdır. Vektörler sıkı sıkıya iklim koşullarına bağımlı olduklarından, iklim vektörlerle bulaşan hastalıkların yayılış alanlarının belirleyicisidir<sup>46, 47</sup>. *Hyalomma marginatum*, oldukça kurak bozkır iklimine adapte olmuş bir kenedir. Nemin yüksek olduğu bölgelerde pek bulunmaz. Bu kene ilkbaharda ortalama günlük ısı 10.5°C 'yi aştığında aktifleşir. Isının 22-27°C ve nemin %75-100 olduğu yerlerde gelişimini optimum seviyede sürdürür. Konak arayan aç



erişkinler ısının 27°C 'yi aşmadığı durumlarda toprak yüzeyinde aktif olarak konak beklerler. Hava sıcaklığının 30°C, toprak ısısının ise 45°C'yi aştığı saatlerde gölgede saklanır, hatta toprak içine gömülürler. Kan emip doyduktan sonra yere düşen dişiler, ortalama günlük ısının 16°C'nin altına düşmesi durumunda yumurtlamazlar. Gömlek değiştiren nimfler 7-42°C ısı ve %0-100 nispi nem gibi daha ekstrem şartlarda bile gelişmelerini tamamlayabilmektedir<sup>42</sup>.<sup>43</sup>. Ülkemizde Nisan ayında 5° C'yi geçen gün sayısının ve Nisan ayındaki ortalama sıcaklığın salgının görülmesinden önceki yıllarda giderek arttığı saptandı<sup>1</sup>. Ancak, tek başına sıcaklık artışının son 20 yıldır Avrupa'da kene ile bulaşan hastalıklardaki artışı açıklayamayacağı genel kabul görmektedir<sup>48</sup>. Türkiye'de abiyotik unsurların analizi sonucunda, *Hyalomma marginatum* için uygun yaşam alanları haritalandırılmış ve hastalık açısından yüksek risk bölgeleri belirlenmiştir. Hastalık riskinin vektör kenenin varlığı ve parçalı arazi yapısı ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur<sup>44, 49</sup>. Bunun yanında, geçmiş 20 yıllık dönemin incelenmesi sonucunda, bazı bölgelerde ısı artışları ve ekolojik değişiklikler (bitki örtüsünün artması) de gözlenmiştir (yayınlanmamış bulgular). Bu değişikliklerin kene ve yaban hayvanı sayısının artışına ne derecede etkili olduğu araştırılmaya devam edilmektedir.

Biyotik faktörlerin kene sayısının artışıdaki rolü çok iyi bilinmektedir<sup>46, 47</sup>. Türkiye'de elde edilen bazı kaba sonuçlar doğrultusunda KKKA'nin görüldüğü bölgelerde çevresel değişimlerin yanında, yaban hayvanı sayısında da belirgin artışlar olduğu anlaşılmaktadır. Burada özellikle dikkat çeken yaban domuzu artışı olmuş olsa da, yaz döneminde bu hayvanlardaki erişkin kene enfestasyonlarının, sığırlardakine oranla çok düşük düzeyde olduğu görülmektedir<sup>45</sup>. Bu da, sığırların kenelerin çoğalmasındaki başlıca hayvanlardan biri olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan *Hyalomma* türlerinin aktif olmadığı dönemlerde domuzlarda virusun bulunması (yayınlanmamış bulgular), bu hayvanlar üzerinde kış döneminde beslenen kene türlerinin (*Dermacentor*, *Haemaphysalis*) KKKA epidemisinde önemli rollerinin olabileceğini akla getirmektedir. Nitekim yaz döneminde tavşanlarda eşzamanlı beslenen *Hyalomma* ve *Dermacentor* larva/nimflerinin bulunması<sup>45</sup>, virusun döngüsünün tamamlanmasında alternatif bir yol olabilir. Bu tip fenomenlerin (eşzamanlı beslenme ve non-viraemic transmission) TBE ve diğer bazı viral hastalıkların epidemiyolojisinde çok önemli olduğu bilinmektedir<sup>50, 51, 52, 53</sup>. Tavşanlarda ve yerden beslenen kuşlarda da (keklik, hindi) yoğun miktarda *Hyalomma* larva/nimf enfestasyonları belirlenmiş, aynı zamanda tavşanlarda virus da tespit edilmiştir<sup>45</sup>. Bu durum, tavşanların virusun dolaşımı ve kenenin çoğalmasındaki rolünü göstermektedir. Diğer taraftan, inanılan aksine, yerden beslenen kanatlıların *Hyalomma marginatum*'un sayısal artışına neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği anlaşılmaktadır.

Sosyo-ekonomik faktörler (savaş) KKKA epidemilerinin ortaya çıkışını sağlayan ekolojik değişimlerin temelini oluşturmuştur<sup>3, 39</sup>. Türkiye'de salgının ilk çıkışını takiben benzer senaryolar üzerinde durulmuş ve 1990'ların ortasından itibaren uygulanmaya başlanan avlanma ve yayla yasaklarının KKKA salgınının çıkışı ile

ilgili olabileceğine dikkat çekilmiştir <sup>1</sup>. Ancak bu saptama bu kadar geniş alana yayılan bir salgını tek başına açıklayamamaktadır. Son yıllarda yapılan gözlemler sonucunda farkına varılan, belki de en önemli, iki faktör ise koyun/keçi popülasyonunda 80'li yılların ortasından beri %70'leri aşan azalma ve tarım alanlarının boş kalmasına neden olan insan göçüdür. Bu iki faktörün, dolaylı olarak uygun bitki örtüsünün oluşumuna ve bölgemizde KKKK virusu ve *H. marginatum* için temel konak olan tavşan popülasyonunda artışa neden olabileceği oldukça mantıklı görünmektedir.

### **Hayvanlarda KKKAH**

KKKAV doğada kene-omurgalı-kene döngüsü içinde dolaşır. Hayvanlarda viral replikasyon olmasına rağmen herhangi bir hastalık belirtisi gözlenmez, bu nedenle de Veteriner Hekimliğinde bilinmez. Yine de, zoonotik öneminden dolayı 2006 yılından beri OIE (Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu) tarafından bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. Endemik bölgelerde hayvanlar arasında yapılan antikor saptanması çalışmalarında sığırlar ve koyunlarda prevalans yüksektir <sup>3, 27</sup>. KKKK virüsü, kirpiller ve tavşanlar gibi kenelerin immatur formlarına konaklık yapan küçük hayvanlarda da gösterilmiştir <sup>3, 27</sup>. Diğer yandan, KKKAV'na karşı antikorlar, Avrupa, Asya ve Afrika'nın çeşitli bölgelerinde atlar, eşekler, keçiler ve domuzların serumlarında gösterilmiştir <sup>4</sup>. Güney Afrika'da devekuşu eti endüstrisinde <sup>54</sup> ve mezbahasında çalışan işçilerin <sup>55</sup>, kan teması veya deri yüzerken kenelere temas sonucu enfekte oldukları bildirilmiştir. Salgın sırasında kuşlarda antikor saptanmamışsa da <sup>56, 57</sup>, devekuşları deneysel olarak enfekte edilmiş ve enfeksiyondan sonra 1-4 gün boyunca viremi gözlenmiştir <sup>55</sup>. Bu çalışma sonucunda halk sağlığını yakından ilgilendiren bir sonuca ulaşılmış ve devekuşlarının kenelerden temizlendikten (akarid uygulaması) sonra, kesilinceye kadar 14 gün beklenmesi önerilmiştir. Bu durum, potansiyel mezbaha bulaşını önlemek açısından, kesimi yapılan memeli hayvanları için de geçerlidir.

### **KKKA'de Patogenez**

Viral kanamalı ateşlerin (VKA) patogenezleri benzerlik gösterir <sup>58, 59</sup>. 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 <sup>59, 60</sup>.

Virüs, vücuda girdikten sonra, tipik olarak bölgesel lenf bezlerinde ve yerel dokularda çoğalır, sonra lenf ve monositler yoluyla başta dalak, karaciğer, lenf bezleri, akciğer, adrenal bezler ve endotel olmak üzere vücuda yayılır. Makrofaj göçü ile parenkimal hücrelerin sekonder enfeksiyonu söz konusu olur. Etkilenen organlar, VKA'in türüne göre değişir. Enflamatuar hücre infiltratları genelde mononükleer hücreler ve nötrofillerdir<sup>61</sup>. Bağışıklık hücrelerinden özellikle makrofajların ve endotel hücrelerinin doğrudan ya da dolaylı olarak

mediyatörler aracılığı ile etkileşimi ile hücre aktivasyonu sonucunda, enflamatuvar ve vazookaktif süreç başlar ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tablosu oluşur <sup>62</sup>.

