

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

Şebnem Eren Gök

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) kene kaynaklı, Bunyaviridae ailesine ait bir virüs (KKKAV) tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır. Asıl vektörleri, hyalomma cinsi kenelerdir. Hastalık, Asya, Afrika, Doğu Avrupa ve Ortadoğu bölgelerinde, 30'dan fazla ülkeden bildirilmiştir. Türkiye'den ilk olgular 2002 yılında bildirilmiştir. KKKA virüsü, infekte kenelerin ısırması veya ezilmesi, KKKA'lı hastanın veya viremik hayvanların kanı veya vücut sıvıları ile temas yoluyla bulaşmaktadır. KKKA'nın oluşturduğu klinik tabloda dört dönem tanımlanmıştır: inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvelesan dönem. KKKA'ı, kısa bir inkübasyon dönemini takiben ani başlayan yüksek ateş, titreme, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, sırt ve karın kaslarında ağrı ile karakterize bir klinik tablo oluşturur. Ciddi olgularda, peteşiden yaygın ekimozlara kadar değişen kanamalar olabilir. Hastalığın erken döneminde tanı için şüphe etmek gereklidir. Klinik semptomlar ve epidemiyolojik öykü yanında, kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları KKKA enfeksiyonu için ilk ipuçlarını oluşturur. KKKA'nın ayırıcı tanısında, bakteriyel, viral ve enfeksiyon dışı nedenler de düşünülmelidir. KKKA'nın kesin tanısı, spesifik laboratuvar testleri ile konulur. Destek tedavisi, hasta tedavisinde en önemli bölümü oluşturur. Plasebo kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen ribavirin, tedavide kullanılan tek antiviral ilaçtır. Korunmada, akarisitler ve koruyucu giysi kullanımı gibi kişisel koruyucu önlemler, sağlık çalışanları içinde basit bariyer önlemleri önemlidir.

Anahtar kelimeler: epidemiyoloji, Kırım-Kongo kanamalı ateşi, klinik özellikler, patogenez ve KKKA tedavisi

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), kenelerden bulaşan, klinik seyrinde ateş ve kanamaların görüldüğü zoonotik bir hastalıktır. Hastalığın etkeni, Bunyaviridae ailesinin nairovirus cinsinde yer alan bir RNA virüsüdür. Hastalık modern tıp literatüründe ilk kez 1944-45 yıllarında Sovyetler Birliği'nde bir salgın sonrasında tanımlanmıştır. Daha sonra, izole edilen virüsün, 1956 yılında, Belçika Kongo'sunda ateşli bir hastadan elde edilen etken ile aynı olduğunun anlaşılması üzerine KKKA adını almıştır⁽¹⁻⁶⁾.

ABSTRACT

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a tick-borne, zoonotic infection caused by a virus (CCHFV) from the Bunyaviridae family. Hyalomma ticks are the main vectors of the infections. The disease has been reported from more than 30 countries in Asia, Africa, Eastern Europe, and the Middle East. The first cases of CCHF have been reported from Turkey in 2002. The CCHF virus is transmitted to humans by the bites or crushing of infected ticks, contact with blood or body fluids of CCHF patients or viremic livestock. The typical clinical course of CCHF was described through four distinct phases: incubation, prehemorrhagic, hemorrhagic, and convalescence periods. After a short incubation period, CCHF is characterized by a sudden onset of high fever, chills, severe headache, dizziness, back, and abdominal pains. In severe cases, hemorrhagic manifestations, ranging from petechiae to large areas of ecchymosis, develop. A high index of suspicion is necessary in the early phase of the disease for diagnosis. Epidemiological history along with clinical symptoms, blood count, and biochemical test results are the first indicators of CCHF infection. The differential diagnosis for CCHF infection should include bacterial, viral, and non-infectious causes. The definitive diagnosis of CCHF depends on the specific diagnostic laboratory methods. Supportive therapy is the most essential part of case management. Ribavirin is the only antiviral drug used in the treatment although definitive studies are not available. Personal protective measures such as the use of acaricides and wearing protective clothing and simple barrier precautions for healthcare workers are important for protection.

