

KIRIM-KONGO HEMORAJİK ATEŞİ

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER

Turabi GÜNEŞ*

ÖZET: Kırım-Kongo Hemorajik Ateş (CCHF) virusu, *Bunyaviridae* ailesi *Nairovirus* cinsi içinde yer alan vektör kaynaklı bir virustur. CCHF virusu bu güne kadar 31 kene türünden izole edilmiş olup, temel vektörlerinden olan *Hyalomma* cinsine ait *H.anatolicum*, *H.marginatum*, *H.detrutum*, *H.dromedarii*, *H.excavatum* ve *H.turanicum* türü keneler ülkemiz coğrafyası içinde de sıklıkla bulunmaktadır. Virus, enfekte kenelerin ısırmasıyla veya CCHF'li hasta ve enfekte hayvan ürünleriyle temas yoluyla bulaşır. Hastalık, 2-9 günlük inkübasyon periyodunu takiben ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı, kas ve eklem ağrılarıyla aniden başlar. Birkaç gün sonra ise vücudun çeşitli bölgelerinde hemorajiler ortaya çıkar. CCHF virusuna karşı etkin bir aşı ve özgül bir antiviral tedavinin bulunmaması, hastalık mortalitesinin %10-60 gibi yüksek oranlara ulaşması ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu 40 kadar ülkede görülmesi nedeniyle, son yıllarda hem bilimsel hem de medyatik olarak bütün dünyanın dikkati CCHF virusu üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu derleme yazıda, virusun yapısı, vektör ve rezervuarları, enfeksiyonun epidemiyolojisi, kliniği, laboratuvar tanısı ile tedavi ve korunma yöntemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Kırım-Kongo hemorajik ateşi, kene kaynaklı enfeksiyon, vektör, kene.

ABSTRACT: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) virus is a tick-borne virus, which is a member of *Bunyaviridae* family, *Nairovirus* genus. CCHF virus has been isolated from 31 different tick species so far, and genus *Hyalomma* includes the basic vectors of which *H.anatolicum*, *H.marginatum*, *H.detrutum*, *H.dromedarii*, *H.excavatum* and *H.turanicum* are frequently found in the geography in which Turkey takes place. The virus is transmitted via the bite of infected ticks or direct contact with CCHF infected patients and the products of infected animals. Following 2-9 days incubation period, the disease abruptly starts with fever, feeling cold, shivering, headache, muscle and joint aches. After a few days hemorrhage develops at various parts of the body. Since an effective vaccine and a specific antiviral therapy have not been found yet, the high mortality rate which may reach to 10-60%, and a wide geography affecting approximately 40 countries

* Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sivas.

including Turkey, CCHF attracts the attention of both scientific and mediatic world, in recent years. In this article, the structure, vectors and reservoirs of CCHF virus, together with the epidemiology, clinical features, laboratory diagnosis and strategies of treatment and prevention, have been reviewed.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, tick-borne infections, vector, ticks.

GİRİŞ

Kene kaynaklı viral enfeksiyonların önemli sağlık sorunu olduğu ve diğer enfeksiyon etkenleri kadar üzerinde durulması gerektiği son yıllarda daha da gün ışığına çıkmıştır. İnsanlarda farklı klinik tablolarda hastalıklara yol açan kene kaynaklı viruslar, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae* ve *Arenaviridae* aileleri içinde toplanmaktadır^{1,2}. 2002 yılından itibaren yurdumuzda yeniden önem kazanan Kırım-Kongo hemorajik ateş virusu, ülkemiz popülasyonunu halen tehdit etmektedir³⁻⁵.

