

Kırım Kongo kanamalı ateşinin intrauterin ve postnatal dönem etkileri

Evrin Alyamaç Dizdar¹, Ömer Erdeve², Uğur Dilmen³

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Alyamaç-Dizdar E, Erdeve Ö, Dilmen U. (Department of Neonatal Medicine, Zekai Tahir Burak Training and Research Hospital, Ankara, Turkey). Crimean-Congo hemorrhagic fever: intrauterine and postnatal effects. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 182-188.

Crimean-Congo hemorrhagic fever is a lethal tickborne viral infection seen particularly in Africa, the Middle East, Asia, and Eastern Europe. Clinical features include fatigue, headache, fever, and myalgia accompanied by severe bleeding. Ribavirin is currently the only treatment option, although not yet approved, and may be beneficial in some cases. We review the current literature on the epidemiology, pathogenesis, clinical course, and treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever with particular emphasis on infection during pregnancy and in the newborn.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, pregnancy, newborn.

ÖZET: Kırım kongo kanamalı ateşi özellikle Afrika, Ortadoğu ve Doğu Avrupa'da görülen ölümcül olabilen kene yolu ile bulaşan viral hemorajik bir hastalıktır. Hastalar kliniğe halsizlik, baş ağrısı, ateş, miyalji ve kanama şikayeti ile başvurabilirler. Şu ana kadar insanlarda kullanımı onaylanmış spesifik bir antiviral tedavi olmasa da ribavirin hastalık için tek olası tedavi seçeneğidir. Bu yazıda özellikle gebelik ve yenidoğan dönemi üzerinde durularak hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi, klinik gidişi ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo kanamalı ateşi, gebelik, yenidoğan.

Kırım kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş ve kanama ile giden, %30'a varan mortalite oranlarının görüldüğü viral hemorajik bir hastalıktır. İnsanlar *Hyalomma* grubu kenelerin ısırığı veya viremik hastaların ve çiftlik hayvanlarının kan ve vücut sıvılarıyla temas durumunda enfekte olurlar. Virüs hayvanları enfekte etmekte, ancak hastalık oluşturmamaktadır.¹

Hastalık ilk kez 1940 yılında Kırım yarım-adasında görülmüştür. İlk epidemiler 1944 yılında Balkanlardan, 1956 yılında Afrika'dan bildirilmiştir. Günümüze kadar hastalık Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da yeralan otuzdan fazla ülkede görülmüştür. Ülkemizde ilk olarak Tokat, Amasya ve Sivas illerinde 2002 yılında görülmeye başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı surveyans verilerine göre 2002-2007 yılları arasında 1820 KKKA vakası tespit edilmiş, hastaların üçte ikisi Orta ve Doğu Anadolu Bölgelerinde yer alan beş şehirden

bildirilmiştir.² Bu hastaların %68.9'unda kene ısırığı veya kene ile temas öyküsü izlenmiş ve %84.1'de hastalık Mayıs, Haziran, Temmuz aylarında görülmüştür. 1820 hastanın üçünde (%0.16) hastalık nozokomiyal enfeksiyon sonucu gelişmiştir. Bu veriler ile ölüm oranı %5 olarak hesaplanmıştır. Literatüre bakıldığında şimdiye kadar hastalık ile ilgili en fazla yayın ülkemizden bildirilmiştir.¹⁻⁸

Mikrobiyoloji

Kırım kongo kanamalı ateşi virüsü Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirüs grubunun bir üyesidir. Nairovirüs grubu 34 farklı virüs içermektedir ve yedi farklı serogruba (CCHFV, Dugbe virüs, Hughes virüs, Sakhalin virüs, Dera Ghazi Khan virüs, Qalyub virüs, and Thiafora virüs) ayrılmaktadır. Bunyavirüsler tek sarmallı RNA içeren zarflı virüslerdir. Viral glikoproteinler virüse duyarlı hücreler üzerindeki reseptör bölgelerini tanırlar ve bağlanırlar. Bağlanma

sonrası virüs endositoz yoluyla hücre içine alınır. Virüs replikasyonu hücre sitoplazmasında gerçekleşir.¹