Keywords: clinical features, Crimean-Congo hemorrhagic fever, epidemiology, pathogenesis and treatment of CCHF

Birçok kene cinsi KKKA virüsü ile ilişkilidir, ancak virüsün primer vektörü, hyalomma cinsi kenelerden H. marginatum marginatum olarak kabul edilmektedir. Keneler, virüs için doğada yalnızca vektör değil, aynı zamanda rezervuar olarak da rol oynamaktadır. KKKA'nın coğrafik olarak dağılımı hyalomma cinsi kenelerin dağılımı ile ilişkilidir. KKKA olguları, dünya genelinde Afrika, Orta ve Güneybatı Asya, Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa'ya uzanan bir coğrafi bölgede 30'dan fazla ülkede görülmektedir. Günün-

Alındığı Tarih: 29.7.2016

Kabul Tarihi: 24.09.2016

Yazışma adresi: Prof. Dr. Şebnem Eren Gök, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat
e-posta: sebnemeren@yahoo.com

müzde KKKA virüsünün, Sahra altı Afrika'nın büyük bölümü, Balkanlar, Kuzey Yunanistan, Doğu Avrupa, Pakistan, Kuzeybatı Çin'in Xinjiang bölgesi, Hindistan, Arap Yarımadası, Türkiye, Irak, İran da yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir⁽¹⁻⁶⁾.

Serter ve arkadaşlarının, KKKA için Türkiye'de ilk kez 1970'li yıllarda Ege bölgesinde yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada, seropozitiflik %9,2 oranında bulunmuştur⁽⁶⁾. Ancak ilk olgular 2002 yılında Kelkit Vadisi'nde bulunan Artvin, Gümüşhane, Giresun, Trabzon, Tokat, Sivas ve Yozgat illerinde fark edilmiş, kesin tanı bir yıl sonra konulmuştur^(7,8). İlk yıllarda yalnızca Kelkit Vadisi ve çevresinden bildirilen olguların sayısında zaman içinde artış olduğu gibi son yıllarda Aydın ve İstanbul gibi daha önceden hastalığın görülmediği illerden de bildirim yapılmaya başlanmıştır. Ülkemiz, günümüzde en çok KKKA hastasının görüldüğü yerlerden birisidir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2002 ile 2015 yılları arasında ülkemizde kanıtlanmış KKKA olgu sayısı 9637, ölen hasta sayısı 463 (%4,85) olarak bildirilmiştir. Olgu fatalite oranı dünya genelinde ortalama %30 olarak bildirilirken, ülkemizde bu oran %5-10 civarındadır⁽⁶⁻¹²⁾.

KKKA virüsünün, vektörü olan hyalomma cinsi keneler ile vahşi ve evcil omurgalıları arasında doğal bir yaşam döngüsü vardır. Kenelerin ısırması ile virüs, vahşi ve evcil hayvanları enfekte eder ve bir kene-vertebrali döngüsü oluşur. Virüsün bulaştığı sığır, at, koyun, keçi gibi evcil ve birçok yabani hayvan ve kemiricide viremi oluşur, antikor gelişir ancak virüs, doğal konakçısı olan bu hayvanlarda hastalık tablosu oluşturmaz. Virüsün insanlara bulaşması sonucunda kanamalarla seyreden ağır klinik tablolar oluşur. Türkiye'de endemik bölgelerde bulunan keçilerin %67'sinde, koyunların %86'sında antikor saptanmıştır^(1,2,5).

Hastalık insanlara, virüs taşıyan enfekte kenelerin tutunması, bu kenelerin ezilmesi ile, viremik hayvanların kan veya dokuları ile direkt temas sonucu bulaşabilmektedir. Ayrıca korunma önlemi almadan enfekte hastanın kan veya dokularına temas veya laboratuvarda enfekte materyal ile doğrudan temas ile de geçebilmektedir. Bir diğer bulaşma yolu ise anneden bebeğine vertikal geçiştir^(5,6,13). Keneler ve omurgalıları arasındaki bu döngüde son halkayı oluşturabilecek olan kişiler risk grubunda yer almaktadır. Kırsal bölgede yaşayan, tarım, hayvancılık ile uğraşan, son iki hafta içinde endemik bölgeye seyahat eden, pik-

nik yapan kişilerde kene tutunma öyküsü olması çok önemlidir. Çevrede benzer hastalığı olan kişilerin varlığı, hasta olan kişilerin kanlı vücut sıvılarıyla temas olup olmadığı sorgulanmalıdır. Kene tutunma öyküsü, yaklaşık %70-75 hastadan alınabilmektedir. En büyük risk grubunu, endemik bölgede yaşayan, tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşanlar oluşturmaktadır. Ülkemizdeki salgında olguların yaklaşık %90'ı çiftçilikle uğraşanlardı. Ayrıca sağlık çalışanları, kasaplar, mezbaha çalışanları, askerler ve veterinerler yüksek risk altındadırlar^(2,10,13).