Patogenezde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. Endotel iki şekilde hedeflenir <sup>63</sup>:

- 1) Dolaylı olarak viral veya virusun yönlendirdiği konak kökenli faktörlerin endotel aktivasyona ve disfonksiyona yol açması ve/veya
- 2) Doğrudan vürusun enfeksiyonu ve endotel hücreleri içinde çoğalması.

Endotel hasarı trombosit agregasyonu ve degranülasyonunun stimülasyonu ile intrensek koagülasyon kaskadını aktive ederek hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. Gerçekten de, ölen olgularda hastalığın erken evrelerinden başlayarak koagülasyon bozukluğunun göstergeleri vardır ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) hastalığın erken bulgularından biridir. Ölen hastalarda anlamlı olarak daha belirgin DİK saptanmıştır <sup>64</sup>.

Hemostazın bozulması, endotel hücreleri, trombositler ve/veya koagülasyon faktörlerinin disfonksiyonu sonucunda gelişir. DİK pek çok VKA'de öne çıkar. Doku hasarı enfekte olan hücrelerin doğrudan nekrozu veya dolaylı olarak hücrelerin apoptozu yoluyla gerçekleşir. Viral kanamalı ateşlerde hayvan modelleri sınırlıdır, örneğin KKKA'de hayvan modeli yoktur.

Türkiye'den bildirilen olgularda reaktif hemofagositozun KKKA patogenezinde ve özellikle önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür <sup>65, 66, 67</sup>. Ayrıca, ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır <sup>64</sup>. 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 <sup>66, 67</sup>.

## Klinik Bulgular

### 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, başağrısı, 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<sup>68</sup>. 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 seyrederek. 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 KKKK 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 farklı fazları görülebilir. Kötü prognoz indikatörleri pek çok etken için ortakdır, 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. Olgu fatalite hızlarındaki farklılıklar pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir<sup>69</sup>:

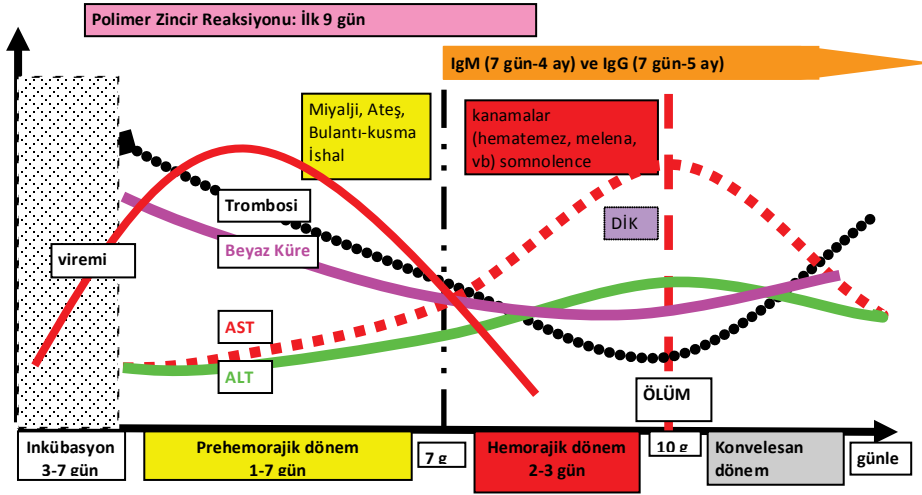
1. Suş farklılığı
2. Sağlanan sağlık hizmetinin kalitesinde farklılık
3. Birlikte seyreden başka bir enfeksiyon
4. Hastaların semptomların varlığında farklı hassasiyet göstermesi

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

## Klinik Seyir<sup>69</sup>

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<sup>70</sup>. KKKK enfeksiyonunun tipik seyri 4 ana bölümde tanımlanır: inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemler<sup>3</sup> (Şekil 6). *İnkübasyon dönemi*, kenenin ısırması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir ve kesin bir rakam vermek güç olsa da 3-7 gün olarak bildirilmiştir<sup>71</sup>. Hastaların %50-60'ında kene ısırma öyküsü vardır. İnkübasyon süresi, viral yük ve enfeksiyon yoluna bağlı olarak değişebilir, örneğin kan yoluyla geçişlerde daha kısadır. Hastaneye başvurmadan önce ortalama süre Türkiye'de 5.5 gün ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3.5 gün olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>.





**Şekil 6.** Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Klinik Seyri<sup>69</sup>

*Prehemorajik dönem*, ani ateş yükselmesi (39-41 °C), başağrısı, mialji, baş dönmesi ile karakterizedir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Ek belirtiler, ishal, bulantı ve kusmadır. Yüz, boyun ve göğüste hiperemi, konjonktivit bu dönemde görülür. Bu dönem 1-7 gün sürer (Tablo 3).

**Tablo 3.** Türkiye’den bildirilen KKKA olgularında belirti ve bulgular

Belirti ve Bulgular	%
Bulantı-kusma	80
Mialji	70
Ateş	75
Başağrısı	75
Kanamalar	48
Epistaksis	40
Hematemez	26
Hematüri	16
Melena	14
Hemoptizi	8
Konjonktivada kızarıklık	42
Makülopapüler döküntü	35
Hepatomegali	35
İshal	34
Uyku hali	20
Sarılık	10
Splenomegali	10
Lenfadenopati	15

*Hemorajik dönem*, kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3. ve 5. günlerinde başlar. Kanama, hastalığın büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları 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, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal), genital (vajinal), üriner sistem (hematuri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Klinikte izlenen bir hastada ani ve şiddetli ağrı nedeniyle akut apandisit düşünülmüş, ancak opere edildiğinde apendikte patoloji görülmemiş, buna karşın iç ve dış oblik kaslar ve çekumda kanama saptanmıştır. Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir (Tablo 3).

*Konvalesan dönem* hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Hastanede kalma süresi yaklaşık 9-10 gündür. Konvalesan dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç dökülmesi, polinörit, solunum güçlüğü, kserostomi, zayıf görme, işitme ve hafıza kaybı bildirilmiştir<sup>3,17</sup>, ancak bu bulguların hiçbiri Türkiye'deki hastalarda görülmemiştir. Bradikardi ve kan basıncı düşüklüğü gibi kardiyovasküler değişiklikler 1979 yılında bildirilmişse de<sup>3</sup>, son zamanlarda rapor edilmemiştir<sup>69</sup>. Hepatorenal yetmezlik Güney Afrika'dan bildirilmiş<sup>71</sup>, ancak Türkiye'den bildirilmemiştir. Hastalığın relapsı yoktur.

### ***Biyokimyasal testler***

Trombositopeni enfeksiyonun değişmez bulgusudur<sup>71</sup>. 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<sup>71</sup> (Şekil 6).

## **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 (Tablo 4). Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, viruslar ve enfeksiyon dışı etkenleri kapsar (Tablo 5). 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.

**Tablo 4.** Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Olgularına yaklaşım için algoritma**Şüpheli olgunun değerlendirilmesi**

Klinik belirtiler (Ateş, miyalji, kanamalar)

Öykü

- i. Endemik bölgeden gelmiş olmak
- ii. Endemik bölgelerde aktiviteler (piknik, gezi gibi)
- iii. Kene ısırması
- iv. Endemik bölgede hayvancılık ile uğraşma

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

**Koruyucu önlemler**

- a. Hastanın izolasyonu
- b. Sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimi
- c. Bariyer önlemlerinin kullanılması

**Tanınım kesinleştirilmesi**

PZR ve ELISA için serum

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

**Tedavi**

1. Özellikle erken dönemde başvuran olgularda Ribavirin kullanımı
2. Tanı kesinleştirilmemişse diğer olası etkenlerin gözden geçirilmesi gerekir. Doksisisiklin veya eşdeğeri ilaç başlanmalıdır.
3. Hematolojik destek
  - a. Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazma
  - b. Trombosit solüsyonları
4. Solunum desteği

**Takip**

1. Hastalığın relapsı yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak takibi gerekmez.
2. Virüse maruz kaldığından şüphelenilen kişiler, örneğin sağlık çalışanları tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle 10 gün boyunca izlenebilirler.

**Tablo 5.** Ayırıcı tanı

<b>Hastalık</b>	<b>Ayırıcı tanı</b>
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
Diğer kanamalı ateşler	
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglutinasyon
Salmonella	Widal testi
Flebovirusler (Tatarcık humması)	
Enfeksiyon dışı nedenler	
Vitamin B12 eksikliği	Pansitopeni ve serumda B12 düzeyi
Febril nötropeni	Altta yatan hastalık
İlaç yan etkileri	
Metamizol	Öykü

## Laboratuvar Tanı

### Seroloji

Hastalığın başlamasından 7 gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanabilir <sup>72</sup>. 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 <sup>73</sup>.

