

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ELAZIĞ, SAMSUN, SİVAS, TOKAT VE YOZGAT İLLERİNDEKİ
SİĞİR VE KOYUNLARDA KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ VİRÜS
ENFEKSİYONUNUN SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**AKIN KIRBAŞ
ELAZIĞ-2009**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

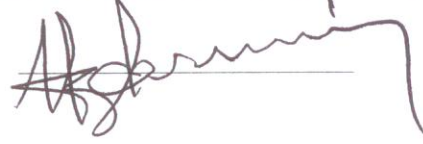
Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

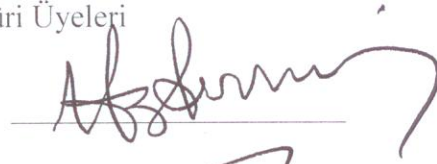
Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

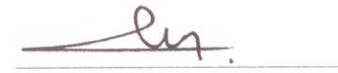
Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR



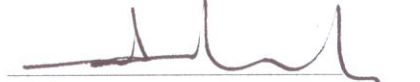
Prof. Dr. Gürbüz GÖKÇE



Doç. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ



Doç. Dr. Murat DABAK



Doç. Dr. Ömer KIZIL



*Annem Mişsure,
Babam Hayri ve
Eşim Yonca KIRBAŞ' a ithaf ediyorum.*

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime bilgi ve tecrübeleri ile büyük katkıda bulunan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR'e, şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Yusuf GÜL Doç. Dr. Murat DABAK ve Doç. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ'ye teşekkür etmeyi görev sayarım.

Tezimin numunelerini toplamada yardımlarını esirgemeyen değerli Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat halkına, bu bölgelerde bana eşlik eden saygıdeğer meslektaşlarım Veteriner Hekim Mehmet DEMİR'e, Veteriner Hekim Fahri ARGU'ya ve Veteriner Hekim Ergin YAZICI'ya, minnettarlığımı bildiririm.

Tezimin serolojik kısmının çalışılmasında büyük emekleri geçen Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Viroloji Laboratuar Şefi Sayın Doç. Dr. Etem ÖZKAYA ve çalışma arkadaşları Dr. Alper AKSÖZEK ve Biyolog Ahmet AYDEMİR'e çok teşekkür ederim.

Doktora çalışmam boyunca bilgilerini ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Ayşegül NALÇA'ya en içten dileklerle teşekkür ederim.

Doktora çalışmam süresince iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan ve beni anlayışla karşılayan eşim, Laborant ve Vet. Sağ. Tek. Yonca KIRBAŞ'a, teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (FÜBAP) tarafından 1243 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. <i>Bunyaviridae</i> Ailesinin Genel Özellikleri.....	5
3.1.1. Moleküler Yapı.....	5
3.1.2. Çoğalma.....	6
3.2. <i>Nairovirüs</i> Cinsinin Genel Özellikleri.....	7
3.3. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	8
3.3.1.Tarihçe.....	9
3.3.2. Etiyoloji.....	10
3.3.2.1.Fiziksel Özellikleri.....	11
3.3.3. Epizootiyoloji.....	12
3.3.3.1.Vektör Kenelerin Rolü.....	12
3.3.3.1.1. Virüsün Kenelerde Çoğalması ve Konakçılara Bulaşması.....	14

3.3.3.2. İklim ve Çevresel Etmenlerin Rolü.....	16
3.3.4. Epidemiyoloji.....	17
3.3.4.1. Evcil Çiftlik Hayvanlarında Seroepidemiolojik İncelemeler.....	17
3.3.4.2. Yabani ve Küçük Omurgalı Hayvanlarda Seroepidemiolojik İncelemeler.....	21
3.3.4.3. Kanatlı Hayvanlarda Seroepidemiolojik İncelemeler	22
3.3.5. Moleküler Epidemiyoloji.....	23
3.3.6. Coğrafik Dağılımı.....	25
3.3.7. Dünya’da Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Epidemileri.....	27
3.3.8. Mevsimsel Özellik.....	29
3.3.9. Risk Grupları.....	30
3.3.10. Patogenez.....	32
3.3.11. Klinik Bulgular.....	36
3.3.11.1. Hayvanlarda Klinik Bulgular	36
3.3.11.2. İnsanlarda Klinik Bulgular.....	37
3.3.11.2.1. İnkübasyon Dönemi.....	37
3.3.11.2.2. Prehemorajik Dönem.....	37
3.3.11.2.3. Hemorajik Dönem.....	38
3.3.11.2.4. Konvelasan Dönemi.....	38
3.3.11.2.5. Laboratuvar Bulguları.....	39
3.3.12. Tanı.....	40
3.3.12.1. Direkt Tanı.....	40
3.3.12.1.1. Virüs İzolasyonu.....	40
3.3.12.1.2. Viral Antijenlerin Tespiti.....	41

3.3.12.1.3. Moleküler Tanı Yöntemi.....	41
3.3.12.2. İndirekt Tanı.....	42
3.3.12.2.1. Serolojik Tanı Yöntemleri.....	42
3.3.13. Tedavi.....	43
3.3.12.1. Antiviral Tedavi.....	43
3.3.12.1.1. Ribavirinin Etki Şekli	43
3.3.12.1.2. Ribavirinin Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığında Kullanımı....	44
3.3.13.2. Destek Tedavisi.....	45
3.3.13.3. İmmun Plazma Tedavisi.....	45
3.3.14. Korunma ve Kontrol.....	46
3.3.14.1. Aşı Çalışmaları.....	46
3.3.14.2. Riskli Bölgelerde Kontrol Önlemleri.....	46
3.3.14.3. Hayvan ve Hayvan Barınaklarının Kontrolü.....	48
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4.1. Gereç.....	49
4.1.1. Hayvan Materyali.....	49
4.2. Yöntem.....	50
4.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	50
4.2.2. Klinik Muayeneler.....	51
4.2.3. Biyokimyasal Muayeneler.....	51
4.2.3.1. Serum Aspartat Aminotransferaz Aktivitesi Tayini.....	51
4.2.3.2. Serum Alanin Aminotransferaz Aktivitesi Tayini.....	51
4.2.3.3. Serum Gama Glutamil Transpeptidaz Aktivitesi Tayini.....	51
4.2.3.4. Serum Total Bilirubin Tayini.....	52

4.2.4. Serolojik Muayeneler.....	52
4.2.4.1. Capture IgG ELISA'da Kullanılan Malzemeler.....	52
4.2.4.2. ELISA Solüsyonlarının Hazırlanması.....	53
4.2.4.3. Capture IgG ELISA Analiz Prosedürü.....	54
4.2.4.4. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	56
4.2.5. İstatistiki Analiz.....	56
5. BULGULAR.....	57
5.1. Klinik ve biyokimyasal bulgular.....	57
5.1.1. Çalışmada kullanılan sığırların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri.....	57
5.1.2. Çalışmada kullanılan koyunların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri.....	59
5.1.3. Seropozitif ve seronegatif sığırların klinik ve biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri.....	62
5.1.4. Seropozitif ve seronegatif koyunların klinik ve biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri.....	63
5.2. Serolojik bulgular.....	64
5.2.1. Çalışmada kullanılan sığırların serolojik bulguları.....	64
5.2.2. Çalışmada kullanılan koyunların serolojik bulguları.....	65
6. TARTIŞMA.....	66
7. KAYNAKLAR.....	74
8. ÖZGEÇMİŞ.....	90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma materyallerinin temin edildiği iller ve köyler.....	50
Tablo 2. Capture IgG ELISA’da kullanılan malzemeler.....	52
Tablo 3. Çalışmada kullanılan sığırların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri..	57
Tablo 4. Çalışmada kullanılan koyunların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri.....	59
Tablo 5. KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitif ve seronegatif sığırların klinik ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama±standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), minimum-maksimum (min.-maks.) ve p değerleri	62
Tablo 6. KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitif ve seronegatif koyunların klinik ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama±standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), minimum-maksimum (min.-maks.) ve p değerleri	63
Tablo 7. Sığırların illere göre KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitiflik ve seronegatiflik sayıları ve yüzde oranları (%), (n=20).....	64
Tablo 8. Koyunların illere göre KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitiflik ve seronegatiflik sayıları ve yüzde oranları (%), (n=20).....	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. <i>Bunyaviridae</i> virüslerinde çoğalma siklusu.....	7
Şekil 2. KKKAV'ın moleküler yapısı.....	11
Şekil 3. <i>H. marginatum marginatum</i> ve KKKAV'ın yaşam döngüsü.....	15
Şekil 4. KKKAV'ın bulaşma yolları.....	16
Şekil 5. KKKA'nın dünyadaki dağılımı.....	26
Şekil 6. Türkiye'de KKKA olgu ve ölümlerinin dağılımı (2002-2007).....	29

KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Amblyomma
ABTS	: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)
AGDPT	: Agar Jel Difüzyon Presipitasyon Testi
ALT	: Alanin aminotransferaz
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamani
AST	: Aspartat aminotransferaz
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi
C-ELISA	: Competitif Enzyme-Linked İmmunobserbent Assay
CFT	: Komplement Fikzasyon Testi
CPK	: Kreatin fosfokinaz
D	: Dermacentor
dk	: dakika
DNA	: Deoksi Ribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunobserbent Assay
FDPs	: Fibrin yıkım ürünleri
G_c	: G _c glikoproteini
GGT	: Gama Gulutamil transpeptidaz
G_n	: G _n glikoproteini
H	: Hyalomma
HA	: Hemaglutinasyon
HI	: Hemaglutinasyon İnhibisyon