En çok etkilenen ikinci grup sağlık çalışanlarıdır. Kanaması olan KKKA li hastanın tedavisi sırasında sağlık personeli, enfeksiyonun bulaşması açısından ciddi risk taşımaktadırlar. Toplumdaki salgınlara paralel olarak sağlık çalışanlarına da KKKA bulaşı ve buna bağlı ölümler bildirilmektedir. Güney Afrika'da bir hastaneden bildirilen bir salgında, hastane çalışanlarının %8,7'sinde enfekte kan ile maruziyet olduğu, bunlardan %33'ünde hastalık geliştiği bildirilmiştir. En riskli girişimler gastrointestinal kanama, KKKA tanısı konulmamış hastalara yapılan acil cerrahi girişimlerdir^(2,5,14). Genellikle bu hastalara operasyon sonrasında tanı konulmaktadır. Ülkemizden, Çeliklebaş ve ark.⁽¹⁵⁾ akut apandisit tanısı ile acil operasyona alınan ve intra-abdominal kaslarda kanama saptanan bir olguya daha sonra KKKA tanısı konulduğunu, bir başka olguda ise sezaryen operasyonu sonrasında tanı konulduğunu ve bir sağlık çalışanının enfekte olduğunu bildirmektedirler⁽¹⁶⁾. Hava yolu ile bulaş açısından Rusya'dan bildirimler olmakla birlikte, kanıtlanmamıştır^(2,5).

Patogenez

Kene ısırıldıktan sonra KKKA virüsü, epiteli geçer, endotel hücrelerine ulaşır ve hücrelerde hasar oluşturur^(5,17). Endotel hücrelerinde oluşan bu hasar ya doğrudan virüsün etkisi ile ya da dolaylı olarak immünolojik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu sonucu oluşur^(5,18,19). Sitokinler, kemokinler ve diğer proinflamatuvar mediatörler salınır, gelişen endotel hücre aktivasyonu ve endotel hasarı sonucunda vasküler permeabilite artar, intrinsek koagülasyon sistemi aktive olur ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişir. DİK gelişmesi sonucunda kanamaya kadar giden tablolar oluşur^(17,20,21). Çalışmalar, patogenezde proinflamatuvar sitokinlerin etkin rol oynadığını göstermiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'nın ve IL-8'in ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yük-

sek olduğu saptanmış, özellikle TNF- α 'nın hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁽²¹⁻²⁴⁾. Yüksek viral yük ile ciddi hastalık arasında korelasyon vardır. TNF- α , IL-10 ve interferon- μ (IFN- μ)'nın, viral yük ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir⁽²⁵⁾.

Endotel hasarı sonucu kollajen açığa çıkar, trombositleri uyarır. Trombositler bu bölgede toplanır ve gevşek bir pıhtı oluşturur. Ancak, endotel hasarı devam ettiği için trombositlerin oluşturduğu pıhtı yetersiz kalır ve intrinsek koagülasyon sistemi aktive olur, fibrin oluşturur. Fibrin düzeyine göre konak, pıhtılaşmayı durdurmak için antikoagülan maddeler olan protein C ve protein S'yi devreye sokar, fibrinolitik sistemi aktive eder ve fibrin yıkım ürünleri oluşturulmaya başlar. KKKA seyrinde bir yandan pıhtı oluşumu devam ederken bir yandan da fibrin parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulmakta ve bunun sonucunda da DİK meydana gelmektedir. DİK, intravasküler koagülasyon, intravasküler fibrin oluşumu ve mikro dolaşımda ortaya çıkan bozukluk olarak tanımlanmaktadır⁽²⁴⁾.

Patogenezde rol oynayan en önemli olaylar arasında; endotel hasarının derecesi, sitokin fırtınası, trombositopeni, disemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemofagositoz ve karaciğer hücre nekrozu bulunmaktadır. KKKA enfeksiyonu sırasında kemik iliğinde gösterilen reaktif hemofagositozun KKKA seyrinde görülen sitopenide rol oynayabileceği düşünülmektedir. KKKA hastalarının otopsilerinde alınan doku örneklerinde, endotel hücreleri içinde viral antijen ve RNA saptanmıştır. Virüsün asıl hedefinin mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatositler olduğu gösterilmiştir. Karaciğer hücrelerindeki harabiyetin doğrudan sitopatik etki ile oluşmaktadır. Bu nedenle parankimal nekrozun viral enfeksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. KKKA virüsünün hepatositleri yaygın olarak infekte etmesi sonucunda karaciğer enzimlerinde artış, hücrelerde ödem ve nekroz oluşmaktadır. Sonuçta, hemofagositoz ve karaciğer disfonksiyonu sonucunda kanamalar ortaya çıkmaktadır^(5,17,20,21).