### Moleküler yöntemler

Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi KKKAV enfeksiyonunun hızlı tanısında tercih edilmesi gereken yöntemdir <sup>74</sup>. Yöntem son derece özgün, duyarlı ve hızlıdır <sup>73, 74</sup>.



## Konvalesan Dönem ve Sekeller

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi enfeksiyonu sonrasında herhangi bir sekel bildirilmemiştir.

## Risk Grupları ve Korunma <sup>75</sup>

Kene tutunmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Ülkemizde ana risk grubu tarım ve hayvancılıkla uğraşanlardır. Bunun dışında Veteriner hekimler, mezbaha işçileri, rekreasyon aktivitelerinde bulunanlar da risk altındadır. Hayvan kesimi sırasında dolaylı olarak kenelere maruz kalmanın da risk oluşturduğu kabul edilmektedir. <sup>76</sup>.

Kenelerle bulaşan enfeksiyonların önlenmesinde iki temel strateji söz konusudur. Bunlar, kişisel korunma önlemlerinin uygulanması ve artan kene popülasyonunun kabul edilebilir seviyeye indirilmesidir.

Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene kontrolü yapmak, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi klasik kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler. Özellikle akşamları eve dönüşlerde genel vücut kontrolünün yapılması ve kene bulunması halinde hemen çıkartılması, olası enfeksiyonların önüne geçmenin en önemli yoludur.

Kene enfestasyonlarından korunmak amacıyla permetrin emdirilmiş dış katman giysilerin kullanılması Dünya’da önerilen bir yöntemdir. Ülkemizde bu yöntemin uygulanması teşvik edilmiş olsa da, gerek hedef kitlenin ilgisizliği, gerekse yanlış uygulamalar yüzünden (sadece paçalara sıkma), başarı sağlanamamıştır.

Permetrin’in sadece paçalara sıkılması çok yanlıştır; bunun sağladığı kısa süreli uyarı kenenin tutunma refleksini ve tükrük salgısını artırır .

Hayvancılıkla uğraşanlar, enfekte doku ve kan ile temas etmemeli, hayvanlar üzerinde bulunan keneleri çıplak elle koparmaya veya ezmeye çalışmamalıdır <sup>75</sup>.

Günümüzde kene sayısını azaltmaya yönelik tek etkili yöntem akarid/insektisid uygulamalarıdır. Bu, hayvanların ve çevrenin ilaçlanması olarak iki şekilde yapılabilmektedir.

Ulaşılabilen konak durumundaki hayvanlar (meraya çıkan çiftlik hayvanları) ilkbahardan itibaren periyodik olarak et ve süt ürünlerinde rezidüel etkisi olmayan akaridlerle ilaçlanarak, bunların üzerindeki kenelerin öldürülmesi ve takip eden kene enfestasyonlarının engellenmesi sağlanmalıdır. Bu uygulamanın düzenli olarak bir kaç yıl süre ile yapılması kene sayısının azaltılması için en etkili yöntemdir.

Çevre ilaçlaması doğada aktif veya inaktif durumda bulunan kenelerin öldürülmesi amacıyla uygulanır. Ancak bu, bilinmeyen etkisi ve beraberinde getirebileceği kabul edilemez olumsuzluklardan dolayı kuşku ile yaklaşılması

gereken bir uygulamadır. Örneğin enfekte kenelerin bulunduğu kesin olarak bilinen bazı tarım arazilerinin sınırları ilaçlanabilir, ancak bunun dışında büyük çaplı çevre ilaçlamalarından kaçınılmalıdır.

Metropollerde kene sayısını azaltmak amacıyla çevre ilaçlaması yapılmamalıdır. Çevre ilaçlaması ancak uzmanların önerileriyle ekosistemin zarar görmeyeceği alanlarda yapılabilir. Buna karar verecek olan ilgili uzmanlar olmalıdır. Yerel otoritelerin veya ilaçlama firmalarının bu kararları kendi başlarına vermelerinin önüne geçilmelidir.

## **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 bildirilmiş<sup>77</sup> olmakla birlikte, deneyim belirli bir dönem ve bir ülke ile sınırlıdır.

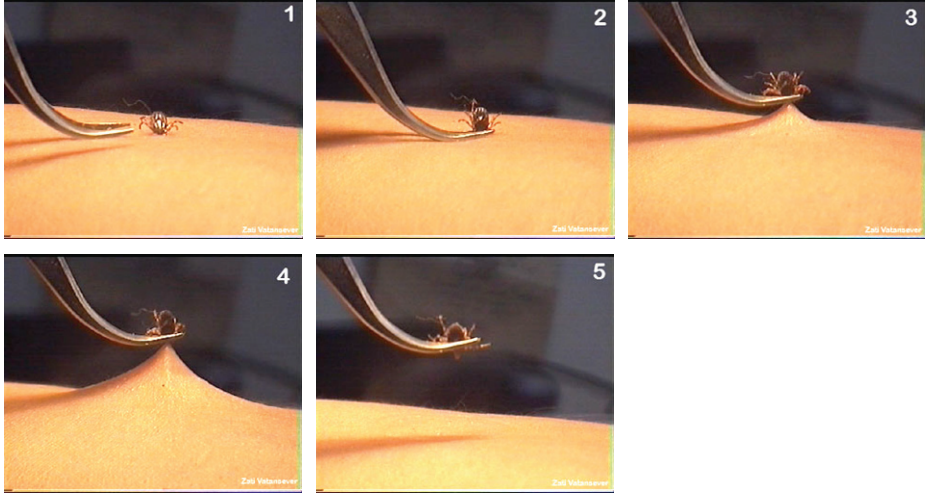
Avrupa'da 'kene aşısı' veya "kene ateşi aşısı" olarak bilinen aşı Tick-borne encephalitis virusuna karşı geliştirilmiş bir aşı olup ne kenelere ne de KKKA virusuna karşı koruyuculuğu yoktur.

## **Kenenin Çıkarılması**

Kenenin tutunması durumunda önemli olan kenenin nasıl değil, ne zaman çıkarıldığıdır. Kenenin bir an önce çıkarılması her hangi bir hastalık etkeninin vücuda girmesini engellemek açısından çok önemlidir.

Her ne kadar ince pens veya benzeri ticari araçlar kullanılabilse de, kenelerin el ile tutulup çıkarılması da geçerli bir 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 ince bir pens veya baş ve işaret parmakları ile sıkıca tutularak sabit ve yavaş bir kuvvetle çekilmelidir (Şekil 7). Daha sonra, deri sabunlu su veya herhangi bir antiseptik ile iyice temizlenmelidir. Kene çıkarılmasında zorlanıldığı veya çekinildiği durumlarda bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Kenenin 'kafası' diye tanımlanan şey aslında deri içine soktuğu ağız organelleridir. Bunlar kitin yapısındadır ve salgı bezi içermez. Dolayısıyla deri içinde kalmaları virüsü bulaştırma riskleri minimumdur. Bu bir ağaç kıymığının batması gibi değerlendirilmeli ve daha sonra gerekli antiseptik özen gösterilerek çıkartılmalıdır.

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. Kenelerde kusma diye tanımlanabilecek yüksek miktarda ani tükürük salgınımı ancak çeşitli kimyasal veya fiziksel uyarılar sonucu oluşur. Bu nedenle kenelerin üzerine sigara basmak veya kolonya, gaz yağı, alkol, eter ve hatta sıvı sabun dökmek gibi yöntemler kesinlikle uygulanmamalıdır.



**Şekil 7.** Kenenin pens ile çıkartılması.

## Tedavi ve Olgu Yönetimi

### *Sıvı tedavisi*

Ciddi mikrovasküler bozukluk, agresif sıvı replasmanını gerekli kılar. Diğer yandan, hızlı sıvı tedavisi belirgin pulmoner ödeme sonuçlanabilir. Her bir olgu olarak ihtiyacına göre değerlendirilmelidir.

Viral kanamalı ateşlerin patogenezi septik şok ile önemli benzerlikler gösterdiğinden bu yönde destekleyici tedaviler uygulanabilir. Bu açıdan erken tedavi fatalite ve organ bozukluğunun önlenmesinde belirgin farklılık yaratabilir.