Virüs doğada kene-vertebrali-kene döngüsü içinde dolaşır. Hayvanlara kenelerin ısırması ile bulaşmakta, ancak hastalık oluşturmamaktadır. Yabani kemirici hayvanlar, sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları ve keneler hastalığın kaynaklarıdır. İnsanlar ise kenelerin ısırığı veya viremik hastaların ve çiftlik hayvanlarının kan ve vücut sıvılarıyla temas durumunda enfekte olurlar. İnsandan insana bulaş bildirilmiştir. Sağlık personeline bulaş enfekte kanlar, solunum, sindirim yolundan çıkan atıklar ile de olabilir. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilen virüs *Hyalomma* grubundan kenelerle özellikle de Avrupa'daki ana vektör olan *Hyalomma marginatum marginatum* yoluyla taşınmaktadır. Hava şartlarındaki değişiklikler kenelerin üremesini hızlandırarak kene-kaynaklı enfeksiyon hastalıklarını arttırmaktadır.

Risk faktörleri

KKKA vakaları sıklıkla kene ile karşılaşma riski olan işlerde çalışanlarda izlenmiştir. Endemik bölgelerde yaşayan çiftçiler esas risk grubunu oluşturmaktadır. Veterinerler ve mezbaha çalışanları da subklinik enfekte hayvanların viremik kanları ile karşılaşabilirler. Enfekte hayvan etleri kesim sonrası dokuların asidifikasyonu sırasında veya pişirme işlemleri sırasında virüsün inaktive olması nedeniyle risk oluşturmaz.

Sağlık çalışanları hastalıktan en çok etkilenen ikinci gruptur. Ağız, burun, dişeti, vajina, ve enjeksiyon bölgelerinden kanaması olan hastaların bakımı sırasında enfeksiyon geçiş riski çok yüksektir. Literatürde sağlık çalışanları arasındaki enfeksiyon ve ölüm oranları genel toplumdaki salgınlarla paralellik göstermektedir. Bildirilen bir salgın çalışmasında enfekte kan ile karşılaşan sağlık çalışanlarından %8.7'sinde, eline iğne batan çalışanların da %33'ünde hastalık gelişmiştir.⁹ Özellikle henüz tanı almamış gastrointestinal sistem kanaması olan veya acil girişim gereksinimi olan hastalara yapılan girişimler sağlık çalışanları için en önemli sorundur.

Patogenez

Hastalığın patogenezinden sorumlu olan virüsün antiviral cevabı başlatan hücrelere saldırarak

konakçı immün cevabını bozmasıdır.¹⁰ Virüsün replikasyonu vasküler sistemin ve lenfoid organların disregulasyonu ile birliktelik gösterir. Patogenezin temeli endotel hücrelerin virüsle enfeksiyonudur. Virüs endotel hücrelerine girip replike olarak endotelede doğrudan zedelenme yaparken, viral veya virüs-aracılıklı konakçı kaynaklı faktörlerle indirek olarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotel zedelenmesi de trombosit agregasyonu ve degranulasyonunu uyurarak sonuçta intrinsik koagülasyon yollarını aktive eder. Ölümcül giden vakalarda hastalığın erken evrelerinden itibaren koagülasyon sisteminde fonksiyon bozukluğu izlenmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da hastaların %50'sinde reaktif hemofagositoz tespit edilmiştir.¹¹ Bunun da sitopeni patogenezinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Klinik özellikler

İnsanlar KKKAV'nin hastalığa neden olduğu bilinen tek konakçısıdır. Yapılan bir çalışmada virüsle enfekte her beş kişiden birinde hastalığın görüldüğü bildirilmiştir.¹² Hastalığın inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme olmak üzere dört evresi vardır.

Kene ısırığını izleyen enfeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 3-7 gündür.¹³⁻¹⁴ Hastalık enfekte kan ya da doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi ortalama 5-6 gün (en fazla 13 gün) olabilmektedir.^{13,15,16}

Ortalama üç gün süren prehemorajik evre ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, miyalji, baş dönmesi ile karakterizedir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Bazı vakalarda ishal, bulantı ve kusma görülebilir. Yüzde, boyunda, göğüste kızarıklık, sklerada konjesyon ve konjunktivit sıklıkla eşlik eder.¹⁷

Hemorajik evre genelde hastalığın 3-5. günleri arasında başlar, daha kısa sürer. Hemorajik bulgular muköz membran ve deride görülen petesiden geniş hematomlara kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Gövde ve ekstremitelerde ekimozlar oluşabilir. Hastalarda vajinal kanama, dişeti kanaması, serebral kanama gibi vücudun farklı bölgelerinden kanamalar bildirilmiştir.¹⁴ Bilinen en sık kanama bölgeleri burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena), uterus (menometroraji), idrar (hematüri) ve solunum yollarıdır (hemoptizi). Hepatomegali ve splenomegali de

hastaların üçte birinde izlenebilir.¹⁷ Genellikle hepatit görülür, ağır olgularda hepatorenal ve pulmoner yetmezlik meydana gelebilir.