Klinik bulgular

KKKA virüsünün oluşturduğu klinik tablolar geniş bir yelpazede görülebilir. Olgular asemptomatik olabileceği gibi, masif kanama ile ölüme kadar gidebilen ağır klinik tablolar ile de karşımıza çıkabilir. Endemik bölgede seroprevalans %10'lara ulaşmıştır ve yaşla artmaktadır. Bu nedenle hastaların yaklaşık beşte birinde klinik tablo ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın tipik olarak dört evresi vardır: İnkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve iyileşme dönemi. Bu dönemlerin süreleri ve semptomları farklılıklar gösterebilir^(2,5,26).

İnkübasyon dönemi, kene ısırıldıktan sonra üç-yedi gün sürmektedir, ancak maruziyet şekli, viral yük ve hastaya ait özelliklere bağlı olarak 10 güne dek uzayabilir. İnkübasyon dönemi kene ısırıklarında ortalama 3 gün, enfekte hayvan kan veya dokuları ile temasta yaklaşık 5 gün, nosokomiyal geçişte de 5,6 gün olarak bildirilmiştir. Alınan virüs yükü, ölümcül seyreden olgularda fazla olduğu için inkübasyon dönemi oldukça kısadır. Ülkemizde hastaneye başvurmadan önce semptom süresi ortalama 5,5 gün olarak bildirilmektedir^(2,4,26).

Prehemorajik dönem, inkübasyon döneminden sonra, ani yükselen ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, kas ve eklem ağrıları yakınmaları ile başlar. Bazı olgularda bulantı, kusma, ishal eşlik edebilir. Ateşin 40°C'ye kadar yükselebileceği bu dönem 1-7 gün ortalama 3 gün kadar sürebilir^(5,7,8,27-29). Yüz, boyun ve göğüste kızarıklık, skleralarda konjesyon ve konjonktivit bu bulgulara eşlik edebileceği bildirilmektedir. Bazı hastalara prehemorajik dönemde nonspesifik semptomlar nedeniyle pnömoni veya gastroenterit için tedavi verilebilir. Bu dönemden sonra hastaların büyük çoğunluğu iyileşebilir.

Hemorajik dönem, genellikle hastalık başlangıcından 3-6 gün sonra gelişmektedir. Hemorajik ateşler arasında klinik olarak en ciddi kanama ve ekimoz neden olan formu KKKA'tır. Hemorajik bulgular arasında en sık epistaksis, peteşi, ekimoz, melena, diş eti kanaması ve hematoma gözlenmektedir. Hemoptizi, hematüri, hematemez, hematokezya, melena, vajinal kanama görülebilir. Etkilenen diğer organlar arasında bulunan akciğer ve beyinde kanama olabilir. Periton boşluğuna kanama olabilir, hematoma görülebilir. Hepatomegali, splenomegali, hepatorenal yetmezlik, akut solunum sıkıntısı, şok, sepsis ve DİK'e bağlı semptomlar gelişebilir. Ölüm genelde ikinci haftada olur. Bradikardi, hipotansiyon gibi kardiyovasküler semptomlar görülebilir.

Konvalesan dönem hastalık başlangıcından itibaren yaklaşık 10-20. günlerde görülür. Daha önceki yayınlarda, bildirilen taşikardi, nabızda düzensizlikler, ağız kuruluğu, saç dökülmesi, polinörit görme bozukluğu gibi bulguların hiçbirisi son yayınlarda belirtilmemiştir^(2,5,13,29-31).

Tanı

KKKA enfeksiyonuna tanı koyabilmek için öncelikle hastalığın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri iyi bilinmelidir. Epidemiyolojik ve klinik olarak KKKA ile uyumlu olgularda tanı, özgül tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır ^(5,13).

Ayrırcı tanıda, bruselloz, leptospiroz, salmonelloz, koksielloz, erlihyoz, riketsiyoz, Lyme, malarya, sepsis, viral hepatit, meningokoksemi, toksik şok sendromu, diğer viral hemorajik ateşler (Lassa, Hanta, Güney Amerika, Rift Valley, Sarı Humma, Ebola ve Marburg, Dengue Kyasanur, Omsk, Alkumra kanamalı ateşleri), enfeksiyon dışı nedenler arasında, HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) sendromu, Vitamin B 12 eksikliği, febril nötropeni, ilaç yan etkileri, toksikasyon düşülmelidir.