HIV	: İnsan İmmun Yetmezlik virüsü
HMAF	: Hiperimmün mouse asidik sıvı
IFAT	: İndirekt Floresan Antikor Testi
IHA	: İndirekt Hemaglutinasyon
IHAI	: İndirekt Hemaglutinasyon İnhibisyon
IL	: İntörlökin
ID	: İmmunodifüzyon Testi
Ig G	: İmmunoglobulin G
Ig M	: İmmunoglobulinM
IM	: Kas içi
KKA	: Kırım Kanamalı Ateşi
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
KKAV	: Kırım Kanamalı Ateş virüsü
KKKAV	: Kırım Kongo Kanamalı Ateş virüsü
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
L-RNA	: Büyük RNA segmenti
min.-maks.	: minimum-maksimum
µl	: mikrolitre
ml	: mililitre
M-RNA	: Orta büyüklükteki RNA segmenti
mRNA	: Haberci Ribo nükleik asit
N	: Nötralizasyon testi
NIAID	: Ulusal Alerjik ve Enfeksiyöz Hastalıklar Enstitüsü
nm	: nanometre

NP	: Nükleoprotein (nükleokapsit proteini)
NS_M	: Yapısal olmayan protein
OD	: Optik dansite
P	: Nabız frekansı
PAI	: Plazminojen aktivatör-inhibtör
PBS	: Fosfat Tampon Solüsyonu
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	: Protrombin zamanı
R	: Rhipicephalus
R	: Solunum frekansı
Rh	: Rumen hareketi
RNA	: Ribo nükleik asit
RPHI	: Reverse Pasif Hemaglutinasyon İnhibisyon
RT-PZR	: Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SPRIA	: Solid Faz Radioimmun Assay
S-RNA	: Küçük RNA segmenti
T	: Vücut sıcaklığı
TBİL	: Total Bilirubin
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$: Ortalama ve standart hata
Vero	: Afrika yeşil maymun böbreği
VKA	: Viral Kanamalı Ateş
YDP	: Yaygın Damar içi Pıhtılaşma

1.ÖZET

Bu çalışmada, Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat illerindeki sığır ve koyunlarda Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüs (KKKAV) enfeksiyonunun seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada her ilden 20 sığır ve 20 koyun olacak şekilde toplam 100 sığır ve 100 koyun kullanılmıştır.

Tüm hayvanların sistematik klinik muayeneleri yapıldıktan sonra, serolojik ve biyokimyasal muayeneler için hayvanların vena jugularislerinden antikoagulantsız vakumlu tüplere kan örnekleri alınmıştır.

Biyokimyasal analizler otoanalizatörde ticari kitler kullanılarak, serolojik incelemeler ise Capture IgG ELISA yöntemiyle yapılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 11,5 windows programında yapılmıştır. Gruplar arasındaki farkın önemliliği bağımsız iki örneklî t testi ile belirlenmiştir.

ELISA analizleri sonucunda, 100 sığırın 17'sinin seropozitif (%17), 83'ünün seronegatif (%83), koyunlarda ise, 100 koyunun 37'si seropozitif (%37), 63'ünün seronegatif (%63) olduğu tespit edilmiştir.

Klinik parametrelerde, hem sığır hem de koyunlarda seropozitif gruplardaki hayvanların vücut sıcaklıkları, solunum ve kalp frekansları ve rumen hareketi sayılarının ortalama değerleri ile seronegatif gruptakilerin ortalama değerleri arasında istatistikî olarak farkın önemsiz olduğu ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Biyokimyasal parametrelerde ise, hem sığır hem de koyunlarda seropozitif gruplardaki hayvanların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinin ortalama

değerleri ile seronegatif gruptakilerin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak farkın önemli ($p>0,05$) olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada KKKAV enfeksiyonunun sığırlardaki seroprevalansı %17, koyunlarda da %37 olarak saptanmıştır. Bununla beraber ülkemizde evcil çiftlik hayvanlarının KKKAV enfeksiyonunun epidemiyolojisinde ve bulaşmasındaki rollerinin araştırılması ile ilgili geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekliliği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sığır, Koyun, KKKAV, ELISA, Seroprevalans

2.ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the seroprevalance of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus (CCHFV) infection in the cattle and sheep in Elazig, Samsun, Sivas, Tokat and Yozgat provinces.

In the study, a total of 100 cattle and 100 sheep, 20 cattle and 20 sheep from each province were used.

Following systematic clinical examination of all the animals, their blood samples were obtained from a jugular vein into the vacummed and nonanticoagulant tubes for serologic and biochemical analyses.

Biochemical analysis was conducted with an autoanalyzer using commercial kits and serologic analysis with Capture IgG ELISA method.

Statistical analysis was performed with SPSS for Windows (version 11,5). The differences between the groups were evaluated with independent pair t-test.

From ELISA analysis, 17 cattle (17 %) and 37 sheep (37%) each out of 100 were detected as seropositive and the remaining 83 cattle (83%) and 63 sheep (63%) were seronegative.

When the clinical parameters were evaluated, it was found that mean values of body temperature, respiratory, pulsation and rumen contraction rates in both seropositive cattle and sheep were not different statistically ($p>0,05$) as compared to those of the seronegative cattle and sheep.

Considering biochemical parameters, mean values of serum ALT, AST, GGT and TBIL levels in both seropositive cattle and sheep were also determined

to be statistically insignificant ($p>0,05$) in comparison with those of the seronegative cattle and sheep.

In conclusion, the present study determined the seroprevalance of CCHFV infection as 17% in the cattle and 37% in the sheep. Nevertheless, the present study suggests that a broader studies are required to be performed on the role of CCHFV infection with regard to its epidemiology and transmission in domesticated farm animal of this country.

Key Words: Cattle, Sheep, CCHFV, ELISA, Seroprevalance

3.GİRİŞ

Memeli virüslerinin en büyük ailelerinden biri olan *Bunyaviridae* ailesi en son keşfedilen virüs ailelerindedir (30). Bu ailede bulunan 350'nin üzerindeki virüsten *Hantavirüs* ve *Tospovirüs* cinslerinin üyeleri hariç sivrisinek, kene, titrek sinek ve tatarcık gibi artropodlarda çoğalıp taşınmakta ve yaşam döngülerini omurgalı (memeli veya kanatlı) konakçılarda geçirmektedirler (177). *Bunyaviridae* ailesi beş cins altında toplanmıştır. Bunlar, *Ortobunyavirüs*, *Phlebovirüs*, *Nairovirüs*, *Hantavirüs*, *Tospovirüs* cinsleridir (175). İkiyüzden fazlası *Ortobunyavirüs*, 50'den fazlası *Phlebovirüs*, 34 kadarı *Nairovirüs* ve 6 tanesi *Hantavirüs* cinsi içerisinde değerlendirilmektedir (177).

Ortobunyavirüs cinsinin üyelerinin önemli bir kısmı sivrisinekler, *Nairovirüsler* keneler ve *Phlebovirüsler* tatarcık sineği veya keneler tarafından taşınmaktadır. *Hantavirüs* cinsinin üyelerinde ise, kemirici konaklar arasında salya ve idrar bulaşmada etkilidir. İnsanlar bu kemirgenlerle temas ettiklerinde enfekte olmaktadır (64, 106, 177).

3.1.*Bunyaviridae* Ailesinin Genel Özellikleri

3.1.1.Moleküler yapı

Virionlar 90–100 nm çapında ve küresel yapıda olup, helikal simetrikli glikoprotein peplomerler bulunduran lipid zar ile üç çembersel nükleokapsiti içermektedir. Genom büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olarak isimlendirilen üç adet lineer ssRNA'dan meydana gelmiştir. Uçlarının hidrojen bağları oluşturması

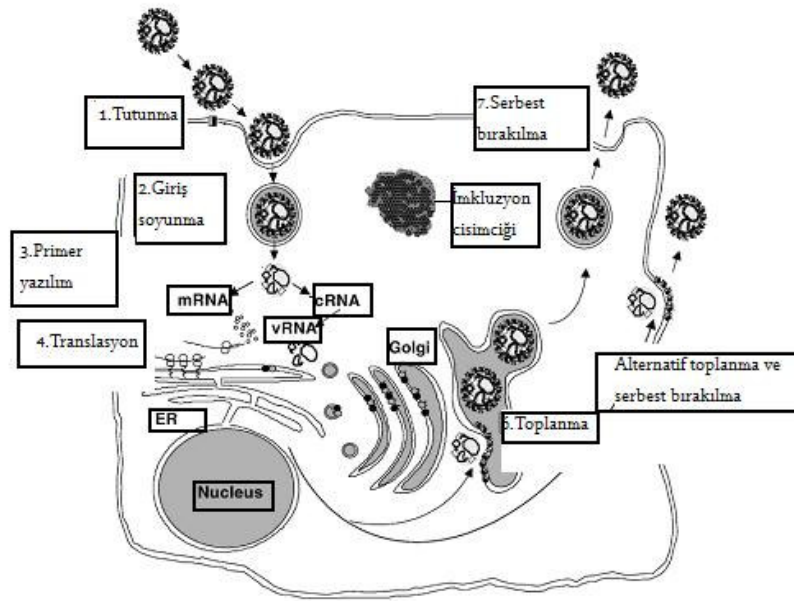
nedeniyle her biri çembersel formdadır. Belirli bir cinsin 3' ucundaki korunmuş terminal dizilimler, 5' uçlarındaki terminal dizilimlere komplementerdir (177).