İyileşme dönemi hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Yapılan çalışmalarda bu dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç kaybı, polinörit, solunum zorluğu, görme keskinliğinde azalma, işitme kaybı gibi semptomlar bildirilmiştir.¹⁷ Hastalığın izleminde relaps veya bifazik seyir bildirilmemiştir.¹ Ölüm daha çok hastalığın ikinci haftasında görülebilmekte ve bu oran %8-80'leri bulabilmektedir.

Laboratuvar bulguları

Trombositopeni hastalığın en önemli bulgusudur. Lökopeni, serum aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), laktatdehidrogenaz (LDH), kreatinfosfokinaz (CPK) düzeylerindeki yükselme dikkat çekicidir. Koagülasyon testlerinden protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrinojen düzeyinde düşme, fibrin yıkım ürünlerinde artış görülmektedir. Ülkemizden bildirilen vakalarda da en sık laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni (%93.2), lökopeni (%88.9) ve transaminaz yüksekliği (%85.9) izlenmiştir. Laboratuvar testleri sıklıkla 5-9 gün sonra normal kan düzeylerine döner.¹

Tanı

Hastalığın erken tanısı hastanın yaşamını sürdürmesi, nozokomiyal enfeksiyonları ve toplum içindeki bulaşı engellemek açısından çok önemlidir. Ayırıcı tanıda enfeksiyöz olan ve olmayan nedenler düşünülmelidir. Brusellozis, Q ateşi, riketsia, Lyme hastalığı, leptospirozis, salmonella, sıtma ve bunyavirida ailesinin diğer virüslerinin neden olduğu hastalıklar enfeksiyöz nedenler arasında ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Febril nötropeni ve B12 vitamin eksikliği de hastalıkla karışabilir.

Kesin tanı viral antijenlerin tesbit edilmesi, ajana spesifik IgM grubu antikorların gösterilmesi, ajana spesifik IgG grubu antikorların yada serokonversiyonun gösterilmesi, doku örneklerinin nükleik asit hibridizasyon, immünohistolojik ve elektronmikroskopik yöntemle incelenmesi, kan yada doku örneğinden virüs izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri gibi spesifik virolojik tekniklerle mümkündür.

KKKA tanısı, erken dönemde (semptomlar başladıktan sonraki ilk beş gün içinde) kan ve doku örneklerinden virüsün izole edilmesi, viral antijenlerin yada nükleik asitlerin PCR ile tespiti ve altıncı günden itibaren de serumda spesifik IgM ve IgG antikorlarının ELISA ile gösterilmesi ile mümkün olur.

Virüs izolasyonu tanı için altın standarttır. Erken dönemde viremi gösterilebilir. Erken dönemde alınan serum ya da heparinli kan, idrar, boğaz sürüntüsü, boğaz çalkantı suyu, semen, beyin-omurilik sıvısı ve doku örneklerinden virüs izole edilebilir. Virüs izolasyonu için klinik örnekler en iyi biyogüvenlik önlemleri bulunan laboratuvarlarda hücre kültürü duyarlı deney hayvanlarına inoküle edilir. Virüs kültür ve identifikasyonu ile tanı 3-10 gün zaman gerektirir. Virüsün tanımlanması ve ileri araştırmalar PCR ile yapılır. Tanı örneklerinin alınmasında, taşınmasında toplanmasında uygun biyogüvenlik önlemleri alınmalıdır.

Hücre kültüründe bilinmeyen ajanlar izole edildiğinde elektron mikroskopi ve immünohistokimyasal teknikler oldukça faydalıdır.

Hastalardan erken dönemde alınan serum, doku yada diğer klinik örneklerde viral antijenler hızlı ELISA ya da immünfloresan assay (IFA) tekniği ile gösterilebilir.