Laboratuvar Tanı: Salgın yaşanan ülkelerde bölgesel laboratuvarlar ve referans merkezleri olmalıdır. KKKA virüsü testleri için biyogüvenlik düzeyi yüksek laboratuvarlar gerekmektedir. Sağlık kuruluşlarında yüksek biyogüvenlik düzeyi olan laboratuvar olmayabileceği için hastalık tanısında şüphe uyardırması açısından kan sayımı ve biyokimyasal testler önemlidir.

Hemogram ve biyokimyasal test sonuçları KKKA enfeksiyonunun erken tanısında önemli ipuçları sağlar. KKKA açısından trombositopeni karakteristik bir laboratuvar bulgusudur. Birçok hastada trombositopeni yanında lökopeni, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde yükselme görülür. Karaciğer enzimlerinden AST nin ALT den yüksek olması tanısaldır. Koagülasyon testlerinden Protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanı uzar, INR (international normalized ratio) artar. Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) gelişmesi durumunda fibrinojen düzeyleri düşebilir, fibrin yıkım ürünleri artabilir. Laboratuvar testleri iyileşen hastalarda, 5-9 gün içinde düzelir ^(2,5,27,29,32).

KKKA virüsünün kesin tanısı esas olarak virüs izolasyonu, antijen testleri, serolojik testler, moleküler tanı yöntemleri gibi laboratuvar testlerine dayanmaktadır.

Virüs izolasyonu ve kültürü: Virüs inkübasyon döneminden iki-beş gün sonra üretilebilir. Virüs izolasyonu veya kültürüne yönelik çalışmalar için kesinlikle biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvarlar gerekmektedir. Bu da virüs çalışmalarını kısıtlamaktadır.

Antijen testleri: Rekombinan antijen temelli antikor ve antijen tespit testleri geliştirilmiştir. Bu testlerin avantajı biyogüvenlik düzeyi-4 olmayan laboratuvarlarda da kullanılabilmesidir. İmmünofloresan veya enzim immünoassay yöntemleri ile dokuda viral antijen gösterilebilir ⁽¹¹⁾. Hastalığın akut döneminde, antikorlar gelişmeden önce immunocapture ELISA (enzyme linked immunoassay) yöntemi ile virüs antijeninin saptanabileceği bildirilmiştir ⁽⁵⁾.

Serolojik testler: Günümüzde hastalığın 7-9. günlerinde enzim aracılı testler (ELISA) veya indirekt immünofloresan yöntemi ile KKKA virüsüne özgül IgM ve IgG antikorları, saptanabilmektedir. Spesifik IgM düzeyleri, akut enfeksiyonlarda, ortalama yedi günde yükselir, 4 aydan sonra saptanabilir düzeylerin altına iner. IgG, daha sonra yükselmeye başlar ve beş yıla kadar saptanabilir. Antikor yanıtı ölümcül seyreden olgularda, özellikle de ölüm ilk beş gün içinde olduyorsa gelişmeyebilir. Mevcut ya da geçirilmiş enfeksiyon, KKKA IgM ve IgG profiline göre saptanabilir. Aktif enfeksiyon tanısı için tek serumda IgM varlığı, iki serum örneğinde IgG titresinde dört kat artış veya serokonversiyon olması yeterlidir ^(5,13).

Moleküler tanı testleri: Hızlı sonuç alınması hem hastanın tedavisinin planlanması hem de hasta izolasyonu açısından avantaj sağlar. En çok genom amplifikasyon testleri ve nested polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR) testleri kullanılmaktadır. Son yıllarda en çok gerçek zamanlı revers transkripsiyon PZR (RT-PZR) testi kullanılmaya başlanmıştır. Bu testlerin özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksektir. Hastalığın ilk beş gününde pozitiflik saptanmakta ve aynı gün içinde test sonucu alınmaktadır. Bu test ile kan ve vücut sıvılarında virüs saptanabilir, ayrıca daha önceden saklanmış örneklerle de uygulanabilir. Kene popülasyonunda da virüse ait nükleik asitlerin saptanabilmektedir. Bu da hastalığın epidemiyolojisinin izlenmesine olanak sağlamaktadır. Moleküler testlerle viral yük de hesaplanabilir ^(5,13).