### *Kan ürünleri ve DİK tedavisi*

Kanamalı ateşlerden özellikle Ebola, Marburg ve KKKK'a de kanamalar çok fazla miktarlarda olabilir. Dıştan görünen bir kanama olmasa da, gastrointestinal yolda belirgin kanamalar olabilir. Bununla birlikte, kan ürünleri ampirik 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  $<50,000/\mu\text{L}$  ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı  $<10,000/\mu\text{L}$  ise uygulanmalıdır (1-2 U/10 kg). Her bir ünite trombosit süspansiyonu ile trombosit sayısı  $2,000/\mu\text{L}$  kadar artar, ancak devam eden DİK nedeniyle trombosit tüketimi olduğu için bu artış daha düşük olabilir.

Taze donmuş plazma (TDP, 15-20 ml/kg) fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altında olduğu zaman düşünülmelidir. Taze donmuş plazma yerine, fibrinojen konsantreleri (total doz 2-3 g) veya kriyopresipitatlar (1 U/10 kg) verilebilirse de

TDP, DİK'te eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün,10 mg) DİK'li hastalarda özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir <sup>78</sup>.

### *Konvalesan plazma*

En çok veri arenavirüs enfeksiyonlarından elde edilmiştir. Arjantin Kanamalı Ateşi'nde uygun şekilde titrasyonu yapılmış konvelesan plazmanın ilk 8 günde verilmesinin fatalite oranını %15-30'dan %1'e düşürdüğü gösterilmiştir <sup>79, 80</sup>. Bununla birlikte, bu tedavi, tedavi edilenlerin %10'unda ateş, serebellar bulgular ve kraniyal sinir tutulumu ile karakterize nörolojik tabloya neden olmuştur.

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 <sup>81</sup>. Ancak bu çalışmada kontrol grubu yoktur ve sadece 7 hasta ile sınırlıdır.

### *Koagülasyon modülatörleri*

Septik şokta prokoagülan ve antikoagülan dengesine dayanan ajanların kullanımı literatürde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bu amaçla, heparin, antitrombin III, doku faktörü inhibitörü, aktive protein C'nin etkili oldukları gösterilmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak son çalışmalar bu konuda bazı şüpheler yaratmaktadır. Ayrıca, protein C kullanımı da ciddi kanamalar ile sonuçlanabilmektedir <sup>82, 83</sup>.

### *İmmünmodülatörler*

Septik şokun patogenezinde aşırı aktif immün yanıtın varlığı, çeşitli immün modülatörlerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bunlar arasında, ibuprofen, kortikosteroidler, anti-TNF- $\alpha$ , nitrik oksit inhibitörleri ve çeşitli interlökinler sayılabilirse de, bugüne kadar hiçbirinin etkinliği tam olarak gösterilmiş değildir.

### *Antibiyotik kullanımı ve sekonder enfeksiyonlar*

Kesin tanı konuluncaya kadar, hastaların yaşadıkları bölgeye göre değişmek üzere, ayırcı tanıda dışlanamayan endemik olan enfeksiyonlara yönelik antibiyotik ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla Türkiye'de en çok gündeme gelecek ilaç doksisisiklidir.

### *Gebelik*

Annenin yaşamının kurtarılması için fetusun tahliyesi gerekebilir. Yenidoğanlarda fatalite neredeyse %100'dür <sup>84</sup>. Ribavirin kullanımı gebelikte önerilmez ama annenin hayatının kurtarılması için gerekli olabilir.

## SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE KKKA

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 nozokomiyal olgu saptanmıştır <sup>4</sup>. Bugüne kadar, Pakistan, Dubai, Irak, Güney Afrika, Arnavutluk, Moritanya, İran ve Türkiye'den sağlık çalışanları arasında mesleki KKKA enfeksiyonu bildirilmiştir <sup>85</sup>.

Enfekte kana maruz kalan sağlık çalışanlarının %8.7'sinde ve iğne yaralanması olanların %33'ünde hastalık gelişmektedir <sup>86</sup>. Perkütan yaralanma en yüksek bulaştırıcılık oranına neden olur. Hastalığın bulaşmasında diğer önemli risk faktörleri, gastrointestinal kanamanın önlenmeye çalışılması ve tanısı konulmamış hastaların acil serviste ameliyata alınmasıdır. Enfeksiyonun havayoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşkulandırılmış olsa da, dökümanite edilmemiştir <sup>4, 85</sup>. 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 <sup>87</sup>. Bu durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

### 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 <sup>85</sup> (Şekil 8).



**Şekil 8.** Sağlık çalışanlarının temas sonrası takibi

# KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ'NİN TEDAVİSİNDE RIBAVİRİN

Ribavirinin Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde (KKKA) kullanımında bilimsel çalışmalar devam etse de, uluslararası rehberlerin ve otoritelerin önerileri açıktır. Ribavirin özellikle erken dönemde tedavi amaçlı ve yüksek riskli durumlarda maruziyet sonrası profilaksi (post-exposure prophylaxis) amaçlı olarak mutlaka kullanılmalıdır.

Uluslararası Kuruluşların görüşleri

1. ECDC (Avrupa Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi) Eylül 2008 raporunda, ribavirin etkinliğinin belirlenmesi için yapılacak randomize kontrollü çalışmanın etik olmayacağı açık olarak belirtilmiştir.
2. Dünya Sağlık Örgütü'nün, "Temel ilaçlar" listesinde Mart 2007 tarihinden itibaren KKKA'ne etkili bir ilaç olarak yer almıştır. Açık olarak önerilmektedir.
3. CDC (Amerika Birleşik Devletleri Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi) tarafından randomize kontrollü çalışma bulunmamasına rağmen yararlı olduğu belirtilmiştir.
4. Pakistan rehberi. Epidemic Investigation Cell (EIC) Public Health Laboratories Division, National Institute of Health of Pakistan (DSÖ ve Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health ile birlikte hazırlanmış). Ribavirinin KKKA için spesifik bir ilaç olmadığı fakat KKKA tedavisinde yardımcı olduğunun gösterildiği vurgulanarak hastanın, olası KKKA tanımına uyuması haline ribavirin tedavisine hemen başlanması önerilmektedir. Ayrıca bu rehberde, olası veya doğrulanmış olgunun kan veya vücut sıvılarıyla iğne yaralanması veya muköz membran teması gibi doğrudan teması olan kişilere başlangıç tetkikleri yapılarak profilaktik ribavirin başlanması yer almaktadır (Epidemic Investigation Cell Public Health Laboratories Division National Institute of Health, Islamabad Guidelines for Crimean- Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) [www.whopak.org/pdf/guidelines\\_for\\_CCHF.pdf](http://www.whopak.org/pdf/guidelines_for_CCHF.pdf) )

Hekimlerin sıkça kullandıkları güncel başvuru kaynakları KKKA tedavisinde ribavirin kullanımını önermekte ve ilacın dozlarını belirtmektedirler.

1. Sanford Rehberi 2009, sayfa 137
2. Uptodate, elektronik ulaşım <sup>88</sup>

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği ve İtalyan Viroloji Derneği'nin 27-28 Haziran 2008'de, düzenledikleri "Viral Kanamalı Ateşler" toplantısının sonuç bildirisinde şu ifadeler yer almıştır:



“Toplantıya katılanlar arasında özel deneyimleri olan bilim insanları tek antiviral ilaç olan ribavirinin özellikle erken safhada mutlaka kullanılması gerektiğini belirttiler. Bu konuda randomize kontrollü çalışma yapmanın mümkün olamayacağı tüm katılımcılar tarafından paylaşıldı. Tüm katılımcılar, hasta olurlarsa bu ilacı alacaklarını ve dolayısıyla böyle bir çalışma tasarımında ilacı kullanmaya gönüllü olmayacaklarını belirttiler.”

## Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Dışında Kullanım

Ribavirin, viral kanamalı ateşlerde özellikle Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Lassa ateşi ve Hanta virus enfeksiyonlarında kullanılan tek antiviral ilaçtır. Ayrıca, kronik hepatit C enfeksiyonunda interferon ile kombine olarak, solunum sinsiyel virus enfeksiyonlarında da kullanılır <sup>89 90</sup>. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsünün yer aldığı *Bunyaviridae* ailesinin virüsleri genel olarak ribavirine duyarlıdır <sup>91</sup>. Bugüne kadar prospektif randomize kontrollü çalışma sadece Hanta virus enfeksiyonlarına karşı 1991’de Çin’de yapılmış ve ribavirin belirgin olarak mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Yazarlar, özellikle erken kullanımın daha etkili olduğunu bildirmişlerdir <sup>92</sup>.