Genom genel olarak negatif polaritelidir. Ancak bazı cinslerin S segmenti ambiense polaritelidir. Bu ailedeki virüsler, transkriptaz (L), nükleokapsit proteini (NP) ve yüzey peplomerlerini oluşturan iki glikoprotein (G_c ve G_n) olmak üzere dört büyük protein içermektedir. Omurgalı hücrelerinde genellikle litik, omurgasız hücrelerinde ise litik olmayan persistan bir enfeksiyona neden olmaktadır. Yakın akraba üyeler arasında genetik reassortmant gerçekleşmektedir (30, 177).

3.1.2. Çoğalma

Virüsün hücreye girişi hücre aracılı endositoz yoluyla olmakta ve bunu izleyen tüm adımlar sitoplazmada gerçekleşmektedir. Konak hücreye virüsün girişinden sonra, viral transkriptaz etkinleşmekte ve üç virion RNA segmentinin subgenomik mRNA transkripsiyonu, nükleokapsit virüs üzerindeyken de oluşmaktadır. Enzim yalnızca RNA polimeraz aktivitesi değil aynı zamanda endonükleaz aktiviteside içermektedir. Endonükleaz etkinliğinin, sitoplazmadaki hücresel mRNA moleküllerinin 5'ucundan 12–15 nükleotid keserek, viral RNA transkriptlerinin 5'uçlarının metillenmiş olarak başlıklanmasına katkıda bulunmaktadır. mRNA'ların translasyonu sonrası, virion RNA'sının replikasyonu oluşmakta ve transkripsiyonun ikinci kısmı başlamaktadır. L-RNA segmenti RNA-polimerazı şifrelemekte, M-RNA segmenti ise G_c ve G_n glikoproteinlerini ve bazı türlerde yapısal olmayan bir protein olan NS_M proteinini kodlamaktadır (25, 175, 177). S-RNA segmenti NP'yi şifrelemektedir. NP'nin RNA

replikasyon/transkripsiyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Viral G_c ve G_n glikoproteinleri genellikle kaba endoplazmik retikulumda kotranslasyonel ayrılmayla üretilmekte ve golgi kompleksi içinde depolanmaktadır. Burada terminal olarak glikozillenmekte ve nükleokapsit ile bir araya gelmektedir. Virionlar, önce golgi sisternumuna tomurcuklanıp daha sonra düz yüzeyle veziküller içinde taşınmakta ve plazma membranının bazolateral kısmı ile füzyona girerek ekzositozla konak hücreden ayrılmaktadır (64, 141, 177).



Şekil 1. *Bunyaviridae* virüslerinde çoğalma siklusu (141).

3.2. *Nairovirüs* Cinsinin Genel Özellikleri

Prototip virüs Nairobi Koyun Hastalığı virüsü E. Montgomery tarafından 1911 yılında Kenya’da bir Nairobi koyunundan izole edilmiştir. Virüs Orta Afrika’nın çeşitli bölgelerinde kene, ruminant ve insanlardan da izole edilmiştir (25).

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesine göre, *Nairovirus* cinsi yedi farklı serogrubu ve otuz dört virüsü kapsamaktadır (175).

Bunların en önemlileri Kırım Kongo Kanamalı Ateş virüsü (KKKAV) ve Hazara virüsü kapsayan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi serogrubu, Nairobi Koyun Hastalığı virüsü ve Dugbe virüsü kapsayan Nairobi Koyun Hastalığı serogrubudur (106, 175).

Nairovirus cinsinin üyeleri, ortalama 80–120 nm çapında olup, helikal simetrik yapıya sahiptir. Genomları negatif anlamlı, tek sarmallı, üç çembersel segmente bölünmüştür. Virionların yüzeyinde hemaglutinasyondan ve bağışıklık yanıtından sorumlu glikoprotein yapıları peplomerler mevcuttur. RNA genomu üç segmentli olup molekül ağırlıkları sırasıyla L-RNA segmenti $4,1-4,9 \times 10^6$, M-RNA segmenti $1,5-1,9 \times 10^6$ ve S-RNA segmenti $0,6-0,7 \times 10^6$ daltonudur. Bazı üyelerin (Hazara virüsü) yüzeyinde üç glikoprotein bulunduğu belirtilmektedir (49).

3.3. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) *Hyalomma* cinsine ait kenelerin ısırması ya da viremi döneminde olan sığır, koyun, keçi, deve gibi evcil hayvanlara veya insana ait kan, enfekte doku ve vücut sekresyonları ile temas sonucu bulaşan zoonoz viral bir hastalıktır (65, 173, 175). İnsanlarda kanama, vasküler hasar, hepatik disfonksiyon ve %3–30 arasında değişen ölüm oranıyla karakterizedir (65, 68).

Hastalık hayvanlarda subklinik olarak seyretmektedir. İnsanlarda ise klinik ve subklinik olarak, sporadik vakalar veya salgınlar şeklinde görülmektedir (65).

3.3.1. Tarihçe

On ikinci yüzyılda Orta Asya'da Tacikistanlı bir doktor tarafından idrar, dışkı, balgam ve kusmukta kan, diş etleri, rektum ve karın boşluğunda kanama ile karakterize bir hastalık tablosu tanımlanmıştır. Hastalığa neden olan artropodun küçük, sert, kene ya da bite benzediği ve siyah bir kuşta paralize neden olduğu bildirilmiştir (90, 175).

KKKA hastalığı yüzyıllardır Özbekistan'ın güneyinde, Khungribta (kan emen), Khunymuny (burun kanaması) ve Karakhalak (kara ölüm) isimleriyle anılmıştır. Bu bölgede yüz yıllardır KKKA'ya benzer, Akut İnfeksiyöz Kapillarotoksikosis, Akut İnfeksiyöz Hemorajik Hastalık ve Özbekistan Kanamalı Ateşi olarak bilinen çeşitli hemorajik hastalıkların görüldüğü bildirilmiştir (175).

Modern dönemde, KKKA hastalığı klinik olarak ilk kez 1944-1945 yıllarında, Kırım'da Nazi işgalinden kurtulan köylülere yardım eden 200 Sovyet askerinde görülmüştür (173).

Kırım Kanamalı Ateş virüsü (KKAV) 1967 yılında, enfekte hastalardan alınan kanın farelere intraserebral inokülasyonu sonucunda izole edilmiştir (65, 173). KKAV, 1956 yılında Zaire'de (Demokratik Kongo Cumhuriyeti) ateşli bir hastadan izole edilen Kongo virüsünden (152) antijenik olarak ayırt edilememiş ve bunun sonucunda Avrasya (38), Asya (21) ve Afrika (39, 180) şuşlarının ortak antijenik yapısı Kırım Kanamalı Ateşi-Kongo (86) ve daha sonra da KKKA adını almıştır (90).

Hastalık Çin Halk Cumhuriyeti'nde ilk kez 1965 yılında Xinjiang bölgesinin batısındaki Bachu yöresinde görülmüş ve Çinli araştırmacılar tarafından 1983 yılında Xinjiang Kanamalı Ateşi olarak isimlendirilmiştir (188).

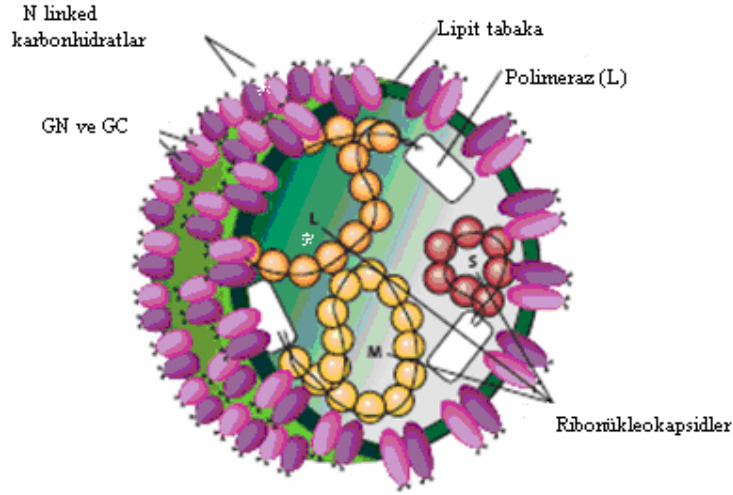
Türkiye’de KKKA hastalığı üzerine seroepidemiolojik çalışma ilk kez 1970 yılında Ege Bölgesi’nde yapılmış ve 1074 insan serumunun 96’sında (%9,2) hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testi ile antikor belirlenmiştir (183).

Klinik olarak ilk kez 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında özellikle, Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri’nin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi’nin güney kısımlarını kapsayan geniş bir coğrafi alanda ve kene teması öyküsü olan, ateş ve kanama ile seyreden bir salgın dikkati çekmiş, 2003 yılında da hastalığın KKKA hastalığı olduğu anlaşılmıştır (27, 67, 84). Sonraki yıllarda Kastamonu, Bartın, Ankara, Çankırı, Bolu, Balıkesir (27), Isparta illerinde de vakaların ortaya çıkması ile hastalığın görüldüğü alan daha da genişlemiştir (99).