Tedavi

Sağlık Bakanlığı, KKKA olgularına yaklaşım açtı

sından bir algoritma hazırlamıştır. Algoritmada, epidemiyolojik öyküsü yanında klinik olarak ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, bulantı, kusma ishal gibi başlangıçta olabilecek belirtilerle başvuran her hasta için tam kan sayımı yapılır. Eğer kan sayımı normale izleme alınır. Semptomlara yol açacak diğer nedenler gözden geçirilmeli ve ayırıcı tanı açısından araştırılma yapılmalıdır. Bilinç bulanıklığı, trombositopeni veya lökopeni olması durumunda ikinci basamak bir hastaneye sevk edilir. Hastada kanama varsa doğrudan hastaneye yatırılır. Kesin tanı konmuş olgular monitorizasyon için hastanede izlenmelidir. Hastanın klinik bulguları ve laboratuvar test sonuçlarına göre karar verilir ^(13,33).

KKKA hastalığının tedavi seçenekleri sınırlıdır. Destek tedavisi, en önemli tedavi yaklaşımıdır. Bu kapsamda, sıvı ve elektrolit dengesinin takibi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, oksijenizasyon, trombosit, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu verilmesi, sekonder enfeksiyonların uygun tedavisi sayılabilir.

Etkin destek tedavisi açısından hastalar yakından izlenmeli, kan sayımı ve hemostaz tetkikleri günlük, hatta trombosit düşüklüğü ve kanama varsa gün içinde iki, üç kez takip edilmelidir. Organ yetmezliği olup olmamasına bağlı olarak üre, kreatinin, ALT, AST, ve bilirübin günlük veya günde bir izlenmelidir. DİK gelişmesi durumunda arteriyel kan gazı, fibrinojen, d-dimer ve fibrin yıkım ürünlerine bakılmalıdır. İnvaziv girişimlerden, intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar kontrendikedir. Ateş ve ağrı varsa oral veya intravenöz parasetamol verilebilir. Gastrointestinal sistem kanamasını önlemek için proton pompa inhibitörleri önerilmektedir ^(2,5,13,34).

Antiviral tedavi: İnsanlarda KKHA tedavisi için onaylanmış spesifik bir antiviral ilaç yoktur. RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral aktiviteye sahip bir nükleozid analogu olan ribavirinin in vivo ve in vitro çalışmalarda KKKA virüsünün replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ribavirinin KKKA hastalığında kullanıldığını ve hem intravenöz hem de oral formunun etkin olduğunu belirtmektedir. Önerilen dozu intravenöz 30 mg/kg yükleme dozunu takiben, dört gün boyunca her altı saatte bir 15 mg/kg, sonraki altı günde 7,5 mg/kg'dır. KKKA tedavisinde ribavirin kullanımı ile ilgili farklı görüşler mevcuttur ^(5,13). Ribavirinin

KKKA tedavisinde prognozu olumlu etkilediği, mortaliteyi, kan ürünleri kullanımını azalttığını gösteren yurt içi ve yurt dışından birçok yayın bulunmaktadır ^(5,13,27,35,36).

Hastalığın erken döneminde kullanıldığında ribavirinin daha etkin olduğu bildirilmektedir. Hastalığın ilk 4 günü içinde ribavirin tedavisine başlanırsa ölüm oranı %5, beş günden sonra başlanırsa %10, tedavi verilmezse %27 olarak bildirilmiştir ⁽³⁷⁾. İran'da 2006 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastalığın ilk 72 saati içinde ve 72 saatten sonra oral ribavirin ile tedavi edilen hastaların iyileşme oranları karşılaştırılmış. Erken tedavi başlanan hastaların %84'ü, geç tedavi başlananların %74,8'inin iyileştiği saptanmış ve özellikle ilk 72 saat içinde başlanan oral ribavirin tedavisinin KKKA için etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmış ⁽³⁸⁾. İran'dan yapılan başka bir çalışmada, iyileşen ve ölen hastalar karşılaştırılmış, iyileşen hastalarda ribavirin tedavisinin ölenlere göre yaklaşık 24 saat önce başladığı bildirilmiştir. Hastalık veya hemoraji ile ribavirin başlama zamanı arasındaki zaman diliminin iyileşme ile ilgili en önemli değişken olduğu ileri sürülmüştür ⁽³⁹⁾.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, erken dönemde (1-4 gün içinde) tedavi başlanmanın olguların ağır seyretme olasılığını ve hemorajik sendrom bulgularını azalttığını göstermiştir. KKKA için yapılan tek randomize klinik çalışma Türkiye'den bildirilmiştir. Çalışmada, ribavirin alan ve almayan grup arasında, inkübasyon zamanı, klinik ve laboratuvar bulguları, trombosit verme gereksinimi, trombosit düzeyinin artış zamanı veya mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ^(5,40). Ülkemizde, ikinci basamak bir hastaneden yapılan bir çalışmada, ilk iki gün içinde erken dönemde ribavirin başlanan hastalarda ölüm oranı oldukça düşük (%2,9) bulunmuştur ⁽⁴¹⁾.