## Laboratuvar Ortamında Etkinliği

Ribavirin, *in vitro* çalışmalarda KKKA virüsüne karşı etkili olarak bulunmuştur <sup>93</sup>. <sup>94</sup>. *In vitro* inhibe edici konsantrasyonlarda ribavirinin makromoleküler sentezi ve sitokin yanıtını inhibe ettiği de gösterilmiştir <sup>95</sup>. Farelerde ribavirinin karaciğerde KKKA virüsünün çoğalmasında belirgin olarak azalttığı ve mortaliteyi düşürdüğü belirtilmiştir <sup>93</sup>. Alternatif ilaçlar arasında ribavirinin KKKA’ya karşı en etkili ilaç olduğu bildirilmiştir <sup>96</sup>. Ancak henüz uygun bir hayvan modeli geliştirilememiştir.

## Klinik Kullanımda Yararı

Klinik kullanımda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, gözlemsel çalışmalarda yararlı olduğu belirtilmiştir <sup>11, 12, 97, 98, 99</sup> ve ribavirin alan gruplarda fatalite oranının rakamsal olarak daha düşük olduğu gözlenmektedir (Tablo 6).

**Tablo 6.** 1995 yılından bu yana yayınlanan gözlemsel çalışmalar

Ülke, yazar, yıl	Hasta sayısı	Ribavirin alanlarda ölüm oranı	Ribavirin almayanlarda ölüm oranı
Pakistan <sup>98</sup>	3 sağlık çalışanı	0/3 (0%)	-
İran <sup>99</sup>	139	42/139 (30%)	22/48 (46%)
Türkiye <sup>100</sup>	45 ciddi hasta	0/22 (0)	1/23 (4.3%)
Türkiye <sup>12</sup>	60	2/22 (9%)	4/38 (10.5%)
Türkiye <sup>101</sup>	218	9/126 (7.1%)	11/92 (11.9%)

## Randomize Kontrollü Çalışmada Etik Sorunlar

Etik nedenlerden dolayı, randomize klinik çalışma yapılamayacağı DSÖ genelgesi, ECDC 2008 raporu ve ESCMID-KLİMİK 2008 toplantı sonuç bildirisinde belirtilmiştir.

## Gözlemsel Sonuçlar Dikkatle İrdelenmeli

Randomize kontrollü çalışma yapılamayacağı için gözlemsel çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu konuda yapılacak klinik gözlemsel çalışmalarda en temel sonuç ölçütü (primer outcome) ölümlerdir. İlacın etkili olup olmadığı, hastaların klinik seyirlerinin titiz bir şekilde gözlenmesiyle kestirebilir. Ancak belli başlı karıştırıcı değişkenler kontrol edilmelidir. Buna göre,

1. Semptomların başlangıç günü ilaca farklı yanıt alınmasının nedenlerinden en başında gelir. Hastalığın ileri safhasında kanamalar başlamış olacaktır. Bu aşamada ilaç kullananlarla, erken aşamada kullananlar tabakalanmış olmalıdır.
2. Geriye dönük gözlemsel çalışmalarda ciddi ve hafif seyirli hastalar ayrı ayrı tabakalanmalıdır. Aksi takdirde hatalı sonuç kaçınılmazdır.
3. İlacın başlamasında var olan gastrointestinal semptomların varlığı önemlidir. Hematemezi olan bir hastada ilacın etkin serum düzeyine ulaşması beklenemez.

Erken dönemde ribavirin kullanımını vurgulayan ilk çalışmalarda, hastalığın başlangıcında viremi olduğu için ribavirinin etkili olabileceği şematik ve hipotetik olarak gösterildi. Hastalığın kanamalı evresinin hemen öncesinde sitokin fırtınasının başlaması nedeniyle, kanamalı dönemde antiviraller yerine antiinflamatuvar ajanların etkili olabileceği de ileri sürüldü<sup>97, 102</sup>. İran'dan iki çalışmada, ribavirinin ilk 72 saatte kullanımıyla %20 olan fatalite hızının %5'in altına indiği bildirildi<sup>103, 104</sup>. Ülkemizden bir çalışmada ise, erken dönemde ribavirin kullanılmasının laboratuvar değerlerine olumlu etkisi gösterildi<sup>105</sup>. Bakır-Özbey (3)'in çalışmasında ise Kastamonu Devlet Hastanesi'ne başvuran toplam 85 hastadan 47'sinin izlem sonucu sunuluyor. Hastalardan 38'i sevk edilmiş; izlenen 47 hastanın 43'üne erken dönemde ribavirin verilmiş ve ölen hasta olmamış<sup>106</sup>.

Bugüne kadar KKKA enfeksiyonunda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir. Gebelerde önerilmez.

## Ribavirin Profilaksisi

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi saptanmış bir hastadan eline iğne batması veya hasta bakımında yakın temas gibi yüksek riskli durumlarda ribavirin ile profilaksi önerilir<sup>85</sup>. Yakın temas veya iğne batması söz konusu değilse, gün aşırı tam kan sayımı ile takip yapılabileceği ve gerekirse ribavirin başlanabileceği belirtilmiştir.

## **Ribavirin Dozu**

### 1. Tedavi:

Başlangıç: 15 mg/kg 6 saatte bir. YetiŐkinler için 4x1g ve başlangıçta 2gr yükleme dozu ile 4 gün süreyle verilir.

Devam: İlk 4 günden sonra 6 gün boyunca 7.5 mg/kg 6 saatte bir, yetiŐkinler için 4x0.5g- 6 gün süreyle verilir.

### 2. Profilaksi

4x0.5g 7 gün boyunca önerilmektedir.

# KKKA'DA RİBAVİRİN KULLANILMALI MI? TIP ETİĞİ AÇISINDAN BİR DEĞERLENDİRME

KKKA'da ribavirin kullanımına ilişkin çeşitli görüşler bulunmakta, çeşitli kaynaklar refere edilerek ribavirin kullanılması gerektiği ya da tersine, kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir. Ribavirin kullanımına karşı olan görüş, etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da bulunduğunu, A düzeyinde kanıt olmadığını ve ilacın zararlı yan etkileri olabileceğini ileri sürmektedir. Ribavirin kullanımını destekleyen görüş ise temel olarak, çeşitli uluslararası kaynakların ve başvuru kitaplarının ribavirin kullanımını önerdiğini, eldeki bilginin kullanımı yeterince desteklediğini, ayrıca A düzeyinde kanıt elde edebilmek için randomize kontrollü çalışma yapmanın tıp etiğine aykırı olacağını gerekçe göstermektedir.

Günümüzde bir konuda var olan bilimsel bilginin düzeyi kadar, bilginin niteliği de önemsenmektedir. Bilginin niteliği, hangi yöntemle üretildiğine ve o bilginin bilimsel geçerliği olan kanıtlara dayanıp dayanmadığına bakılarak değerlendirilmektedir. Ribavirin'in etkinliğine ilişkin çalışmaların niteliksel değerlendirmesi doğal olarak bu yazının amacı dışındadır; bu türden değerlendirmeler Rapor'un çeşitli bölümlerinde oldukça ayrıntılı biçimde yapılmıştır. Bu yazıda, eldeki bilgiler göz önünde tutularak, ribavirin kullanılmasının mesleki değerler ve sağlık hizmetine erişim hakkı temelinde haklı çıkarılıp çıkarılmayacağı ele alınmaktadır. Diğer deyişle bu değerlendirme yazısı, belirtilen bilgiler güvenilirliğini koruduğu sürece geçerli olacak, bilgilerin farklılaşması durumunda bu değerlendirmenin de gözden geçirilmesi gerekecektir.

## Değerlendirme

Ribavirin kullanımını destekleyen görüş, kanıta dayalı bilgiler içinde en değerlilerden olan randomize kontrollü çalışmaya dayalı bilgi olmamasına karşın, ribavirin kullanımının çeşitli bilimsel kaynaklarca öneriliyor olmasına gerekçe göstermektedir. Ribavirin kullanımına karşı olan görüş ise, eldeki bilgilerin yetersiz / çelişkili olması, zarar verme olasılığının bulunması nedeniyle ilacın kullanılmaması gerektiğini ileri sürmektedir. Eldeki bilimsel bilgi ribavirin kullanımı konusunda açık biçimde yönlendirici değildir; ribavirin kullanımına ilişkin farklı görüşlerin, söz konusu alanda henüz yeterli / tartışmaları sonlandıracak düzeyde bilgi üretilememiş olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Normal koşullarda, bu nitelikteki bilimsel bilgi, bir ilacın ruhsatlandırılmamış / endikasyon dışı (*off-label*) kullanımını ahlaki açıdan haklı çıkarmaz. Bununla birlikte, KKKA'da olağan dışı koşullar söz konusudur. Olağan dışı durumlar kendine özgü / dramatik koşullar barındırır ve günlük normları yetersiz bırakır. Sağlık çalışanını, meslek ahlakının temel değerlerini koruyarak otantik çözümler bulmaya zorlar.