VİRUSUN YAPISI, VEKTÖR VE REZERVUARLARI

Kırım-Kongo hemorajik ateşi (CCHF) virusu, *Bunyaviridae* ailesinde *Nairovirus* cinsi içinde sınıflandırılan, 80-120 nm büyüklüğünde, zarflı, sferik, üç parçalı negatif polariteli tek iplikli RNA içeren bir virustur. Virus genomu, viral polimerazı kodlayan büyük (Large; L), G1 ve G2 zarf glikoproteinlerini kodlayan orta (Medium; M) ve nükleokapsidi kodlayan küçük (Small; S) bölgelerden oluşmaktadır. G1 ve G2 glikoproteinleri, virusa duyarlı hücreler üzerinde bulunan reseptörlerin tanınmasından sorumludur. Hücre içine endositoz yoluyla giren virus, sitede replikasyondan sonra golgi cisimciğinden ya da hücre zarından tomurcuklanma ile salınmaktadır^{1,6}.

CCHF virusu, ikisi yumuşak keneler olmak üzere, 31 kene türünden izole edilmiştir. Bu virusun en önemli vektörleri *Hyalomma* cinsine ait sert kenelerdir ve genellikle de insanlara bu cinse ait kene ısırması ile bulaşır. *Rhipicephalus*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Haemophilus* ve *Ixodes* cinsine ait türler de vektör olabilmektedir^{7,8}. Her ne kadar diğer sert kene türleri vektör vazifesi görse de, *Hyalomma* cinsine ait kenelerin CCHF virusuna sağladığı vektör kapasitesi diğer kene cinslerinden yüksektir⁹. Enfekte kenelerin transovaryal olarak etkeni yavrularına aktarabilme özellikleri vardır ve bu özellik *Hyalomma* cinsi kenelerde diğer kene cinslerine göre daha yüksektir. Ayrıca keneler gömlek değiştirdiğinde virusu diğer safhalarına da aktarmaktadırlar¹⁰. Bu nedenle, keneler rezervuar hayvanlardan kan emmese bile virusun yıllarca enfektif kalmasını ve memeli konakları enfekte etmelerini sağlarlar.

CCHF virusunun izole edildiği kene türlerinden yarısına yakını Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır¹¹⁻¹⁵. Ülkemizde görülen kenelerden *Hyalomma* cinsinde bulunan *H.turanicum*, *H.excavatum*, *H.anatolicum*, *H.detrutum* ve *H.marginatum*, CCHF virusunun epidemiyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır.

CCHF virusu, vektörleri olan *Hyalomma* ve diğer sert kene türlerinin parazitlendiği irili ufaklı evcil ve yabani birçok omurgalı konakta bulunabilmektedir. Kemiriciler ve yabani tavşan türleri CCHF virusunun doğal rezervuarı olabilir. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda özellikle kemiriciler olmak üzere, sığır, koyun, keçi, at, domuz, tilki, ceylan gibi evcil ve vahşi hayvanlarda CCHF virusuna karşı antikor pozitifliği bulunmuştur^{7,8,16-18}. Birçok kuş türü bu virusa dirençli olmakla birlikte, devekuşlarının duyarlı olduğu bildirilmektedir^{16,19}. Bununla birlikte kuşlar, vektör keneleri taşımak suretiyle, keneler ve dolayısıyla virusun çok uzak mesafelere yayılmasında önemli rol oynamaktadır²⁰.

TARİHÇE VE COĞRAFİ DAĞILIM

Tacikistan bölgesinde XII. yüzyılda tanımlanan bir hastalığın, bugün bildiğimiz CCHF olduğundan şüphe edilmektedir. Zira hastalığı tanımlayan hekim, bulaşın bit veya kene kaynaklı olduğunu, hastaların idrarında kan görüldüğünü, rektum, dış eti, balgam ve karın bölgesinde kanamaların olduğunu ifade etmiştir. Bu veriler, CCHF virusunun yüzyıllardır var olduğunu düşündürmektedir. Bilimsel anlamında ise ilk olarak 1944 yılında Kırım'daki bir salgında, 1956'da ise Kongo'da bir salgında tanımlanan etkenin, aynı virus olduğunun anlaşılması üzerine bu hastalık Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi olarak adlandırılmıştır⁷.