3.3.2.Etiyoloji

KKKAV *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirüs* cinsi içinde yer alan tek sarmallı, segmentli, 90–120 nm çapında ve konak hücre zarından köken alan kılıflı (5–7 nm) yapıya sahip olan bir RNA virüsüdür. RNA genomu segmentli ve negatif anlamlı olup küçük (S), orta (M) ve büyük (L) olarak üçe ayrılmaktadır. L-RNA segmenti viral RNA polimerazı, M-RNA segmenti G_c ve G_n glikoproteinlerini, S-RNA segmenti ise NP’yi kodlamaktadır. G_c ve G_n glikoproteinleri virüse duyarlı hücrelerin üzerinde bulunan reseptörlerin tanınmasından sorumludur. Bu sayede virüs, duyarlı hücreler üzerindeki reseptörlere yapışarak endositoz yoluyla hücre içine girerek sitoplazmada viral replikasyonu takiben, golgi cisimciğinden veya hücre zarından tomurcuklanma

yoluyla kılıflanarak olgun virüs partikülleri şeklinde hücreden ayrılmaktadır (76, 106, 175).



Şekil 2. KKKAV'ın moleküler yapısı (65).

3.3.2.1. Fiziksel Özellikleri

KKKAV fiziksel ve kimyasal ajanlara dayanıksızdır. Konak dışında yaşayamamasına rağmen, kanda 40°C'de 10 gün canlı kalabilmektedir. Ultraviyole ile kısa sürede, kuru havada ise, 56°C'de 30 dakikada inaktif olmakla beraber virüsün %1'lik hipoklorit ve %2'lik gluteraldehit gibi dezenfektanlara da duyarlı olduğu bildirilmektedir (175).

Yüksek patojenik özelliği nedeniyle KKKAV Amerika Birleşik Devletlerinde, Ulusal Alerjik ve İnfeksiyöz Hastalıklar Enstitüsü (NIAID) tarafından potansiyel biyoterörizm ve/veya biyolojik savaş ajanları listesinin C kategorisinde değerlendirilmektedir. Buna karşın Hastalık Önlem ve Kontrol Merkezi'nin (CDC) potansiyel biyoterörizm listesinin B kategorisinde yer almaktadır. Yakın zamanda virüsün aerosolize halde yayılabileceğinin

gösterilmesi virüsün biyolojik silah olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (31, 175).

3.3.3. Epizootiyoloji

KKKAV kene-omurgalı-kene siklusu ile doğada sirküle olmaktadır. Virüs enfekte kenelerin insanlardan kan emmesi sırasında ya da viremi döneminde olan hayvan ve insanların vücut salgılarıyla doğrudan temas sonucu bulaşmaktadır (65, 118, 155, 173). İnsanların söz konusu hayvanlar ile temas sonrası enfekte olduğu ifade edilmesine karşın, virüsün hayvanlarda hastalık oluşturduğuna dair herhangi bir veri bulunmamaktadır (65, 173).

3.3.3.1. Vektör Kenelerin Rolü

Dünya genelinde 899 kene türü belirlenmiş olup bunların 185 türü *Argasidae* ailesinde, 713 türü *Ixodidae* ailesinde 1 türü de *Nuttalliellidae* ailesinde tanımlanmıştır (19). Günümüze kadar KKKAV 31 kene türünden (29 *Ixodidae*, 2 *Argasidae*) izole edilmiş olup, virüsün izole edildiği her kene türü hastalığın vektörü olarak görülmemektedir (42, 65, 173). *Hyalomma* (*H*) cinsine ait kene türleri hastalığın temel vektörleri olup şu ana kadar yedi kene türünün (*H.marginatum marginatum*, *H.marginatum rufipes*, *H.marginatum turanicum*, *H. anatolicum anatolicum*, *Dermacentor* (*D*) *marginatus*, *Rhipicephalus* (*R*) *rossicus*, *Amblyomma* (*A*) *variegatum*) virüsün vektörü olduğu bildirilmiştir (173). KKKAV'ın özellikle *H.marginatum marginatum* tarafından taşındığı bildirilmektedir (65).

KKKAV ilk kez 1960'lı yıllarda *Hyalomma* cinsi kenelerin erişkin formlarından izole edilmiştir (65, 173). Viral izolatlar, sahadan toplanmış yumurtalar ve *H.marginatum marginatum* kenelerinin larva ve nimf formlarından da izole edilerek transovaryal ve transstadial geçiş gösterilmiştir (90). Diğer kene türleri vektör olarak işlev görse de *Hyalomma* cinsine ait kenelerin KKKAV'a sağladığı vektör kapasitesi ve transovaryal aktarım diğer kene cinslerine göre daha yüksektir (50). Avrupa, Asya ve Afrika'da KKKA hastalığının görüldüğü bölgeler *Hyalomma* cinsinden kenelerin dağılımı ile benzerlikler göstermektedir (65, 90, 173).

Türkiye'de, bugüne kadar *Ixodidae* ailesinden 28 tür *Argasidae* ailesinden 4 tür tespit edilmiştir (17). Türkiye'den bildirilen *Ixodidae* kene türlerinin her birinin bölgesel dağılımı ve bulunma yaygınlığı ile ilgili bilgiler yeterli değildir (96).

KKKAV'ın izole edildiği kene türlerinden *H.marginatum marginatum* Türkiye'nin çeşitli iklim bölgelerinde bulunmakta ve Türkiye'de KKKAV'ın epidemiyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (92, 165, 183).

Türkiye'de hastalığın çıkmış olduğu odaklardan ve çevresinden 1015 kene toplanmış ve *H. marginatum marginatum* ve *R. bursa* kene türlerinin yaygın olarak bulunduğu saptanmıştır. Toplanan 1015 keneden 69 kene havuzu oluşturularak Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile (RT-PZR) toplam dört kene havuzunda (*H. marginatum marginatum* ve *R. bursa* kene havuzlarında) virüs genomu tespit edilerek hangi kene türlerinin KKKAV'ı taşıdığı ortaya konulmuştur (165).

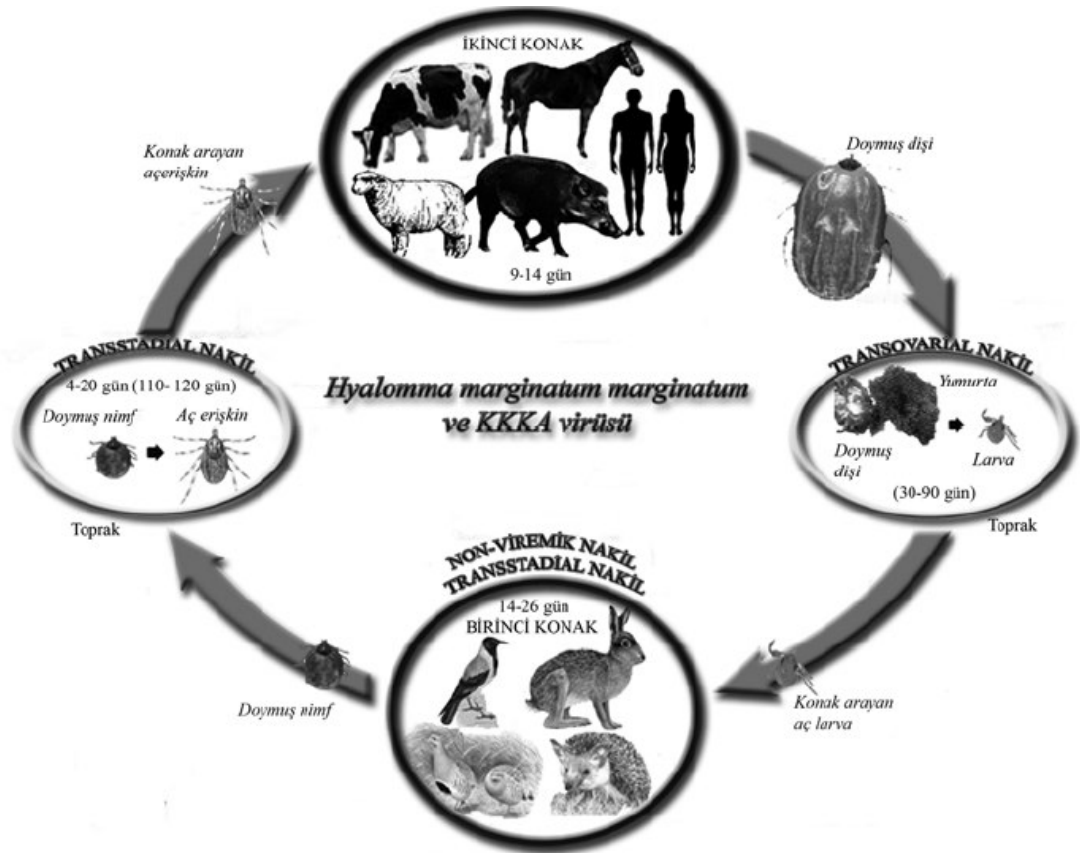
3.3.3.1.1. Virüsün Kenelerde Çoğalması ve Konakçılara Bulaşması

Kene viremik bir omurgalı konak üzerinde beslendiğinde kan ile birlikte virüsü almaktadır. Kenede virüsün tutunabileceği reseptörler mevcut değilse, kanla birlikte alınan virüs sindirilerek vücuttan atılmakta ve kene enfekte olmamaktadır. Fakat kenenin sindirim sisteminde virüsün tutunabileceği reseptörler mevcutsa kene enfekte olabilmektedir (108, 169).