## Güvenli tarafa doğru hata yapmak

KKKA'da da benzer bir durum bulunmaktadır. Etkeniyle etkin biçimde mücadele edilemeyen, enfeksiyon zincirinin kırlamadığı, korunma yöntemlerinin yetersiz kaldığı, etkin biçimde tedavi edilemeyen ve fatalitesi yüksek bir bulaşıcı hastalık salgını söz konusudur. Sözü edilen koşullarda, yarar/zarar değerlendirmesi yaparak, *güvenli tarafa doğru hata yapmak* tercih edilmelidir. Ribavirin ile ilgili çalışmalarla saptanan olası zarar hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonu iken, beklenen yarar yaşamın kurtarılmasıdır; dolayısıyla erken dönemde ve yüksek riskli durumlarda ilacın yararlı olabildiğini gösteren çalışmaları dikkate almak için yeterli neden bulunmaktadır (*Bilgilerdeki değişiklikler / gelişmeler, bu değerlendirmenin gözden geçirilmesini gerektirir*).

## İlaça erken erişim ile benzerlik

Belli durumlarda ribavirin kullanımını haklı çıkarabilecek diğer bir gerekçe, KKKA'da ribavirin kullanımının, yaşamı tehdit eden ve ruhsatlı ilaçlarla tedavi edilemeyen hastalıklarda uygulanan “insani amaçlı ilaca erken erişim (*compassionate use*)” ile benzerlik göstermesidir. İnsani amaçlı ilaca erken erişim uygulaması, “yaşamı tehdit eden veya kronik ve/veya ciddi kalıcı bir sakatlığa yol açan hastalığı olan ve bu hastalığın tedavisinin ruhsatlı ilaçlarla tedavisi olanaksızken, henüz ruhsatlanmamış yeni ilaçlarla yapılan klinik çalışmalara girmesi çeşitli nedenlerle mümkün olmayan hastaların henüz deneme aşamasındaki ruhsatsız ilaçlara erişimini sağlamak” anlamındadır<sup>107</sup>. Buradaki espri, modern tıbbın eldeki olanaklarla iyileşme sağlamayamadığı durumlarda hastalara, içinde buldukları çaresiz durumda, henüz geliştirilme aşamasındaki ilaçlara ücretsiz erişim sağlayarak bir şans vermektir. İlaç şirketlerinin bu uygulamaya destek olmalarının birincil nedeni veri üretimi olabilse de, yaşamı kurtarma olasılığı bu araçsallaştırma olasılığına ağır basmaktadır. KKKA'lı hastaların yaşamları genel olarak, örneğin terminal dönem kanser hastaları kadar tehdit altında değildir ve dolayısıyla ilaca erken erişim programı için ne derecede uygun adaylar oldukları tartışmalıdır. Bununla birlikte, KKKA'da ribavirin kullanımı, yaşamı tehdit eden ve ruhsatlı ilaçlarla tedavi edilemeyen bir hastalıkta hastalara *olanaklı olanın en iyisini sunmak* açısından ilaca erken erişim ile benzerlik göstermektedir.

## İlaç şirketleri boyutu

Şirketler bir antite olarak doğaları gereği önceliği kârlılığa vermek durumundadır; dolayısıyla sağlık olgularını pazar dinamikleri açısından değerlendirirler. Pazarda tutunabilmek ve kârlarını en yüksek düzeye çıkarabilmek için kendi ilaçlarının satışını sağlayacak / artıracak, rakip ilacın satışını durduracak / azaltacak girişimlerde bulunmaları gerekir. Bu çerçevede KKKA'da ribavirin kullanımını, ilaç şirketleri açısından da değerlendirmek gerekir.

Ribavirin piyasada dört şirket (Roche, Schering-Plough, Biomeks ve Sanovel) tarafından üretilmektedir ve bu ilaçların fiyatları oldukça yüksektir (*Kutu fiyatları 252 lira ile 908 lira arasında değişmektedir*)<sup>108</sup>. İlacın fiyatının yüksek olması, bir salgın hastalığın söz konusu olması ve etkin tedavisinin bulunmaması, şirketler için kayda değer bir pazar oluşacağı anlamına gelmektedir. Böylesi bir bağlamda ilaç şirketlerinin, sağlık politikalarını belirleyenleri, sağlık çalışanlarını ve kamuoyunu şirket çıkarlarını gözeterek / bilim dışı yönlendirmeleri olasılığı bulunmaktadır. Başka hastalıklarda çok çeşitli ve yaygın örnekleri bilindiği için bu haklı bir kaygıdır; bu kaygıyı değerlendirmeler sırasında göz önünde tutmak daha sağlıklı karar alınmasını sağlayacaktır.

Diğer yandan, şirketlerin sağlık çalışanlarını bilimsel bilgiye dayanmadan ya da bilimsel bilgiye ters yönde etkileme olasılığı, iki nedenle, içinde bulunulan dramatik durumda kolayca karar verdirebilecek bir belirleyen değildir.

İlki, KKKA'nın, daha önce söz edildiği gibi, etkeniyle etkin biçimde mücadele edilemeyen, enfeksiyon zincirinin kırlamadığı, korunma yöntemlerinin yetersiz kaldığı, etkin biçimde tedavi edilemeyen ve fatalitesi yüksek bir bulaşıcı hastalık salgını yaratmasıdır. Bu koşullarda, yaşamı kurtarma olasılığı hastaları şirket çıkarları için araçsallaştırma olasılığına ağır basar. (*Kısa olmak adına, bu görüşün gerekçelendirmesi için, kişi yaşamının ahlaki değeri ile ekonomik değer arasında yapılan seçim referans gösterilebilir. Bu değerlendirmenin olasılıklar üzerine yapıldığını, diğer deyişle her iki yönde de kesin bilgiye sahip olunmadığını, güvenilir bilgilerle tekrar değerlendirme yapmak gerekeceğini özellikle anımsamak gerekir*).

İkincisi, şirketlerin politika belirleyenleri, sağlık çalışanlarını ve kamuoyunu ribavirin kullanımına karşı yönlendirmeleri olasılığıdır. Diğer deyişle, ribavirin üreten şirketler ribavirin kullanımını artırmak için çalışırken, rakip şirketler de azaltmak için çalışıyor olabilir. CHP Samsun Milletvekili Haluk Koç'un verdiği bir soru önergesi, bu kaygının da haklı olabileceğini düşündürmektedir<sup>109</sup>:

“CHP Samsun Milletvekili Haluk Koç, Sağlık Bakanı Recep Akdağ'ın yanıtlanması istemiyle TBMM Başkanlığına soru önergesi verdi. Koç, KKKA tedavi ve korunmasında antiviral ilaç olan Ribavirin'in kullanımı konusundaki tutumunu öğrenmek istedi. Milletvekili, “Etkinliği gösterilmemiş, hatta zararlı olabileceği öngörülen bağışık anti serumla ilgili yürüyen bir proje var mıdır? Varsa bu proje, Helsinki Deklarasyonu'na uygun mudur? Hangi bölgede, hangi hasta gruplarında uygulanmaktadır? Bakanlığınız, eğer böyle bir proje yürürlükteyse hangi kaynaklardan ne miktarda katkı sağlanmıştı? Bu süreç, konuyla ilgili bağımsız bilimsel kuruluşlarla paylaşılmış mıdır?” dedi. Ribavirin adlı ilacın etkisiz olduğunu varsayan bir çalışma yayınlanıp yayınlanmadığını öğrenmek isteyen Koç, bu çalışmaya parasal desteğin yabancı bir ilaç kuruluşu olan Sanofi-Aventis firması tarafından yapıp yapılmadığını sordu.”

Özetle, yeterli bilginin olmadığı bu dramatik koşullarda, şirketlerin ribavirin kullanımına ilişkin yönlendirme olasılıkları, tek başına karar vermek için yeterli gerekçe oluşturamamaktadır.

## Randomize-kontrollü çalışma yapılmalı mı?

KKKA'da ribavirin kullanılmaması gerektiğine ilişkin görüşün dayandığı gerekçelerden biri, A düzeyinde (*meta-analiz ve randomize kontrollü çalışma*) kanıt olmadığıdır; sadece retrospektif çalışmalardan üretilen bilgilere dayanarak girişimde bulunulmaması gerektiği ileri sürülmektedir.