Türkiye'de dahil olmak üzere, bu hastalığın son yıllarda Afrika, Asya ve Avrupa'da 40 kadar ülkede görüldüğü belirtilmektedir^{1,6}. Türkiye'nin Tokat ve Sivas illeri başta olmak üzere, özellikle Orta Anadolu bölgesinde 2002 yılından sonra çok sayıda CCHF olgusu patlak vermiştir³⁻⁵. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2002-2003'te 150 olgu 6 ölüm, 2004'te 249 olgu 13 ölüm, 2005'te (24.06.2005'e kadar) 55 olgu 1 ölüm gerçekleşmiştir²¹. 2006 yılı yaz döneminde de CCHF olguları ile ilgili veriler medyada yer almakla birlikte henüz resmi rakamlar açıklanmamıştır.

RİSK GRUPLARI VE BULAŞMA

CCHF virusu insanlara kene ısırığı dışında, enfekte hayvanların kan ve dokularıyla temas yoluyla da bulaşabilmektedir. Ayrıca hastane ortamında, hasta kişilerin kan ürünleriyle ve solunum yoluyla da bulaşması hastane enfeksiyonları yönünden önemlidir^{1,2,6,7}. Kene ısırığı olasılığı yüksek olan açık havalarda çalışan tarım ve orman işçileri, hayvan sahipleri ve hayvancılıkla uğraşan kişiler, kasaplar, et ürünlerini reyonlarında görevli market çalışanları, CCHF'li hastalar ve bunların kan ve benzeri ürünleriyle temas olasılığına sahip aile yakınları, hastane personeli ve doktorlar, CCHF için risk grubunu oluştururlar^{1,2,6,7}.

Yapılan çalışmalarda, risk grupları arasında CCHF virusunun bulaşma olasılığı bakımından farklılıklar olduğu belirtilmektedir. Swenepoel ve arkadaşları²² 50 hastanın %34'nün kene ısırığı, %14'ünün ise enfekte kan ürünleriyle temas sonucu virusu aldığını saptamışlar, geri kalan %52'sinin ise bulaş yolunu bulamamışlardır. Bu araştırmacıların bir başka çalışmasında, 31 hastanın %16'sının kene ısırığı, %32'sinin viremili hayvan kanlarıyla temas ve %25'inin hastane enfeksiyonu şeklinde enfekte oldukları belirlenmiştir²³. Athar ve arkadaşları²⁴, CCHF'li hastalarla ve ürünleriyle temas eden hastane personelinin ve hasta yakınlarının içinde bulunduğu 190

kişinin sadece ikisinde (%1.1) hastalığın geliştiğini izlemişler; bu iki kişinin hasta ürünleriyle perkütanöz temas sonucu virüsü aldığını saptamışlardır. Hastaların kan ve salgı ürünleriyle kütanöz temas, fiziksel muayene teması ve aynı ortamda kalma yoluyla temas eden 186 kişinin hiçbirisinde ise hastalık gelişmemiştir²⁴. Altat ve arkadaşlarının²⁵ CCHF'li hastalarla temas eden kişiler üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta kanlarıyla perkütanöz temas edenlerin %50'sinde, kütanöz temas edenlerin ise %7'sinde IgG ve IgM serokonversiyonu saptanmıştır. Aynı çalışmada, diğer temas şekillerine maruz kalan kişilerde antikor pozitifliği görülmemiştir²⁵. Bu çalışmalar tarım, hayvancılık ve hayvan ürünleriyle uğraşanların birincil enfeksiyonlar (indeks olgu) yönünden risk grubunu, hastane çalışanlarının ise hastane enfeksiyonları (sekonder olgu) nedeniyle ikincil enfeksiyonlar yönünden risk grubunu oluşturduğunu vurgulamaktadır. Aynı şekilde CCHF'li hastaların yakınları da sekonder olgular için risk grubu içinde değerlendirilmektedir. CCHF'nin görüldüğü bölgelerdeki risk grubuna dahil kişilerde yapılan serolojik çalışmalar da, bu virüsün bulaş şekillerine ışık tutar niteliktedir. Birincil ve ikincil enfeksiyon yönünden risk grubunda olan kişilerde CCHF virus antikor pozitiflik oranları %0.2-52 arasında değişmektedir^{17,26,27}. Bu sonuçlara göre, hasta kişilerle ve bu kişilerin klinik örnekleriyle veya metabolizma artıklarıyla, enfekte hayvanlarla ve ürünleriyle ve enfekte kenelerle karşılaşma olasılığı olan herkes risk grubundan kabul edilmelidir.