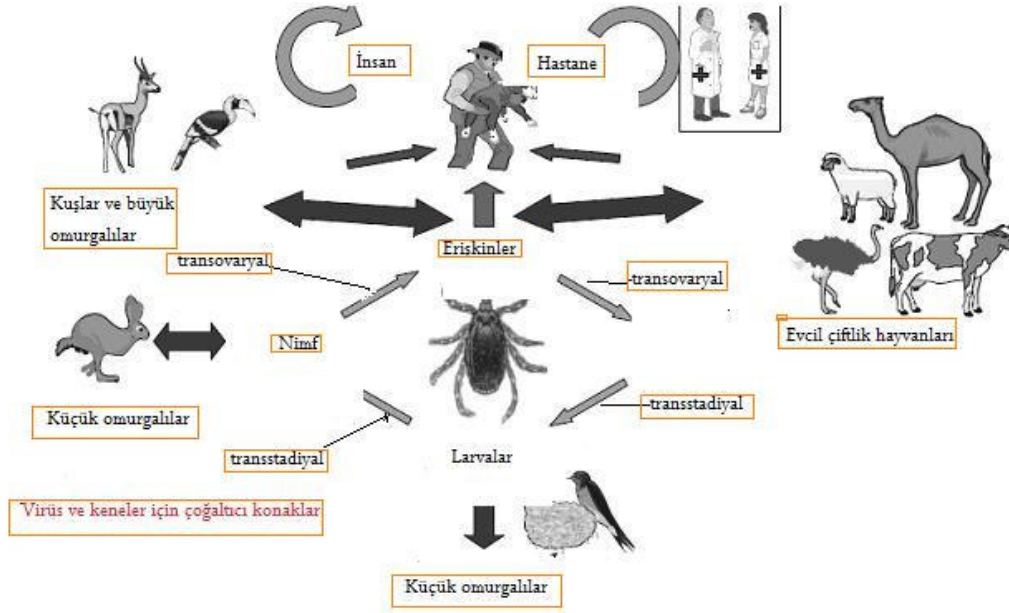
Dickson ve Turell, (56) *H.truncatum* kenelerine virüsü intracolemic olarak inoküle ettikten sonra kenenin çeşitli dokularında enfeksiyonun etkilerini belirlemiştir. Enfeksiyondan yaklaşık iki gün sonra viral titre düşük düzeyde seyretmiş daha sonra yavaş yavaş artış göstermiştir. Virüsün muhtemel bulaşma yolları olan ısırma ile bulaşmada tükürük bezleri, veneral ve vertikal bulaşmada ovaryum ve testisler incelenmiş ve viral titre kan emmeyen kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan malpigi tubulleri, kas, bağırsak ve sinir dokularında da viral titre benzer olarak yüksek seyretmiştir.

Virüs kenelerde, transovaryal ve transstadial geçişle idame olmakla birlikte, keneler arasında veneral olarak bulaşma da şekillenmektedir (81, 83). Bunun yanında enfekte olmayan bir konaktan kan emen enfekte keneler virüsü aynı konakta kendileri ile eş zamanlı kan emmekte olan enfekte olmayan kenelere de aktarabilmektedirler (non-viremik bulaşma) (72, 83). Ergin olmayan *Hyalomma* cinsine ait keneler, küçük omurgalılarından (yaban tavşanı, kirpi) kan emerken virüsü almakta, gelişme safhalarında muhafaza etmektedir. Keneler insan veya hayvanlardan (sığır, koyun, keçi, deve) kan emerken virüsü bulaştırmaktadır (178).

Virüs çeşitli evcil (sığır, koyun, keçi, deve, vb.) ve yabani (buffalo, zürafa, gergedan, vb.) hayvanda enfeksiyon oluşturmaktadır (34, 57, 115, 120). Enfeksiyon hayvanlarda enfekte kenelerin ısırması ile oluşmakta ve hafif seyir izlemektedir (90, 122). Bazı kuş türlerinin (karga, keklik, sığırcık dirençli, deve kuşu hariç) virüse dirençli olmalarına karşın enfeksiyonun yayılımında önemli rolleri bulunmaktadır (150, 185). Yabani tavşanlar ve domuzların virüsün en önemli memeli rezervuarları olduğu bildirilmiştir (90). Yerden beslenen kuşlar virüsün ülkeler ve kıtalar arasında yayılımında önemli rol oynamaktadır (65). Virüs doğada fokal olarak kenelerde ve yaban hayvanlarında bulunmakta ve ekolojik dengenin bozulması durumunda insanlarda epidemiler meydana gelmektedir (184).



Şekil 3. *H. marginatum marginatum* ve KKKAV'ın yaşam döngüsü (184).



Şekil 4. KKKAV'ın bulaşma yolları (10).

3.3.3.2. İklim ve Çevresel Etmenlerin Rolü

İklim değişikliği kene popülasyonunun çoğalmasını kolaylaştıran ve buna bağlı olarak kene ile bulaşan hastalıkların oluşumunu arttıran etkenlerden biri olarak görülmektedir (69, 134). Kuzey yarım kürede *H. marginatum marginatum* genellikle nisan ve mayıs aylarında sıcaklığın artmasıyla aktive olmakta ve mayıs-eylül ayları arasında larva ve nimf formları aktif olarak bulunmaktadır. 2002–2003 salgınının görülmesinden önceki yıllarda, Türkiye’de nisan ayında 5°C’yi geçen gün sayısının ve nisan ayındaki ortalama sıcaklığın giderek arttığı saptanmıştır (4).

KKKA hastalığı salgınları çeşitli evrelerdeki *Hyalomma* türü kenelerin yaşayabileceği uygun iklimsel koşullar temelinde çevresel etmenlerin etkisinde de gelişebilmektedir. Savaş nedeniyle tarım alanlarının boşaltılması, boşaltılan bölgelere askeri personelin ya da yeni grupların yerleştirilmesi, doğal dokunun

değişmesi, sel alanlarının tarım alanına dönüştürülmesi, sel kontrolü ve su taşkınlarının önlenmesi gibi faktörlerin olduğu belirtilmektedir (65).

KKKA hastalığı Türkiye’de *H.marginatum marginatum*’un yayılış alanları ile örtüşmekte ve bu nedenle bol miktarda yaban hayvanı barındıran, bozkır ikliminin diğer iklim kuşakları ile kesiştiği bölgelerde, özellikle de kuru taban örtüsüne sahip bodur ormanlık alanlarda yayılış göstermektedir (70).

3.3.4. Epidemiyoloji

3.3.4.1.Evcil Çiftlik Hayvanlarında Seroepidemiolojik İncelemeler

Seroepidemiolojik çalışmalar KKKA’nın görüldüğü bölgelerde enfekte evcil hayvanlar arasında en yüksek prevalansın koyun, keçi ve sığırlarda olduğunu ortaya koymuştur (122).

Irak’ta 2093 hayvanda komplement fiksasyon testi (CFT) ile yapılan çalışmada, 769 koyunun 443’ünde (%57,6) 562 keçinin 279’unda (%49,6), 411 sığırın 122’sinde (%29,3), 252 atın 148’inde (%58,8) ve 99 devenin 23’ünde (%23,2), hastalığa karşı antikor tespit edilmiştir (157). İran’da, 1975 yılında agar jel difüzyon presipitasyon testi (AGDP), hemaglutinasyon inhibisyon (HI) ve nötralizasyon (N) testleri ile 728 koyunun 277’sinin (%38), 135 keçinin 49’unun (%36) ve 130 sığırın 23’ününün (%18) seropozitif olduğu belirlenmiştir (136).

Chumakov ve ark. (48) İran’ın Tahran kentinde bir mezbahada 100 koyundan alınan serum örneğinin 45’inde virüse karşı antikor tespit etmiştir.

Hassanein ve ark. (85) Suudi Arabistan’a çeşitli ülkelerden getirilen hayvanlarda yaptıkları bir çalışmada, reverse pasif hemaglutinasyon inhibisyon testi ile (RPHI) 2162 koyunun 88’inde (%4,1), 432 keçinin 14’ünde (%3,2), 182

sığırın 1'inde (%0,6) seropozitiflik bildirmişlerdir. Özellikle Sudan'dan getirilen koyun ve keçilerde seropozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur.

Birleşik Arap Emirlikleri'ne Somali, İran, Pakistan, Sudan, Avustralya, Hindistan ve Hollanda'dan ithal edilen 58 sığır, 74 koyun, 42 keçi ve 94 deve üzerinde yapılan çalışmada Somali, İran, Pakistan, Sudan'dan ithal edilen hayvanlar seropozitif, Avustralya, Hindistan ve Hollanda'dan ithal edilen hayvanlar ise seronegatif bulunmuştur. 268 hayvanın 19'unda (%7) IgG antikor tespit edilmiştir (100).

Güney Afrika'nın çeşitli bölgelerinde RPHI testiyle 8667 sığırın 2460'ında (%28), 180 sığır sürüsünün 140'ında, Zimbabwe'de de 763 sığırın 347'sinde (%45), 34 sığır sürüsünün 32'sinde antikor tespit edilmiştir. Büyük sığır çiftliklerinde genel olarak prevalansın düşük olduğu belirlenmiştir (155).

Morril ve ark. (120) tarafından develerde indirekt floresans antikor testi (IFAT) ve AGDP testi ile yapılan çalışmada, 4301 devenin 600'ünde (%14) seropozitif reaksiyon belirlenmiş ve her iki yöntemle de benzer sonuçlar alınmıştır. Antikor prevalansının Sudan'dan getirilen develerde (%12), Kenya'dan getirilenlerden (%26) daha az oranda olduğu belirtilmiştir.

Burt ve ark. (34) tarafından, evcil ve yabani hayvanların kan serumlarında Enzyme-Linked İmmunoborbent Assay (ELISA) ile yapılan deneysel çalışmada, koyunlarda IgM antikor enfeksiyondan 5–21 gün sonra, sığırlarda ise kompetitif ELISA (CELISA) ile IgM'ler 7. günde belirlenmiştir. Total antikor cevabının ise 6. günden itibaren başladığını ve 56. güne kadar da belirlenebileceği ifade edilmiştir. IgM titrelerinde ise, 28. günden sonra azalma ve 49. günde de negatif reaksiyon saptanmıştır.