Hastalığa özgü IgM ve IgG antikorlar hastalığın başlangıcından yedi gün sonra ELISA veya IFA yöntemi ile saptanabilir.¹⁸ Spesifik IgM antikorları enfeksiyondan dört ay sonra kanda ölçülemez düzeylere inerken, spesifik IgG antikorları beş yıl süre ile kanda tespit edilebilir düzeylerde dir. Yakın zamanda geçirilmiş veya o anda geçirilmekte olan enfeksiyon serokonversiyon veya antikor titresindeki dört kat veya daha fazla artış ile doğrulanabilir. ELISA yöntemi oldukça spesifik, immünfloresan ve nötralizasyon yöntemlerinden daha duyarlı bir yöntemdir.

Reverse transkriptaz (RT)-PCR teknolojisine dayanan testler özellikle virüs izolasyonu yapılamayan durumlarda hızlı güvenilir ve kolay testlerdir.¹⁹ Standart RT ve "real time" PCR metodları ileri değerlendirme için gereklidir. Ancak klinik örneklerde bol miktarda bulunan PCR inhibitörleri nedeni ile yalancı negatiflik oranı yüksek olduğundan "real-time" PCR yönteminin bu amaçla kullanılması için

optimizasyonu oldukça güçtür. Özetle tanı için basit, hızlı, özgül ve duyarlı bir test yöntemi olan ELISA ve doğrulayıcı test olarak da RT-PCR önerilmektedir.

Tedavi

Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturur. Destek tedavisi sıvı elektrolit izlemi, kan sayım takibi, gerekirse trombosit, taze donmuş plazma ve kan replasmanını içerir. Potansiyel kanama odakları bilinerek peptik ülseri olan hastalarda H₂ reseptör blokörleri verilmeli, intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalı, aspirin gibi kanama parametrelerini bozacak ilaçlardan uzak durulmalıdır. KKKA'da tedavi seçenekleri sınırlıdır. Şu ana kadar insanlarda kullanımı onaylanmış spesifik bir antiviral tedavi yoktur.²⁰

Dünya Sağlık Örgütü ribavirini hastalıkta potansiyel tedavi edici ilaç olarak önermektedir. Ribavirin ribonükleik asit virüslerine karşı gösterilmiş in vitro aktivitesi olan, yapılan in vitro çalışmalarda KKKA virüsüne karşı da etkili olduğu gösterilmiş bir guanozin analogudur.²¹⁻²⁴ Literatürde KKKA'da ribavirinin etkinliğinin değerlendirildiği birçok gözlemsel çalışma ve vaka raporu²⁵⁻²⁸ olsa da etkinliği halen tartışmalıdır.²¹

İran'dan Mardani ve arkadaşları²⁶ tanısı kesinleşmiş hastalarda oral ribavirin etkinliğini %80, şüpheli hastalarda ise %34 olarak bildirmiştir. Ribavirinin oral ve intravenöz dozları birçok ülkede bulunmaktadır. Ülkemizde de oral ribavirin bulunmaktadır.

Yakın zamanda ülkemizden Bodur ve arkadaşları⁶ tanı almış hastalarda oral ribavirin tedavisinin viral yük ve hastalık ilerlemesi üzerine etkisini araştırılmışlardır. Bu erişkin çalışmasında on gün süre ile oral ribavirin alan on hasta ile, sadece destek tedavisi alan kırk hasta çalışmaya alınmıştır. Viral yük, hematolojik ve biyokimyasal parametreler günlük olarak izlenmiştir. İzlem sonunda hastaların viral yük, ALT ve AST düzeylerindeki düşüş, trombosit sayılarındaki yükseliş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi alan grupta ölüm oranı %20 iken, kontrol grubunda %15 olarak bulunmuştur (p=0.5). Sonuç olarak araştırmacılar oral ribavirinin viral yük ve hastalığın ilerlemesi üzerine etkili olmadığını göstermişlerdir. Literatürde ribavirin kullanımı ile hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi yan

etkilerin bildirildiği çalışmalar vardır.¹⁵⁻²⁹ Ancak ülkemizden yapılan çalışmalarda ribavirin tedavisi ile yan etki bildirilmemiştir.