İnsan üzerinde yapılacak bilimsel araştırmaların etik ilkelerini belirleyen Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi'nde, etkinliği araştırılacak bir ilacın plaseboyla değil varolan ilaçlarla karşılaştırılması gerektiği belirtilmektedir <sup>111</sup>. Plasebo kullanımı, ancak etkinliği kanıtlanmış herhangi bir girişim var olmadığında ya da yöntemsel olarak mutlaka plasebo grubunun da kullanılması gerektiği durumlarda, plasebo grubundakiler herhangi bir ciddi ya da geri dönüşsüz zarara uğrama riskine maruz kalmayacaklarsa etik açıdan kabul edilebilir bulunmaktadır. Helsinki Bildirgesi göz önüne alındığında; KKKA olgusunda elde profilaksi ve tedavi için kullanılacak bir ilaç var iken, A düzeyinde kanıt üretmek için randomize kontrollü çalışma yaparak bir grup KKKA'lı hastaya plasebo vermenin ya da herhangi bir madde vermemenin etik açıdan haklı çıkarılamayacağı görülmektedir. Bu nedenle verili koşullarda ribavirin'in etkinliğini plasebo grupla karşılaştıran randomize-kontrollü çalışma yapılmamalıdır.

## Sonuç

İçinde bulunulan durumda ve eldeki bilgilerle, erken dönemde KKKA'lı hastaların tedavisi için ve yüksek riskli durumlarda profilaksi için ribavirin kullanımı mesleki değerler ve sağlık hizmetin erişim hakkı temelinde haklı çıkarılabilmektedir; KKKA'da ribavirin kullanılmalıdır.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

- Salgın kontrolünde yerel kapasite artırılmalıdır. Salgın bölgesinde hastaların tanısı sağlanmalı ve gerekirse tedavi daha erken dönemde başlamalıdır. KKKA, 8 yıl önce saptanmıştır ama hala salgın bölgesinde tanısız kapasite oluşturulamamıştır. Oysa, yerel düzeyde PCR çalışması ciddi bir zamansal kazanç sağlayacaktır.
- Her ilde kurulmuş olan "Bulaşıcı Hastalıklar Salgın İzleme ve İnceleme Ekibi" aktif olarak rol almalı ve desteklenmelidir.
- Salgın incelenmesi gibi teknik konularda İl / İlçe Hıfzıssıhha Kurullarının aktif olarak işletilmesinde ısrarcı olunmalıdır.
- Sahada ve hastanede fedakarca çalışan personelin, özlük hakları sağlanmalıdır.
  - Sahada gece gündüz salgın araştırması yapan sağlık çalışanlarının performansları değerlendirilmelidir.
  - Hastanede eline KKKA'lı hastadan iğnesi batan veya gözüne kan sıçrayan sağlık çalışanlarının mesleki hakları tazmin edilmelidir.
- 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. 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 İşleri Bakanlığına düşmekte, ancak gerek personel yetersizliği, gerek teşkilat yapısının Veteriner Hekimlerin çalışmalarını zorlaştıracak yapıda olması, gerekse de çeşitli maddi zorluktan 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 Tıp, Tek Sağlık' konseptine yönelmişlerdir. Bu nedenle Tarım ve Köy İşleri Bakanlığının Veteriner hizmetlerinin mutlaka Sağlık Bakanlığı ile organik

bağ oluŐturacak Şekilde tekrar reorganize edilmesi konusunda çalışmalar yapılmalıdır

İçinde bulunulan durumda ve eldeki bilgilere göre, hem erken dönemde KKKK'lı hastaların tedavisi için, hem de yüksek riskli durumlarda profilaksi amacıyla ribavirin kullanılmalıdır. Bu konuda, Dünya Sağlık rgt ve bağımsız bilim insanlarının nerileri dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ergonul O, 2006. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 6: 203-14.
2. Ergonul O, Whitehouse CA, 2007. Introduction. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 3-11.
3. Hoogstraal H, 1979. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 15: 307-417.
4. Watts DM, Ksiasek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H, 1988. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton, FL, USA: CRC.
5. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW, 1967. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa, human isolations and clinical notes. *East Afr Med J* 44: 87.
6. Casals J, 1969. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 131: 233-6.
7. Woodall JP, Williams MC, Simpson DI, 1967. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. II. Identification studies. *East Afr Med J* 44: 93-8.
8. Woodall JP, 2007. Personal Reflections. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 23-32.
9. Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YQ, Li F, Cai BJ, Gao SY, 1985. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg* 34: 1179-82.
10. Formenty P, Schnepf G, Gonzalez-Martin F, Bi Z, 2007. International Surveillance and Control of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outbreaks. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective* Dordrecht (NL): Springer, 295-307.
11. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H, 2004. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 39: 284-7.

12. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA, 2006. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 52: 207-15.
13. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, 2005. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 54: 385-9.
14. CDC, 2005. Bioterrorism <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp>.
15. Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS, 1991. Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* 169: 91-141.
16. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, Sengoz G, Ozturk R, Bakar M, Jongejan F, 2007. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in Istanbul. *BMC Infect Dis* 7.
17. Vatanserver Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O, 2007. Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 59-74.
18. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, Elevli M, Ergin S, Turan N, Sengoz G, Ozturk R, Bakar M, 2009. The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus and a field survey. *BMC Infect Dis* 9: 90.
19. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME, 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 983-9.
20. Anderson JF, Magnarelli LA, 2008. Biology of Ticks. *Infectious disease clinics of North America* 22: 195-215.
21. Barker SC, Murrell A, 2004. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitology* 129 Suppl: S15-36.
22. Jongejan F, Uilenberg G, 2004. The global importance of ticks. *Parasitology* 129 Suppl: S3-14.
23. Labuda M, Nuttall PA, 2004. Tick-borne viruses. *Parasitology* 129 Suppl: S221-45.
24. Estrada-Pena A, Jongejan F, 1999. Ticks feeding on humans: a review of records on human-biting Ixodoidea with special reference to pathogen transmission. *Exp Appl Acarol* 23: 685-715.
25. Whitehouse CA, 2004. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 64: 145-60.

26. Turell M, 2007. Role of Ticks in the Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, 143-154.
27. Turell MJ, 2007. Role of Ticks in the Transmission of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL), 143-155.
28. Camicas JL, Cornet JP, Gonzalez JP, Wilson ML, Adam F, Zeller HG, 1994. [Crimean-Congo hemorrhagic fever in Senegal. Latest data on the ecology of the CCHF virus]. Bull Soc Pathol Exot 87: 11-6.
29. Dohm DJ, Logan TM, Linthicum KJ, Rossi CA, Turell MJ, 1996. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by *Hyalomma impeltatum* (Acari:Ixodidae) after experimental infection. J Med Entomol 33: 848-51.
30. Logan TM, Linthicum KJ, Bailey CL, Watts DM, Moulton JR, 1989. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by *Hyalomma truncatum* Koch. Am J Trop Med Hyg 40: 207-12.
31. Korsunova OS, Petrova-Pointovskaya SP, 1949. A virus isolated from *Hyalomma marginatum marginatum* Koch, ticks. Zool. Zh. 28: 186-187. (Translation 793 (T793), Medical Zoology Department, US NAMRU, Cairo, Egypt).
32. Butenko A, Karganova GG, 2007. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Russia and Other Countries of the Former Soviet Union. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, 99-114.
33. Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, Dumanli N, Ozdarendeli A, 2006. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. J Clin Microbiol 44: 4120-4.
34. Faye O, Cornet JP, Camicas JL, Fontenille D, Gonzalez JP, 1999. [Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: role of 3 vector species in the maintenance and transmission cycles in Senegal]. Parasite 6: 27-32.
35. Faye O, Fontenille D, Thonnon J, Gonzalez JP, Cornet JP, Camicas JL, 1999. [Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by *Rhipicephalus evertsi evertsi* (Acarina:Ixodidae)]. Bull Soc Pathol Exot 92: 143-7.
36. Pak TP, Daniyarov OA, Kostyukov MA, Buluchev V, P, , Kuima AU, 1974. Biocenotic interrelationships between Crimean hemorrhagic fever, ixodid ticks, and their hosts. Report 1. Results from virological investigations of ixodid and argasid ticks in Tadzhik SSR. Sborn. Trud.