KKKA hastalığının ölümle sonuçlanabilmesi, tedavide henüz başka seçenek olmaması, potansiyel olarak etkili olabileceği de göz önüne alındığında ribavirin bir seçenek olarak düşünülmelidir ve olası olduğunca erken başlanmalıdır ^(2,13).

Steroid kullanımı: Hastalığın patogenezinde proinflatuar sitokin düzeylerinde artış ve hemofagositoz ⁽⁴²⁾ gibi immün reaksiyonların rolü olduğunun gösterilmesi tedavide kortikosteroidlerin kullanılabilirliği görüşünü ortaya çıkarmıştır. İran'da ve ülkemizde

bazı hastalarda KKKA tedavisinde kortikosteroid kullanılmıştır. Dokuzoğuz ve ark. (43) ciddiye skorlama indeksine göre ağır olgularda steroid kullanımının mortaliteyi azalttığını bildirmektedirler Kortikosteroidlerin rutin kullanımı açısından daha çok veriye gerek olduğu bildirilmektedir (5,13).

Diğer tedavi yaklaşımları arasında; immün serum, pasif antikor verilmesi, intravenöz immunglobulin kullanımı, monoklonal antikor tedavisi sayılabilir. Ancak, tartışmalı olan bu uygulamaların üzerinde çalışılması gerekmektedir. Plazma exchange transfüzyonu viral kanamalı ateşlerde virus eliminasyonu ya da inaktivasyonu amacıyla kullanılmıştır. KKKA tedavisinde Plazma “exchange” transfüzyonu ve ribavirin tedavisinin birlikte uygulandığı ve başarılı sonuç alınan bir olgu bildirimi vardır (5,13).

Henüz KKKA için etkin ticari bir aşı yoktur. Bulgaristan’da 1974’ten beri kullanılan aşı ile olgu sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir (5,13).

Korunma

KKKA de korunma ve kontrol, toplumsal düzeyde ve sağlık kuruluşlarında olmak üzere iki başlık altında gözden geçirilmelidir. Toplumsal düzeyde korunmada ön planda kene ile teması en aza indirgeyecek kişisel korunma önlemleri vurgulanmalıdır. Örneğin, kenelerin bulunduğu bölgelere gitmemek, açık renk ve tümüyle kapalı giysiler giymek, tüm vücudu kene açısından ayrıntılı bir şekilde kontrol etmek, hayvanlar temas sırasında cilt ve giysilere kene kovucu ilaç uygulamak ve cilt temasını önleyici tedbirler almak gibi.

Sağlık çalışanları KKKA için önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Enfekte hasta ve çıkartıları ile temas edecek her personel bu konuda eğitilmiş olmalıdır. Hastalar, izole edilmeli, her aşamada sıkı üniversal enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır. Sağlık çalışanları, tek kullanımlık eldiven, önlük, maske, yüz koruyucu kullanılmalıdır. Aerosol oluşturacak işlemler sırasında N95 maske kullanılmalı. Hasta odası terk edilirken bütün koruyucu ekipman odada çıkartılmalı, güvenli bir şekilde atılmalı veya dezenfekte edilmelidir.

Temas sonrası profilakside oral ribavirin kullanımının etkin ve yararlı olduğu bildirilmektedir. Perkütan yaralanma, yüze veya mukozal yüzeylere kontamine kan veya sıvı sıçraması gibi yüksek riskli maruziyetlerde önerilmektedir (44).