Korunma

KKKA'da korunma ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması çok önemlidir. Endemik bölgelerde özellikle kenelerin bulunduğu alanlarda kişisel korunma önlemleri alınmalı, deri ve giysiler kene açısından kontrol edilmeli, kene uzaklaştırıcılar kullanılmalıdır. Viremik hayvanların kan ve enfekte dokularına maruz kalan kişiler de cilt temasını önlemek için eldiven ve koruyucu giysiler kullanılmalıdır. Sağlık çalışanları da hasta teması sırasında eldiven, maske, yüz koruyucular gibi standart korunma önlemleri ve izolasyon ile etkili korunmayı sağlamalıdır.³⁰⁻³¹ İğne batma sonrası koruyucu ribavirin kullanan bir sağlık çalışanında hastalığın gelişmediği bildirilmiştir.³² Hastalığın önlenmesinde aşı çalışmaları da gündeme gelmiştir. İlk kez 1974 yılında endemik bir bölgede sağlık ve askeri çalışanlarına uygulanan aşı ile vaka sayısının ve ölüm oranlarının azaldığı gözlenmiştir.³³ Ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır.

Gebelik ve KKKA

KKKA'nın klinik ve laboratuvar bulguları, risk faktörleri ve korunma yolları iyi bilinse de hastalıkla ilişkili veriler gebelerde oldukça sınırlıdır (Tablo I).^{5,7,8,34} Ebola ve Lassa virüs gibi hemorajik hastalık yapan virüslerin vertikal geçişi daha önce bildirilmiştir.^{1,35}

KKKA için intrauterin veya perinatal geçiş dair bilgiler ilk defa Ergönül ve arkadaşları⁵ tarafından KKKA ile enfekte üç gebenin özellikleri ve hastalığın bebeklerdeki gidişini bildirerek gündeme gelmiştir. Bildirilen üç gebenin ikisinde kene ısırığı öyküsü vardır. İki gebede gebelik zamanında sonlanmış, ancak bebekler doğum sonrası ilk beş günde masif kanama ile kaybedilmiştir. İlk vaka 38. gebelik haftasında enfekte olmuş, oral ribavirin tedavisi almıştır. Bebeğe geçiş intrauterin veya perinatal dönemde olmuştur. İkinci vakada anne gebeliğin 19. haftasında başvurmuş, ribavirin verilmeksizin hasta iyileşmiştir. Annenin gebeliği zamanında sonlanmış, ancak bebek doğum sonrası erken dönemde nekrotizan enterokolit ve kanama tanısı ile kaybedilmiştir. Yirmi sekiz hafta gebe iken başvuran üçüncü

Tablo I. Gebelikte KKKA ve postnatal dönem sonuçları.

Vakalar	Enfeksiyon sırasındaki gebelik yaşı (hafta)	Doğum zamanı	Ribavirin tedavisi	Anne sonuç	Bebekte enfeksiyon varlığı	Bebek sonuç
Ergonul ve ark. ⁵	38	Zamanında	+	Şifa	+	Eksitus
Ergonul ve ark. ⁵	19	Zamanında	-	Şifa	+	Eksitus
Ergonul ve ark. ⁵	28	İntrauterin eksitus	-	Eksitus	+	Eksitus
Dizbay ve ark. ⁷	36	36 hafta	+	Şifa	-	-
Mumzchieva ve ark. ³⁴	24	Zamanında	-	Şifa	-	-
Aydemir ve ark. ⁸	30	37 hafta	-	Şifa	-	-

gebe ise hastaneye yatışının üçüncü gününde doğum gerçekleşmeden bebek ile beraber kaybedilmiştir. Sonuç olarak bu seride tüm bebekler kaybedilmiştir.

Dizbay ve arkadaşlarının⁷ bildirdiği ateş, baş ağrısı ve miyalji şikayetleri ile başvuran 36 haftalık gebede ise tanı sonrası oral ribavirin (4 gr/gün) başlanmış, üçüncü gün normal vajinal yol ile doğum gerçekleşmiştir. Yakın izlenen bebeğin iki hafta süresince klinik veya laboratuvar bulgusu olmamıştır. Bebeğin RT-PCR ve ELISA testleri negatif saptanmıştır. Annenin sütünde bakılan virüs RT-PCR negatif iken, virüs IgM pozitif bulunmuştur. Bu anne enfekte olduğu halde enfeksiyonu bebeğine bulaştırmamış ve yazarlar ribavirin tedavisinin doğum öncesi başlanması bu durumu açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁷ Bu bebeğin semptomsuz ve PCR negatif olması nedeniyle annenin sütü ve kan sonuçları negatifleşene kadar emzirmeye izin verilmemiştir.