Gonzalez ve ark. (82) tarafından yapılan deneysel çalışmada hastalığın endemik olduğu bölgelerde koyunların virüsün siklisunda merkezi bir rol oynadığı kanısına varılmış ve bağışık koyunlarda virüs 4 günden daha kısa sürede, bağışık olmayanlarda ise 7 günlük bir zaman diliminde belirlenmiştir. Enfeksiyonun 7. gününde IgM'ye, takip eden günde de IgG'ye cevap gözlenmiştir.

Williams ve ark. (179) Umman Sultanat'ta ELISA ile 489 evcil hayvanın 108'inde (%22) seropozitiflik belirlemiştir. Aynı çalışmada 29 sığırın 1'i (%3), 225 keçinin 61'i (%27), 126 koyunun 29'u (%23) ve 109 devenin 17'si (%16) IgG yönünden pozitif bulunmuştur.

Ataei ve ark. (14) İran'ın İsfahan bölgesinde yerleşik 372 koyun ve ithal edilen 372 koyunda ELISA yöntemi ile yapılan çalışmada, yerleşik 372 koyunun 286'sında (%76,9) ithal edilen 372 koyunun 223'ünde (%57,8) IgG antikoru belirlenmiştir.

Saluzzo ve ark. (140) Moritanya'da, IFAT ile 25 sığır serumunun 8'inde (%32), Umoh ve ark. (170) Nijerya'da AGDPT ile 1164 sığır serumunda %27,5 oranında seropozitiflik belirlemişlerdir.

Yen ve ark. (188) CFT ile Çin'in Xinjiang bölgesinin Bachu yöresinde 125 koyunun 37'inde (%30), Qing ve arkadaşları da (127), IFA ve ELISA yöntemleri ile koyunlarda %60 oranında seropozitif reaksiyon bildirmiştir.

Gligic ve ark. (80) 1973–1978 yılları arasında Kosova ve Makedonya'nın dört farklı bölgesinden evcil hayvanlardan toplanan 691 serum örneğinde antikor prevalansının %2,3-%32,6 arasında değiştiği ve ortalama antikor prevalansının %14 olduğunu bildirmiştir. Obradovic ve ark. (124) yine bu bölgelerde,

koyunların %32,6'sının, sığırların %15,4'ünün ve buzağuların %4,3'ünün seropozitif olduğunu belirtmiştir.

Leguenno ve ark. (107) Senegal'in dokuz farklı bölgesinde 66 sürüden elde ettikleri 942 koyun serumunda %10,4 oranında IgG yönünden seropozitiflik belirlemiştir.

Telmadarraiy ve ark. (160) ELISA yöntemi ile İran'ın Hamadan ve Bahar bölgelerinde 54 koyunun 15'inde (%27,8) seropozitiflik bildirmiştir. Bokaie ve ark. (29) ise, ELISA ile İran'ın kuzeydoğusunda 298 koyunun %77,5'inde ve 150 keçinin %46'sında IgG antikorunu tespit etmiştir. Fayaz ve ark. (71) 2000–2002 yılları arasında İran'ın 15 bölgesinden topladıkları 607 koyun serumunun %32,9'unda ve 356 keçi serumunun %12,6'sında ELISA yöntemi ile pozitiflik bildirmiştir.

Ülkemizde Tarım ve Köyişleri Bakanlığı ve Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nce Tokat iline bağlı 60 köyde sığırlar üzerinde yapılan ortak çalışmada sığırların hangi kene türleri ile enfeste oldukları ve sığırlarda KKKAV'a karşı antikor prevalansı tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada sığırların %74 oranında keneler tarafından enfeste olduğu ve bu kenelerin %83'ünün *Hyalomma* türlerinin olduğu belirlenmiştir. Bu *Hyalomma* türlerinde yaklaşık %95'inin *H.marginatum marginatum* olduğu bildirilmiştir. Beraberinde toplanan 400 sığır serumunda %79 oranında seropozitiflik belirlenmiştir (183).

3.3.4.2. Yabani ve Küçük Omurgalı Hayvanlarda Seroepidemiolojik İncelemeler

KKKAV birkaç yabani hayvan türünden izole edilmesine rağmen, en yaygın saha bilgilerini hastalığın endemik olduğu bölgelerde yapılan serolojik araştırmalar yansıtmaktadır. Afrika, Asya ve Avrupa'nın farklı endemik bölgelerinde seroepidemiolojik çalışmalar büyük herbivorların yüksek antikor prevalansına sahip olduğunu göstermektedir (122).

Güney Afrika ve Zimbabwe'de 1965–1984 yılları arasında yabani hayvanlardan toplanan serumlarda, 3 zürafanın hepsi, 13 gergedanın %54'ü, 127 antilopun %46'sı, 287 bufalonun %20'si, 78 kudunun %22'si, 93 zebranın %17'si, 293 yabani tavşanın %14'ü, 1305 rodentin %1,7'si ve 74 küçük yabani karnivorun %1,4'ü, 1978 evcil köpeğin %6'sı seropozitif bulunmasına karşın, 522 maymunun ise hepsi seronegatif bulunmuştur (115).

1974–1992 yılları arasında Güney Afrika'da Kruger parkındaki 29 yabani hayvan türünden toplanan örneklerde, bufaloların %10'unda, beyaz gergedanların %68'inde ve zürafaların %23'ünde antikor belirlenmiştir (115).

Shepherd ve ark. (149) tarafından, laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmada, 11 küçük yabani memeli türü, virüs ile enfekte edilmiş ve yabani tavşanlarda, sincaplarda, beyaz ve kırmızı laboratuvar sıçanlarında, gerbillerde ve kobaylarda düşük titrede viremiyi takiben antikor gelişimi gözlemlenmiştir. Onyeddi enfekte laboratuvar tavşanın 1'inde viremi belirlenmesine karşın dört yabani tavşanda maksimum viremik titre $10^{1,7-4,2}$ LD₅₀/ml düzeyinde olmuştur. Güney Afrika kirpileri ve yabani gerbillerde de antikor cevabı gözlemlenmiştir.

3.3.4.3. Kanatlı Hayvanlarda Seroepidemiolojik İncelemeler

Araştırmacılar, evcil ve yabani omurgalı hayvanların çoğunun KKKAV ile enfekte olmasına rağmen, kuşların virüse dirençli olduğunu belirtmektedir (122).

Berzein ve ark. (22) 360'ın üzerinde kuşu virüsle deneysel enfekte ettikleri çalışmada kuşların sağlıklı kaldığını viremi ve antikor titresi belirlenemediğini, bu kuşlardan toplanan kene nimflerinden virüs izole edilmesine rağmen kuşların organ ve kanlarından virüsün izole edilemediğini bildirmiştir.

Semashko ve ark. (144) Kazakistan'da ördek ve tavuklardan alınan 428 serum örneğinin 1'inde ve Zarubinsky ve ark. (190) bir saksaganın serumunda antikor tespit etmişlerdir.

Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada, bir kumru ve altı evcil tavukta antikor belirlenmesine karşın viremi belirlenememiştir (51).

1984 yılında Güney Afrika'nın Cape bölgesinde bir çiftlikte devekuşunu kestikten sonra deve kuşu kesimi yapan bir işçide KKKA hastalığı gözlenmiş ve hastanın serumunda hastalığa karşı spesifik antikor cevabı belirlenmiştir. Hastanın enfeksiyonu devekuşunun kanı ile temas ya da deve kuşlarının üzerinde beslenen *Hyalomma* kenelerinin ezilmesi esnasında aldığı düşünülmüştür. Hastanın da çalıştığı çiftliği kapsayan dokuz çiftliğin altısındaki 92 deve kuşunun 22 sinin serumunda RPHI testi ile antikor belirlenmiştir. Evcil kanatlılardaki patojenite çalışmalarında düşük düzeyde viremiyi takiben geçici bir antikor cevabı gözlenmiştir. Bu sonuçlar bazı kuş türlerinin KKKAV enfeksiyonuna duyarlı olduğunun ilk delilleri olarak belirtilmektedir (150).

1996 yılında bir deve kuşu mezbahanesinde çalışan 17 işçi arasında bir salgın meydana gelmiş, enfeksiyonun ya deve kuşlarının kanı ile temas ya da deve kuşlarının üzerindeki kenelerin ezilmesi sonucu olduğu kanısına varılmıştır. Dokuz adet 3 aylık yaşta olan genç deve kuşu deneysel olarak virüsle enfekte edilerek, kenelerden ari şartlarda beslenmiştir. Viral titre ve antikor cevabını belirlemek için günlük kan alınmış ve deve kuşlarında enfeksiyonun 1-4. günlerinde viremi gelişmiş olup 5. günde virüs visceral organlarda belirlenmiştir. Buna karşın deve kuşlarında hastalık belirtisi gözlemlenmemiştir. Antikor cevabı ise 5. günde bir deve kuşunda başlamış, 13. günde de deve kuşlarının tümünde antikor tespit edilmiştir (185).