ENFEKSİYONUN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

İnkübasyon süresi, hastalığın bulaş şekline göre 2-9 gün arasında değişiklik göstermektedir. Swanepoel ve arkadaşlarının^{22,23} yaptığı gözlemlere göre, kene ısırığı sonrası ortalama 3.4 günde, viremili hayvanların kanlarıyla temas sonrası ortalama 4.7 günde ve hastane enfeksiyonlarında ortalama 5.6 günde hastalık belirtileri ortaya çıkmaktadır.

Hastalık inkübasyon periyodunu takiben aniden başlar; ilk belirtiler ateş, üşüme ve titreme, baş ağrısı, keyifsizlik, kas ve eklem ağrılarıdır. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler görülür. Hemorajik görünüm hastalığın başlamasından birkaç gün sonra oluşur. Vücudun çeşitli bölgelerinde peteşiyel ve ekimoz tipte kızarıklıklar, balgam ve dışkıda kan, lökopeni ve trombositopeni, hemorajik belirtilerdendir (Tablo I). Koltukaltı bölgelerinde çürük ve morluklar da görülür. Hemorajik kanamalar hipovolemik şoka yol açabilir².

Hastalığın prognozunu etkileyen biyokimyasal ve hematolojik bulgular arasında; lökopeni, trombositopeni, çeşitli enzimlerde yüksek değerler, serum proteinlerinde düşük değerler ve koagülasyon değerleri yer almaktadır^{2,22,28}.

IgM ve IgG antikorları hastalığın 7-9. günlerinde saptanabilecek düzeydedir. IgM antikorları hastalığın başlamasından 1 ay sonra, IgG antikorları ise 2 ay sonra en yüksek titreye ulaşmaktadır. IgM antikorları 4 ay içinde kaybolmakla birlikte, IgG antikorları 5 yıl süreye kadar serolojik yöntemlerle tespit edilebilir^{28,29}.

Mortalite oranı %10-60 arasında değişir ve ölüm hastalığın 6-10. günlerinde görülür. Ölüm, çoklu organ hemorajileri ile taşikardi, bradikardi ve hipotansiyon gibi kardiyovasküler bozukluklar sonucu olmaktadır².

Tablo I: Kırım Kongo Hemorajik Ateşi'nin Klinik ve Laboratuvar Bulguları^{2,5,21,23,28}