- Ekol. Virus. 2: 135-139. (Translation 783 (T783), Medical Zoology Department, US NAMRU, Cairo, Egypt).
37. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Faye O, Wilson ML, 1992. Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res Virol* 143: 23-8.
  38. Gordon SW, Linthicum KJ, Moulton JR, 1993. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in two species of *Hyalomma* ticks from infected adults to cofeeding immature forms. *Am J Trop Med Hyg* 48: 576-80.
  39. Berezin VV, 1971. Investigation of the ecology of arboviruses in river deltas of the Caspian and Azov sea basins. . (Avtoref. Diss. Soisk. Uchen. Step. Dokt. Biol. Nauk). Inst. Polio. Virusn. Entsefalitov, Akad. Med. Nauk SSSR, Moscow. 37 p. (In Russian). (In English, NAMRU3-T1160).
  40. Pomerantsev BI, 1950. [Ixodid ticks (Ixodidae)]. Fauna of the USSR, Paukoobraznyye. new series 41, 4(2), 224 pp.
  41. Petrova-Piontkovskaya SP, 1947. Biological and ecological data on the tick *Hyalomma marginatum* Koch in the northwestern Crimean hemorrhagic fever focus. . *Nov. Med.* 5: 21-24. (Translation 864 (T864), Medical Zoology Department, US NAMRU, Cairo, Egypt).
  42. Ouhelli H, 1994. Comparative development of *Hyalomma marginatum* (Koch, 1844), *H. detritum* (Schulze, 1919), *H. anatolicum excavatum* (Koch, 1844), *H. lusitanicum* (Koch, 1844) and *H. dromedarii* (Koch, 1844) under laboratory conditions. *Acta Parasitologica* 39: 153-157.
  43. Emelianova IN, 2006. *Hyalomma* Koch, 1844 (ACARI: IXODIDAE) ticks of Central Precaucasia and surrounding territories. (Distribution, ecology, role in the natural foci of Crimean-Congo haemorrhagic fever). MSc thesis in Biology. Stavropol: State University of Stavropol, 146p.
  44. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O, 2007. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*, 59-74.
  45. Vatansever Z, Midilli K, Deniz A, Ergin S, Alp HG, Gargılı A, 2008. Prevalance of Crimean Congo Haemorrhagic Fever virus in ticks collected from domestic and wild animals in Turkey. . VI. International Conference on Ticks and Tick-borne Pathogens. 21-26 September, 2008, Buenos Aires, Argentina.
  46. Randolph SE, Rogers DJ, 2006. Tick-borne Disease Systems: Mapping Geographic and Phylogenetic Space. *Adv Parasitol* 62: 263-91.

47. Randolph SE, 2004. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. *Parasitology* 129 suppl.: S37-66.
48. Randolph SE, 2004. Evidence that climate change has caused 'emergence' of tick-borne diseases in Europe? *Int J Med Microbiol* 293 Suppl 37: 5-15.
49. Estrada-Pena A, Vatansever Z, Gargili A, Aktas M, Uzun R, Ergonul O, Jongejan F, 2007. Modeling the Spatial Distribution of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outbreaks in Turkey. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 7: 667-678.
50. Labuda M, Alves MJ, Eleckova E, Kozuch O, Filipe AR, 1997. Transmission of tick-borne bunyaviruses by cofeeding ixodid ticks. *Acta Virol* 41: 325-8.
51. Labuda M, Danielova V, Jones LD, Nuttall PA, 1993. Amplification of tick-borne encephalitis virus infection during co-feeding of ticks. *Med Vet Entomol* 7: 339-42.
52. Randolph SE, Gern L, Nuttall PA, 1996. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitology Today* 12: 472-479.
53. Rosa R, Pugliese A, Norman R, Hudson PJ, 2003. Thresholds for disease persistence in models for tick-borne infections including non-viraemic transmission, extended feeding and tick aggregation. *J Theor Biol* 224: 359-76.
54. van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH, 1985. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J* 68: 711-7.
55. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, Bruckner GK, Burger WP, 1998. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect* 121: 427-32.
56. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP, 1987. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 1004-7.
57. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, McGillivray GM, Searle LA, 1987. Antibody to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 36: 133-42.



58. Bausch DG KT, 2002. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas Clinics in Laboratory Medicine 22: 981-1020.
59. Bray M, 2007. Comparative Pathogenesis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever and Ebola Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer, 221-231.
60. Peters CJ, Zaki SR, 2006. Overview of viral hemorrhagic fevers. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 726-33.
61. Doganci L, 2007 (in press). New insights on the bleeding disorders in CCHF. *J Infect*
62. Geisbert TW, Jahrling PB, 2004. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 10: S110-21.
63. Peters CJ, Zaki SR, 2002. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 30: S268-73.
64. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B, 2006. 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* 193: 941-4.
65. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, Akdogan E, Eren N, Koksali I, Ovali E, Erickson BR, Vincent MJ, Nichol ST, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG, 2004. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 10: 1379-84.
66. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, Duru F, 2007. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol*.
67. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, Basaran S, Yenerel M, Yavuz S, Midilli K, Ozsut H, Eraksoy H, Calangu S, 2007. Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol* 56: 1126-8.
68. Celikbas A, Ergonul O, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Polat-Duzgun A, 2005. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J Infect* 50: 363-5.
69. Ergonul O, 2007. Clinical and Pathologic Features of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer, 207-220.

70. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY, 1980. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 29: 260-4.
71. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S, 1989. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 11 Suppl 4: S794-800.
72. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, 1989. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 11 Suppl 4: S801-6.
73. Zeller H, 2007. Laboratory Diagnosis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 233-243.
74. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S, 2003. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 57: 61-87.
75. Whitehouse CA, 2007. Risk Groups and Control Measures for Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 273-280.
76. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Swanepoel R, Van Middlekoop A, Harvey S, Kustner HG, 1992. Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg* 47: 337-45.
77. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A, 2002. Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 8: 852-4.
78. Bausch DG, 2006. Marburg and Ebola viruses. PIER: The Physicians' Information and Education Resource. American College of Physicians, electronic publication:  
<http://pier.acponline.org/physicians/diseases/d891/d891.html>
79. Enria DA, Briggiler AM, Fernandez NJ, Levis SC, Maiztegui JI, 1984. Importance of dose of neutralising antibodies in treatment of Argentine haemorrhagic fever with immune plasma. *Lancet* 2: 255-6.
80. Enria DA, Mills JN, Flick R, Bowen MD, Bausch D, Shieh W-J, Peters CJ, 2006. Arenavirus Infections. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice*, 2nd Ed. . Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone, 734-755.
81. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ, 1990. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet* 335: 791-2.
82. Russel JA, 2006. Management of sepsis. *N Engl J Med* 355: 1699-713.

83. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699-709.
84. Celikbas A, Ergonul O, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, Yilmaz N, Saracoglu F, Demirel N, Cakmak O, Dokuzoguz B, 2006. Intrauterine infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever: the courses of two episodes. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), *Clin Microbiol Infect* 12;4: p1665. Nice, France.
85. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P, 2007. Estimates and Prevention of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Risks for Health care workers. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 281-294.
86. van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB, 1985. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 68: 729-32.
87. Ergonul O, Zeller HG, Celikbas A, Dokuzoguz B, 2007. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis* 11: 48-51.
88. Murdoch D, Leder K, Baron E, Diseases potentially acquired by travel to sub-Saharan Africa.
89. Cooper AC, Banasiak NC, Allen PJ, 2003. Management and prevention strategies for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a review of evidence-based practice interventions. *Pediatr Nurs* 29: 452-6.
90. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A, 2005. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352: 2609-17.
91. Sidwell RW, Smee DF, 2003. Viruses of the Bunya- and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral Res* 57: 101-11.
92. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN, et al., 1991. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 164: 1119-27.

93. Tignor GH, Hanham CA, 1993. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 22: 309-25.
94. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ, 1989. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 41: 581-5.
95. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW, 1991. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest* 87: 1916-24.
96. Paragas J, Whitehouse CA, Endy TP, Bray M, 2004. A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res* 62: 21-5.
97. Ergonul O, 2008. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 78: 125-31.
98. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB, 1995. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 346: 472-5.
99. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M, 2003. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 36: 1613-8.
100. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B, 2006. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 12: 551-4.
101. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N, Engin A, Sencan M, Aydin K, Dokmetas I, Cevik MA, Dokuzoguz B, Tasyaran MA, Ozturk R, Bakir M, Uzun R, 2009. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 58: 238-44.
102. Ergonul O, 2007. Treatment of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 245-260.
103. Sharifi-Mood B, Metanat M, Ghorbani-Vaghei A, Fayyaz-Jahani F, Akrami E, 2009. The outcome of patients with crimean-congo hemorrhagic Fever in zahedan, southeast of iran: a comparative study. *Arch Iran Med* 12: 151-3.
104. Izadi S, Salehi M, 2009. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis* 62: 11-5.

105. Tasdelen Fişgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N, 2009. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.
106. Bakır-Özbey S, 2010. Kırım-Kongo kanamalı ateőü hastalarında erken ribavirin kullanımının fataliteye etkisi. *Klimik Derg* 23: 6-10.
107. Akova M, 2008. İnsani amaçlı ilaca erken erişim. *İKU* 20: 19-24.
108. Sağlık Bakanlığı, 2009. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. 24 Temmuz 2009 - Tüm ilaç fiyat listesi. .
109. Ribavirin ilacının kullanım politikası. Cumhuriyet 9 Temmuz 2009.