3.3.5. Moleküler Epidemiyoloji

KKKAV'ın RNA virüsü olmasından dolayı genetik düzeyde mutasyonların olduğu ve farklı coğrafik bölgelerde farklı genetik yapılarda olduğu bildirilmiştir. Günümüze kadar virüsün yedi farklı genotipi tanımlanmıştır (40). Filogenetik çalışmalara göre, Türkiye'deki kenelerde sirküle olan virüsün Güney Doğu Rusya ve Kosova'daki virüslerle çok benzer olduğu ve tip 5'te yer aldığı bildirilmektedir (98, 125). Türkiye'de daha önce insanlarda tespit edilen virüs ile kenelerdeki virüsün hemen hemen identik olduğu sonucuna varılmıştır (92, 165).

Genetik farklılık, filogenetik analizler temelinde ele alınmaktadır. S-RNA segmentinin genetik farklılığı dünyanın farklı bölgelerinden pek çok KKKAV izolatında belirlenmiştir (1, 35, 55, 103, 166). Son çalışmalar S-RNA segmentinin muhtemel rekombinasyonunu göstermektedir (55, 111)

S-RNA segmentinin filogenetik analiz sonuçlarına göre KKKA virüsleri yedi farklı grupta değerlendirilmektedir (104). Bunlar, Afrika₁, Afrika₂, Afrika₃, Avrupa₁, Avrupa₂, Asya₁, Asya₂ 'dir (1, 35, 40, 55, 88, 89).

I-Afrika şuşları;

—Afrika₁: Senegal,

—Afrika₂: Uganda ve Güney Afrika,

—Afrika₃: Güney ve Batı Afrika,

II-Avrupa şuşları;

—Avrupa₁: Yunanistan (AP92),

—Avrupa₂: Rusya, Türkiye, Bulgaristan, Kosova,

III-Asya şuşları;

—Asya₁: Orta Doğu, İran, Pakistan,

—Asya₂: Kazakistan, Özbekistan, Çin şuşları bulunmaktadır.

Virüsün M-RNA segmentinin filogenetik analiz sonuçlarına göre altı farklı grup gösterilmiştir. Bunlar; M₁, M₂, M₃, M₄, M₅, M₆ dır (111, 116, 119, 130, 133, 145, 166, 187).

—M₁: Çin (8402, 88166, 68031, 66019 ve Hy13) Pakistan (Matin), Umman, Güney Afrika (SPU97/85 ve SPU415/85),

—M₂: Özbekistan (U2-2-002/U-6415 ve Hodzha), Tacikistan (TADJ/HU8966), Çin (7803 ve 75024), Pakistan (SR3), İran (İran 52 ve İran 53), Irak (Baghdad12), Güney Afrika (SPU128/84, SPU41/84 ve SPU103/87) ve Nijerya (IbAr10200),

—M₃: Kongo (UG/3010), Senegal (ArD8194 ve ArD15786), Çin (7001 ve 79121) ve Özbekistan (UZBEK/TI10145),

—M₄: Yunanistan (AP92),

—M₅: Rusya (Drosdov, Kashmanov, ROS/HUVLV–100, VLG/TI29414),
Kosova (Kosovo/9553/2001), Türkiye (200310849),

—M₆: Moritanya (ArD39554)

Bu bilgiler KKKA virüslerinde M-RNA segmentinin reassortmantının delilini göstermektedir. *H.marginatum marginatum*'un larva ve nimf formları göçmen kuşlar vasıtası ile farklı coğrafyalara taşınmaktadır. Bu yüzden farklı coğrafyalarda dolaşmakta olan, özellikle Asya₂ ve Afrika₁ sınıflarında değerlendirilen şuşlar arasında genetik reassortmant gözlemlendiği bildirilmiştir (104).

3.3.6. Coğrafik Dağılımı

Hyalomma cinsi kenelerin yaygın olarak gözlemlendiği bölgelerde (Afrika, Orta Doğu, Uzak Doğu, Doğu Avrupa, Balkan ülkeleri) hastalık insanlarda epidemilere yol açmaktadır (65, 90, 175).

Olguların çoğunluğu 1970'lerden önce, Sovyetler Birliği (Kırım, Rostov, Astrakhan, Stavropol, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan (65,173), Zaire (Demokratik Kongo Cumhuriyeti) ve Uganda'dan bildirilmiştir (152, 180).

1965 yılında Çin'de %80 oranında mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş ancak ayrıntılı bilgi sunulamamıştır (188).

1975–2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti (77, 118, 148, 154, 181), Demokratik Kongo Cumhuriyeti (155) Burkino Faso (140), Tanzanya (155), Moritanya (140) ve Senegal'den (41) ayrıntılı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak (8, 164), Birleşik Arap Emirlikleri (100, 123),

Suudi Arabistan (63), Umman Sultanlığı (179), Uzak Doğu ve Asya ülkelerinden Çin (128) ve Pakistan'dan (2, 6) önemli sayıda olgu bildirilmiştir.

2000 yılı itibariyle Pakistan (2, 6, 94), İran (113), Senegal (121), Arnavutluk (109), Yugoslavya (60, 129) Bulgaristan (47), Türkiye (18, 68, 84, 98, 126), Kenya (61), Moritanya (43) ve Kosova'dan (130) yeni salgınlar rapor edilmiştir.

Fransa, Benin (90), Yunanistan (12), Portekiz (73), Macaristan (91), Hindistan (147) ve Mısır'dan (54) serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir.



Şekil 5. KKKA'nın dünyadaki dağılımı (65).

3.3.7. Dünya’da Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Epidemileri

KKKA epidemilerinin genelde insanların oluşturduğu çevresel şartlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Kırım’daki ilk epideminin, İkinci Dünya Savaşı yıllarında kene ile enfekte olmuş bölgelerin tarıma açılması nedeni ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Daha sonra eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan’da çıkan epidemiler ise ziraatçılık ve hayvancılıktaki değişmelere bağlı olarak şekillenmiştir (37).

1953–2005 yılları arasında, Rusya’nın Astrakhan bölgesinde 339, Rostov’da 337, Stavropol’da 263, 1948’de Krasnodar’da 18 kişi, 2000–2005 yılları arasında Kalmkiya bölgesinden 102, Volgograd’dan 41, Dağıstan’dan 10, 2004 yılında İnguşya bölgesinden 4, 1944 yılında Kırım bölgesinden 200, Ukrayna’nın Lugask bölgesinden laboratuvar kaynaklı 3, 1974’te Ermenistan’dan 1, 1948–1982 yılları arasında Kazakistan’ın Chimkent bölgesinden 72 vaka ve 49 hasta (36) ve 1987–2007 arasında Güney Kazakistan, Zahambyl ve Kızılordu bölgelerinden 258 vaka (105), 1948–1983 yılları arasında Özbekistan’dan 553, 1943–1983 yılları arasında Tacikistan’dan 237, 1953’te Kırgızistan’dan 2 ve 1971’de 1, 1946 yılında Türkmenistan’dan 7 vaka rapor edilmiştir (36).

Bulgaristan’dan 1946–1952 yılları arasında 10, 1953–1974 yılları arasında 110, 1975–1996 yılları arasında 279 ve 1997 yılında ise 170 olgu bildirilmiştir. 2001 yılında Arnavutluk’un Kukës bölgesinden 8, Kosova’dan 1996–2003 yılları arasında 33 sporadik vaka rapor edilmiştir (15).

Güney Afrika’da 1981 yılına kadar 123 KKKA olgusu bildirilmiş 27’si (%22) ölümcül seyretmiştir. 1981–2006 yılları arasında da 180 olgu bildirilmiş, bunların 49’u ölümcül olarak seyretmiştir (131).

Pakistan'dan 1976–2000 yılları arasında resmi olarak 101 KKKA olgusu bildirilmiş ve bunların %40'nın öldüğü belirlenmiştir (21, 33, 159). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu ülkede 2001 yılında 40'dan fazla KKKA olgusu geliştiğini bildirmiştir (159).

2002 yılında Rivalpindi bölgesinde bir doktor ve hastasının kanamalı ateş nedeni ile ölümünden sonra bu bölgede yüzden fazla kişinin karantinaya alındığı kaydedilmiştir (2). Pakistan'da büyük KKKA hastalığı epidemilerinin 1975 (33), 1986, 1996, 1998, 1999 ve 2000 yıllarında olduğu bildirilmektedir (6, 159).

Suudi Arabistan'ın Mekke şehrinde 1989–1990 yılları arasında mezbaha çalışanları arasında 40 KKKA olgusu tanımlanmış olup, bu kişilerden 12'si (%30) ölmüştür (63).

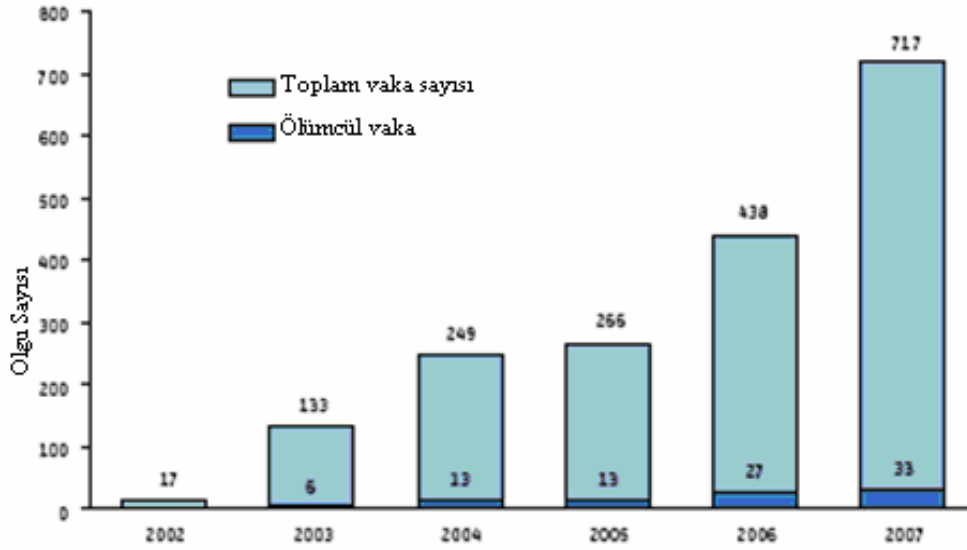
Birleşik Arap Emirlikleri'nde Kasım 1994 ile Mart 1995 arasında KKKA'dan şüpheli olgular taranmış ve 16'sı et ve et ürünleri satan market, mezbaha ve deri fabrikası işçisi olmak üzere 35 olgu KKKA olarak tanımlanmıştır. Bu olgular arasındaki ölüm oranı % 62 olarak bildirilmiştir (100).