Klinik Bulgular (%)	Laboratuvar Bulguları (%)
<ul style="list-style-type: none"> Ateş 40°C (84-100) Deri hemorajileri (peteşi ve purpura) (100) Sarılık (25-100) Hematüri (90) Taşikardi (70-90) Düşük tansiyon (70-90) Hepatomegali (21-80-100) Karın ağrısı (84-90) Kusma (84) Sırt ağrısı (50-90) Eklemler ve kas ağrısı (42-70) Keyifsizlik (80-100) Oligüri (80) Gastrointestinal kanamalar (70) Burun kanaması (50) Vajinal kanama (50) Ödem (50) İshal (37-50) Fotofobi (50) Konjunktival kızamık (20-52) Meningeal tahriş (40) Diş eti kanamaları (40) Öksürük (16-40) Lenfadenopati (21) Bradikardi (20) Avuç içlerinde eritem (20) Göğüs ağrısı (20) Boğaz ağrısı (16) İştahsızlık ve sınırlılık 	<p>Hematolojik bulgular</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemi Lökopeni (60-84) Trombositopeni (100) Atipik lenfositler (60) <p>Biyokimyasal bulgular (Yüksek değerler)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperbilirubinemi Aspartat transaminaz Alanin transaminaz γ-glutamil transferaz Laktik dehidrogenaz Alkalın fosfataz Kreatin kinaz Bilirubin Kreatin Üre <p>İdrar bulguları</p> <ul style="list-style-type: none"> Hematüri Proteinüri <p>Mikrobiyolojik bulgular</p> <ul style="list-style-type: none"> Birçok klinik laboratuvar yetersiz kalmaktadır Virus izolasyonu BSL-4 biyogüvenlik düzeyindeki laboratuvarlarda yapılmalıdır <p>Koagülasyon bulguları</p> <ul style="list-style-type: none"> Kanama süresinde uzama (%100) Protrombin zamanında uzama (%75) Kısmi tromboplastin zamanında uzama (%70) Fibrini parçalayıcı ürünlerde artış (%60) Fibrinojen düzeyinde azalma

LABORATUVAR TANISI

Hızlı tanı, hem hastalığın erken farkedilmesi hem de hastane enfeksiyonlarının önlenmesi bakımından önemlidir. Hastalığın erken dönem klinik semptomlarının özgül olmaması nedeniyle, hastaların 10 gün içindeki öykülerinin alınması ve CCHF yönünden endemik bölgede yaşama, benzer kliniği olan hastalarla veya hasta hayvanlarla direkt temas ya da kene ısırığı varlığı sorgulanmalıdır⁶.

Klinik örneklerden CCHF virus izolasyonunun, biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvarlarda yapılması önerildiğinden, kültür yöntemi sadece referans laboratuvarlarda uygulanabilmektedir. Virus izolasyonu genellikle, akut dönem hastaların kan örneklerinin ya da yakalanmışsa kene homojenat sıvılarının yeni doğmuş fareye intrakraniyal veya intraperitoneal inokülasyonu ile yapılır. Hücre kültürlerinden izolasyon, daha kolay ve daha hızlı olmasına rağmen duyarlılığı oldukça düşüktür; zira virus, hücre kültürlerinde ya sitopatik etki (CPE) yapmaz

ya da minimal CPE oluşturur. Bu tip durumlarda, hücre kültürlerinde virusun varlığı immüno Floresan yöntemleriyle gösterilebilir veya seri pasajlarla CPE ve plak oluşumu indüklenebilir^{6,30}.

Gerek enfeksiyonun serolojik tanısında gerekse seroepidemiolojik çalışmalarda, kompleman birleşmesi ve immünodifüzyon testlerinin kullanımı yaklaşık 30 yıl öncesine dayanmaktadır^{17,26}. Ancak bu testlerin duyarlılığı düşüktür. Benzer olarak nötralizan antikor varlığının saptanması da, CCHF enfeksiyonlarının tanısında düşük duyarlılığa sahiptir. İmmün floresan antikor (IFA) ve enzim temelli (EIA) immün yöntemlerin geliştirilmesiyle, CCHF'nin serolojik tanısında büyük adımlar atılmıştır. Bu testlerle, IgM ve IgG titre tayini ve serokonversiyon izlemi yapılabilmektedir. En az 15 gün arayla alınan iki serum örneğinde dört katı ve üzerinde IgG artışı ya da tek serum örneğinde yüksek düzeyde IgM pozitifliği, geçirilmekte olan veya yeni geçirilmiş bir enfeksiyonu ifade etmektedir. Ölümle sonuçlanan olgularda antikor yanıtı nadir olarak saptanabilir. Bu durumda tanı, serum veya otopsi örneklerinden virusun izolasyonu ile konur⁶. Son yıllarda EIA ve IFA yöntemlerinde rekombinant CCHF virus nükleoproteininin kullanılması, bu testlerin duyarlılığını artırmıştır^{31,32}. Hasta serumunda EIA ile antikor saptanmasının IFA'dan daha duyarlı olduğu, ancak IFA'nın CCHF'nin hızlı serolojik tanısında daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir³³.