KAYNAKLAR

1. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542\(04\)00163-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542(04)00163-9)
2. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever: *Lancet Infect Dis* 2006;6(4):203-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2)
3. Maltezon HC, Andonova L, Andraghetti R et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. *Euro Surveill* 2010;15(10):19504.
4. Messina J P, Pigotta DM, Golding N et al, The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109:503-13. <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trv050>
5. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus’ in ‘Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins’, Edited by Dongyou Liu, published by CRC Press. Chapter5, pages 37-52.
6. Engin A Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi:Etken ve Epidemiyoloji Türkiye Klinikleri. *J Inf Dis-Special Topics* 2014;7(2):9-13.
7. Karti SS, Odabasi Z, Korten V et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10(8):1379-84. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1008.030928>
8. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B et al. Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 4):385-9. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.45865-0>
9. Midilli K, Gargili A, Ergonul O et al. The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus and a field survey. *BMC Infect Dis* 2009;10(9):90.
10. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009;13(3):380-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.07.021>
11. Ertugrul B, Uyar Y, Yavas K et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in western Anatolia, Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13(6):e431-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.02.011>
12. TC Sağlık Bakanlığı THSK 2015 Faaliyet Raporu. http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/04/thsk_2015_faaliyet_raporu.pdf
13. Tülek N. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Tanı ve Tedavi Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special 26 Topics 2014;7(2)
14. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP et al. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part V. Virological and serological observations. *S Afr Med J* 1985;68:733-6.
15. Çelikbaş A, Ergonul O, Dokuzoguz B et al “Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis”. *J Infect* 2005;50(4):363-5.
16. Kocagul Celikbas A, Dokuzoguz B, Baykam N et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever among Health Care Workers. *Turkey Emerg Infect Dis* 2014;20(3):477-9.
17. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioğlu H. Pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic Fever: *Vector Borne Zoo-*

- notic Dis* 2013;13(7):429-37.
<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2012.1061>
18. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(5):461-83.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001721-200007000-00010>
 19. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002;30(5):268-73.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200205001-00016>
 20. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, Dordrecht, NL, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*: Springer; 2007. p.221-31.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_17
 21. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193(7):941-4.
<http://dx.doi.org/10.1086/500836>
 22. Papa A, Bino S, Velo E et al. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2006;36(4):272-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2006.04.007>
 23. Peyrefitte CN, Perret M, Garcia S et al. Differential activation profiles of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus- and Dugbe virus-infected antigen-presenting cells. *J Gen Virol* 2010;91(Pt 1):189-98.
<http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.015701-0>
 24. Taşdelen Fişgin N. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Patogenez ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri. J Inf Dis-Special Topics* 2014;7(2):14-8.
 25. Saksida A, Duh D, Wraber B et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimeancongo hemorrhagic fever: *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1086-93.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00530-09>
 26. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries: *Curr Opin Virol* 2012;2(2):215-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2012.03.001>
 27. Ergonul O, Celikbaş A, Dokuzoguz B et al. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):284-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/422000>
 28. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64(3):145-60.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542\(04\)00163-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542(04)00163-9)
 29. Taşdelen Fişgin N, Tanyel E, Doganci L et al. Risk factors for fatality in patients with Crimean- Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct* 2009;39(3):158-60.
<http://dx.doi.org/10.1258/td.2008.080092>
 30. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N et al. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(6):551-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01445.x>
 31. Doganci L, Ceyhan M, Tasdelir NF et al. Crimean Congo hemorrhagic fever and diffuse alveolar haemorrhage. *Trop Doct* 2008;38(4):252-4.
<http://dx.doi.org/10.1258/td.2008.070406>
 32. Hatipoglu CA, Bulut C, Yetkin MA et al. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2010;42(6-7):516-21.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365540903582418>
 33. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Genelge 2008/52.
 34. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B et al. Case Management and Supportive Treatment for Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12(9):912-9.
<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0896>
 35. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52(3):207-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.003>
 36. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH et al. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003;36:1613.
<http://dx.doi.org/10.1086/375058>
 37. Taşdelen Fişgin N, Ergonul O, Doganci L et al. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:929.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0728-2>
 38. Metanat, M, Sharifi-Mood B, Salehi M et al. Clinical outcomes in Crimean-Congo hemorrhagic fever: A five-years experience in the treatment of patients in oral ribavirin. *Int J Virol* 2006;2:21.
<http://dx.doi.org/10.3923/ijv.2006.21.24>
 39. Izadi S. and Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: A case-control study. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:11.
 40. Koksall, I, Yilmaz G, Aksoy F et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol* 2010;47:65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2009.11.007>
 41. Ozbey SB, Kader Ç, Erbay A et al. Vector Borne Zoonotic Dis. Early use of ribavirin is beneficial in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014;14(4):300-2.
<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2013.1421>
 42. Duru F, Fişgin T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Hematol* 2009;26:161-6.
 43. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök SE et al. Severity Scoring Index for Crimean Congo Hemorrhagic Fever and the impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1270-4.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit527>
 44. Tarantola, A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers. In *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*, Ergonul, O. and Whitehouse, C.A (eds.), Springer, Dordrecht, the Netherlands, 2007, p.281.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_21