Erbay ve arkadaşları³⁶ KKKA ile enfekte emziren iki annenin bebeklerine hastalık bulaştırmadıklarını bildirmişlerdir. Bu iki vakada da kan PCR pozitif iken anne sütü PCR negatiftir. Elde yeterli veri olmadığından ve böyle bir durumda annenin enfeksiyonu bebeğe horizontal yol ile bulaştırabileceği teorik olarak mümkün olduğundan annenin ciddi hastalığı durumunda emzirmemesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Son olarak ünitemizden Aydemir ve arkadaşlarının⁸ bildirdiği 30. gebelik haftasında başvuran KKKA virüsü pozitif annenin bebeği 37. gebelik haftasında 2300 gr olarak doğdu. Anneye gebelik sırasında ribavirin tedavisi başlanmadı. Doğum sonrasında bir hafta süre ile izleme alınan bebeğin gebelik haftasına göre küçük (SGA) olması dışında diğer klinik hematolojik, biyokimyasal bulguları normaldi. Virüs RT-PCR sonucu negatif geldi. Bu vakada anne 30. haftada enfekte olmuş, ancak transplasental geçiş gerçekleşmemiştir.

Literatüre bakıldığında gebelikte yaşanan enfeksiyonun hangi gebelik haftasında alındığının bebek için çok önemli olduğu görülmektedir. Ribavirin kullanımı ve ne zaman, hangi durumlarda kullanılması gerektiği ile ilgili bilgiler kesin değildir.

Gebelerdeki bulgular göz önüne alındığında da lökopeni ve hemoliz yokluğu ile giden

KKKA preeklamptik veya eklamptik annelerde izlenen HELLP sendromunun ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmalıdır.^{37,38} Anne KKKA tanısı aldığında gebelik haftasına göre ribavirin kullanımı gündeme gelmeli, doğum öncesi ve sonrası yenidoğan döneminde bebek yakın izleme alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-214.
- 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: 380-386.
- Tezer H, Sucaklı İA, Saylı TR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *J Clin Virol* 2010; 48: 184-186.
- Kaya A, Toksoy HB, Dehmen D, Bozdoğan A, Berk E. Otuz üç günlük bir bebekte Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: olgu sunumu. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2009; 31: 307-312.
- Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 647-650.
- Bodur H, Erbay A, Akinci E, et al. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e44-e47.
- Dizbay M, Aktas F, Gaygisiz U, Ozger HS, Ozdemir K. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with ribavirin in a pregnant woman. *J Infect* 2009; 59: 281-283.
- Aydemir O, Erdeve O, Oguz SS, Dilmen U. A healthy newborn born to a mother with Crimean-Congo hemorrhagic fever: is there protection from transplacental transmission? *Int J Infect Dis* 2010; 14: e450.
- van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985; 68: 729-732.
- Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 2004; 10: S110-S121.
- Karti SS, Odabasi Z, Kortan V. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384.
- Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 260-264.
- Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 794-800.
- 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: 120-132.
- World Health Organization. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Fact Sheet No. 208. www.who.int/inf-fs/en/fact208.html.
- Capua I. Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: a public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathol* 1998; 27: 117-120.
- Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
- Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S801-S806.
- Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57: 61-87.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64: 145-160.
- 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: 581-585.
- Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993; 22: 309-325.
- Leysen P, De Clercq E, Neyts J. Molecular strategies to inhibit the replication of RNA viruses. *Antiviral Res* 2008; 78: 9-25.
- Bray M. Highly pathogenic RNA viral infections: challenges for antiviral research. *Antiviral Res* 2008; 78: 1-8.
- Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52: 207-215.
- Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-1618.
- 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: 284-287.
- Jabbari A, Besharat S, Abbasi A, Moradi A, Kalavi K. Crimean-Congo hemorrhagic fever: case series from a medical center in Golestan province, Northeast of Iran (2004). *Indian J Med Sci* 2006; 60: 327-329.
- Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1139-1142.
- 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: 471-473.
- Kara A. Kırım Kongo hemorajik ateşi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 175-184.
- Smego RA Jr, Sarwari AR, Siddiqui AR. Crimean-Congo hemorrhagic fever: prevention and control limitations in a resource-poor country. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1731-1735.

33. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 852-854.
34. Mumdchieva H, Dakov D, Pekova L. Rare case of Crimean hemorrhagic fever in a pregnant woman. *Akush Ginekol (Sofia)* 2009; 48: 31-32.
35. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1040-1055.
36. Erbay A, Cevik MA, Onguru P, Gozel G, Akinci E, Kubar A. Breastfeeding in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 186-188.
37. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280: 559-562.
38. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 381-389.