Enfeksiyonun moleküler tanısında, ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılabilir. Klinik örneklerden viral nükleik asidin saptanmasına olanak veren bu yöntemin özgüllüğünün çok yüksek olduğu ve kültür sonucu negatif olan örneklerde bile pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir⁶. RT-PCR ile virus RNA'sı hastalığın 16'ncı gününe kadar tespit edilebilir. Yöntemin diğer bir avantajı da hızlı sonuç vermesidir. Son yıllarda RT-PCR, kenelerde CCHF virus varlığının gösterilmesinde, sahip olduğu üstün duyarlılık nedeniyle IFA ve EIA yöntemlerinin yerini almıştır. Daha da yeni olarak kullanılmaya başlanan gerçek zamanlı PCR ile bu duyarlılık daha da artmıştır³⁴.

T E D A V İ

CCHF için özgül bir antiviral tedavi mevcut değildir ve destek tedavisi uygulanmaktadır. Bu amaçla, kan ve kan ürünleri (plazma, trombosit) ile sıvı elektrolit kaybının replasmanı yapılmalıdır²⁸. CCHF'li hastaların konvalesan dönemine ait serumlarının veya immünize edilmiş atlardan elde edilen gamaglobülin preparatlarının pasif bağışıklık amacıyla verilmesinin faydaları olabilir⁶. Bununla birlikte pasif immünizasyonun yararı ile ilgili doğrulayıcı bir çalışma bulunmamaktadır.

Watts ve arkadaşlarının³⁵ 1989 yılında yaptığı çalışmada, Vero (Afrika yeşil maymun böbrek) hücrelerinde CCHF virus replikasyonunun ribavirin tarafından engellendiği saptanmıştır. Ribavirin, CCHF tedavisinde yıllardır alternatifsiz bir şekilde uygulanmakla birlikte, ölüm oranlarında önemli bir değişikliğin olmaması, bu hastalığın tedavisi için tam etkili bir antiviral ilacın henüz bulunmadığını göstermektedir. Ergönül ve arkadaşları⁴, IgM ve/veya PCR pozitifliği ile CCHF tanısı alan 35 hastada yaptıkları çalışmada, ribavirin verilen sekiz olguda ölümün

olmadığını bildirmişler ve özellikle ciddi olgularda ribavirin kullanımının yararlı olacağını vurgulamışlardır. Ribavirin kullanımını; 33 mg/kg yükleme dozunu takiben (maksimum doz: 2.64 gr), 1-4'üncü günlerde her 6 saatte bir 16 mg/kg (maksimum doz: 1.28 gr), 5-10'uncu günler arasında ise her 8 saatte bir 8 mg/kg (maksimum doz: 0.64 gr) intravenöz enjeksiyon şeklindedir²⁸. Ribavirin aynı zamanda, kene ısırığına maruz kalmış kişiler ile CCHF'li hastalarla temas eden ambulans çalışanları ve sağlık görevlileri gibi benzer temas riski olan kişilere de profilaktik olarak uygulanabilir. Bu amaç için uygulamalarda; oral olarak ilk 24 saat için her 6 saatte bir 400 mg, daha sonraki 6 gün boyunca ise her 8 saatte bir 400 mg şeklinde önerilmektedir²⁸.

Son yıllarda interferon-uyarıcı bir protein olan insan MxA proteininin, CCHF virus replikasyonunu inhibe ettiğine dair umut verici çalışmalar yapılmıştır³⁶.

K O R U N M A

CCHF virusunun bulaş şekli göz önüne alındığında; kene ısırığına maruz kalma riski olanlar, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar, hayvan ürünleriyle temas riski olanlar gibi kişilerde gerekli önlemlerin alınması konusunda uyarıların yapılması ve eğitim verilmesi gereklidir.

Kene kaynaklı hastalıklardan korunmak için, kene ile temastan kaçınılması esastır. Bu amaçla, özellikle bahar-yaz aylarında çalılık, otlak veya ormanlık bölgelerde, vücudu açıkta bırakan giysilerin kullanılmaması (örn. uzun kollu gömlek ve pantolon giyilmesi, pantolon paçasının çorap içine alınması, vb) önerilmektedir. Kene bulunması muhtemel olan arazilerde bulunacak kişilerin, giysilerine DEET (N, N-diethyl-m-toulamide) ve permetrin gibi bazı kene kovucu insektisitler sürmesinin yararlı olacağı ifade edilmektedir³⁷. DEET'in %15-30'lik solüsyonları, 2 yaş üzerindeki kişilerde vücut yüzeyine de uygulanabilir. Permetrin ise, eğer vücut yüzeyine sürülecekse yüksek sulandırımı kullanılmaldır. Köpek ve kedi gibi yakın temas içinde olunan evcil hayvanlar üzerinde de kene kontrolü yapılması gereklidir. Ayrıca ev civarında bulunan yaprak ve çalı döküntüleri temizlenmeli, gerekirse keneler için pestisit ilaçlar kullanılmalıdır³⁷.

Hastane enfeksiyonu yönüyle incelendiğinde, diğer bulaş şekillerinin yanında perkütanöz temasın, bulaşmada en önemli faktör olduğu görülmektedir^{24,25}. Bütün bulaş olasılıklarını asgari düzeye indirmek için, hasta ve hastanın kan, idrar, balgam, dışkı gibi çıkartılarıyla temas olasılığı olan sağlık personelinin kaliteli eldiven kullanması, maske ve güvenlik giysili olması temel kural olmalıdır. CCHF şüpheli hastalar özel odalara yerleştirilmeli ve diğer hastalarla irtibatları kesilmelidir. Hasta odasına görevleri gereği girmesi gerekenler mutlaka eldiven ve önlüklü olmalıdır. Şüpheli örnekle perkütanöz veya mukozal temas olması durumunda, temas yeri hemen sabunla yıkanmalı ve iyice durulanmalıdır. Göz gibi mukozal membranlar aşırı bol suyla durulanmalıdır³⁸⁻⁴⁰. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisine göre, bu virusa ait şüpheli örnek geldiğinde, en az ikinci biyogüvenlik düzey koşullarında işlem görmelidir. Bu amaçla serum örnekleri, Triton X-100 ile (10 µl %10'luk triton X-100/1ml serum) bir saat muamele edilmelidir. Kan lekeleri ve laboratuvar aletleri, evlerde kullanılan sodyum hipokloridin (çamaşır suyu) 1/100'lük sulandırımı ile dezenfekte edilebilir³⁸⁻⁴⁰.

CCHF enfeksiyonundan korunmada, aktif immünizasyon ile ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Virusa karşı fare beyni kökenli inaktive bir aşı geliştirilmiş ve Avrupa'da küçük ölçekli şekilde kullanılmış olmakla birlikte, koruma ile ilgili etkisine dair kesin ve güvenli bir veri bulunmamaktadır⁴¹.

KAYNAKLAR

1. Labuda M, Nutall A. Tick-borne viruses. *Parasitol* 2004; 129: 221-45.
2. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1040-55.
3. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1379-84.
4. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 284-7.
5. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al: Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54: 385-9.
6. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64: 145-60.
7. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
8. Zeller HG, Cornet JP, Diop A, Camicas JL. Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks (*Acari: Ixodidae*) and ruminants: field observations of an epizootic in Bandia, Senegal (1989-1992). *J Med Entomol* 1997; 34: 511-6.
9. Logan TM, Linthicum KJ, Bailey CL, Watts DM, Dohm DJ, Moulton JR. Replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in four species of ixodid ticks (*Acari*) infected experimentally. *J Med Entomol* 1990; 27: 537-42.
10. Shepherd AJ, Swanepoel R, Cornel AJ, Mathee O. Experimental studies on the replication and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in some African tick species. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 326-31.
11. Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L. Türkiye keneleri ve vektörleri, s: 363-434. Özcel MA, Daldal N (ed), *Parazitoloji'de Artropod Hastalıkları ve Vektörler*. 1997, Türkiye Parazitoloji Derneği. Yayın no:13, İzmir.
12. Yay M, Yazar S, Aydın L, Şahin İ. Kayseri yöresinde sığır ve koyunlarda kene türlerinin araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004; 13: 25-9.
13. Yukarı BA, Umur Ş. Burdur yöresindeki sığır, koyun ve keçilerde kene (*Ixodoidea*) türlerinin yayılışı. *Türk J Vet Anim Sci* 2002; 26: 1263-70.
14. Merdivenci A. Türkiye keneleri üzerinde araştırmalar. İst Üni Cer Tıp Fak Yayını. 1969. Rektörlük No:1488, Dekanlık No: 8. Kurtuluş Matbası, İstanbul.
15. Linthicum KJ, Bailey CL. Ecology of Crimean-Congo hemorrhagic fever, pp: 392-437. In: Sonenshine, Mather (eds), *Ecological dynamic of tick-borne zoonoses*.1994, Oxford University Press, UK.
16. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family *Bunyaviridae*) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 1004-7.
17. Saidi S, Casals J, Faghieh MA. Crimean hemorrhagic fever-Congo (CHF-C) virus antibodies in man, and in domestic and small mammals, in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 1975; 24: 353-7.
18. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 99-106.
19. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 427-32.

20. Berezin W, Chumakov MP, Reshetnikov IA, Zgurskaya GN. Study of the role of birds in the ecology of Crimean hemorrhagic fever virus, p. 94. Mater 6 Simp Izuch Virus Ekol Svyazan. Ptits, Omsk 1971.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hakkında Genelge. Tarih: 11.03.2005, Sayı: 3580 (http://www.saglik.gov.tr/sb/extras/mzuat/gen_KKKA2005.pdf).
22. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4): 794-800.
23. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-32.
24. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 471-3.
25. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 878-82.
26. Darwish MA, Imam IZ, Omar FM, Hoogstraal H. A seroepidemiological survey for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in humans and domestic animals in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc* 1977; 52: 156-63.
27. Tikriti SK, Hassan FK, Moslih IM, Jurji F, Mahmud MI, Tantawi HH. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq: a seroepidemiological survey. *J Trop Med Hyg* 1981; 84: 117-20.
28. USACHPPM (U.S. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine): Diagnosis and Treatment of Diseases of Tactical Importance to U.S. Central Command. 2005, TG 273. (<http://chppm-www.apgea.army.mil/tg.htm>).
29. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 4: 801-6.
30. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 654-6.
31. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, et al. Antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever using a novel monoclonal antibody. *J Med Virol* 2005; 77: 83-8.
32. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 372-5.
33. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 551-62.
34. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Dedushaj I, Avsic-Zupanc T. Novel one-step real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans. *J Virol Methods* 2006; 133: 175-79.
35. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 581-5.
36. Andersson I, Bladh L, Mousavi-Jazi M, et al. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Virol* 2004; 78: 4323-9.
37. Couch P, Johnson CE: Prevention of Lyme disease. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1164-73.
38. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 2002; 287: 2391-405.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 475-9.
40. Health Protection Surveillance Centre. The Management of Viral Haemorrhagic Fevers in Ireland. ISBN 0-9540177-1-4. http://www.ndsc.ie/A_Z/Vectorborne/ViralHaemorrhagicFever
41. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/print.htm>).