Umman'dan (186) 1995–1996 yılları arasında 4 olgu, Afganistan'dan 1998 yılı mart ayı içinde 12'si (%64) ölümcül 19 olgu rapor edilmiştir (11).

Mart 2003'te Moritanya'dan bildirilen epidemide 35 olgudan 6'sının (%17) öldüğü belirlenmiştir (43).

Çin'de ilk olgu 1965 yılında tanımlanmış daha sonra 1965–1994 yılları arasında 260 KKKA olgusundan 54'ünün (%21) ölüm ile sonuçlandığı bildirilmiştir (128).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2002–2007 yılları arasında 92’si ölümlle sonuçlanan 1820 vaka ve ülkemizdeki epidemide ölüm oranının %5,7 olduğunu bildirmiştir (189).



Şekil 6. Türkiye’de KKA olguları ve ölümlerinin (2002–2007) dağılımı (189).

3.3.8. Mevsimsel Özellik

1944–1945 yıllarında Sovyetler Birliği’nin Kırım bölgesindeki ilk salgın nisan-eylül ayları arasında meydana gelmiş ve olguların %53’ü temmuz ayında gözlenmiştir. Astrakhan bölgesinde olguların çoğunluğu mart-ağustos ayları arasında gözlenmekle birlikte mayıs ayının ilk haftası ile haziran ayının ikinci haftasında, Rostov bölgesinde ise mayıs sonu ile haziran ayının başında en üst seviyeye ulaşmıştır. 1963–1969 yılları arasında olguların %0,9’u nisan, %34,2’si mayıs, %41’i haziran, %17,9’u temmuz, %5,3’ü ağustos ve %0,6’sı eylül ayında

gözlenmiştir. 1963–1970 yılları arasında 251 olgu mayıs-haziran periyodu boyunca bildirilmiştir (36).

1950–1969 yılları arasında Özbekistan'ın Semerkand bölgesinde enfeksiyonların çoğu yaz aylarında meydana gelmiştir. 1948–1975 yılları arasında Kazakistan'ın Chimkent bölgesinde hastalık ilk kez ocak ayında görülmüştür (36).

Eski Sovyetler Birliği Cumhuriyetleri ve Rusya'da hastalığın mevsimsel dağılımı, %61,4'ü yaz, %24,2'si sonbahar, %11,6'sı ilkbahar ve %2,8'i kış mevsimi şeklinde olmuştur (36).

Çin'in Xinjiang bölgesindeki salgınların, mart-temmuz ayları arasında görülmesinin yanında, her yıl ilkbahar mevsiminde de karşılaştığı bildirilmektedir (139).

Hastalığın Güney Afrika'da şubat-mart ve ekim-kasım aylarında kenelerin aktivite kazanmasıyla meydana geldiği belirtilmektedir (131).

İran'da (46) hastalığın insidensinin ağustos ve eylül aylarında, Pakistan'da mart ve mayıs ayları arasında yüksek olmakla birlikte ocak, şubat, ağustos, eylül, kasım ve aralık aylarında da vakalar bildirilmiştir (159).

Türkiye'de ise hastalık mart-eylül ayları arasında görülmektedir (65, 183).

3.3.9. Risk Grupları

Çiftlik çalışanları, hayvan bakıcıları, hayvancılıkla uğraşanlar, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları, viremik hayvan ile teması olanlar, keneler ile teması olanlar, askerler ve kamp yapanlar bu hastalık açısından risk altındadırlar (52, 101, 176). Sağlık personeli, özellikle hastalarda gelişen kanama odaklarının bakım ve tedavisi esnasında enfekte olmaktadır (58, 158).

Ülkelere göre olguların görüldüğü meslek grupları ve yaş gruplarının dağılımı şöyle belirtilmektedir;

Olgular aktif çalışma yaşında olup kene ile temas ihtimali daha fazla olan tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Türkiye'den bildirilen salgında olguların %90'nı çiftçilerde, %40-60'nı kene ısırığı hikâyesi olan ve 4 olguda halk sağlığı çalışanında gözlenmiş ve yaş ortalamasının 43 olduğu bildirilmiştir (65, 183).

Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak hastalığın kadın ve erkeklerde görülme oranı değişebilmektedir. Türkiye'de bu oranın hemen hemen eşit olduğu bildirilmektedir (65).

Güney Afrika'da hastaların %12'sinin kenelerle veya evcil hayvanlarla ilişkisi belirlenememiştir. Hastaların çoğunluğu kırsal bölgelerde yaşayan ya da kırsal bölgeleri ziyaret eden kişileri kapsamaktadır. Olguların %83'ünü (150) erkekler oluşturmuştur (131).

Çin'de hastalık 4-70 yaşlarındaki kişilerde ve çoban, tarım çalışanı ve halk sağlığı çalışanlarında görülmüştür (139).

Rusya'nın Rostov bölgesinde olgular 20-60 yaş arasındaki kişilerde, olguların %70'i süt işletmelerinde çalışan, tarım çalışanları, ev kadınları, Astrakhan bölgesinde de 20-60 yaşlarındaki kişilerde gözlenmiş ve olguların çoğunu tarım çalışanları oluşturmuş ve bunların %54,2'sini erkek ve %45,8'ini kadınlar oluşturmuştur (36).

Kazakistan'da olguların %68'ni kırsal bölgelerde yaşayan yetişkinlerde, %38,8'ni sağlık çalışanlarında ve %16,3'ünü çobanlarda tespit edilmiştir (36).

Tacikistan'da olguların %28'i tarım işçilerinde, %19'u çobanlarda, %14'ü ev kadınlarında, %13'ü sağlık çalışanlarında, %11'i makine operatörlerinde, %8'i öğretmen, öğrencilerde ve % 6'sı çiftlik çalışanlarında gözlenmiştir (36).

Özbekistan'da olgular 2–74 yaş arasındaki kişilerden oluşmuş, bunların % 83'ünü 15–50 yaş arasındakiler, %60'nı çiftlik çalışanları, % 9'nu öğrenciler oluşturmaktadır (36).

İran'da 295 konfirme vakanın 53'ü ölmüş, vaka ölüm oranı, %17,9 ve olguların 233'ünü erkekler, 62'sini kadınlar oluşturmuş, 0–20 yaş arası 60 olgu, 21–40 yaş arası 157 olgu, 41–60 yaş arası 58 olgu, 61–80 yaş arası 20 olgu belirlenmiş ve çoğunluğu çiftçi, kasap, mezbaha işçisi ve ev kadınları oluşturmuştur (46).

3.3.10. Patogenez

Viral kanamalı ateş sendromu (VKA) hakkında son yıllarda artan sayıdaki araştırmalara rağmen bu hastalıkların patogenezinin altında yatan özgül mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (112). KKKA'nın patogenezi de tam olarak aydınlatılamamıştır (44).

VKA sendromunda, bağışıklık sistemi hastalıktan iyileşmede önemlidir (44). Ebola viruslarının oluşturduğu VKA'da hastalığın ikinci haftasında hala virüse özgül antikor yanıt yok ise hastalık ölümle sonuçlanmaktadır (102). KKKA nedeni ile de ölen hastalarda antikor yanıtının yetersiz olduğu bildirilmektedir (13, 151).

Ölümcül vakalarda, inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır (112). İnterlökin-6 (IL-6), IL-10, IL-12 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi

sitokinlerin KKKK nedeniyile ölen hastalarda yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (24, 167).

VKA sendromu oluşturan virüsler, çok sayıda hücre tipini enfekte etmektedir. Ölüm ile sonuçlanan olgular ve deneysel olarak enfekte edilmiş primatlardan alınan dokuların immünohistokimyasal ve insitu hibridizasyon analizleri, monosit, makrofaj, dendritik hücre, endotel hücreleri, hepatosit ve adrenal korteks hücrelerinde bu virüslerin replike olduğuna işaret etmektedir (44, 78, 87).

VKA'lerde kapiller endotel hücreleri direkt ya da dolaylı olarak hedef hücrelerdir. VKA sendromuna neden olan virüsler esas olarak mononükleer hücreleri aktive ederek çeşitli kemokin ve sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Bu kemokinler dolaylı olarak damar endotelyumunu hedef almaktadır. Ayrıca endotelyumun direkt enfeksiyonu sonucu da hasar meydana gelmektedir. Dolaşımdaki mediatörler endotel hücre fonksiyonlarını düzenlemektedir ve kanamalı ateş virüslerinin hedef hücrelerin enfeksiyonları esnasında mediatör salınımını indüklediği gösterilmiştir (142).

KKKK'da virüsün esas hedef hücreleri monositler, endotel hücreler ve hepatositlerdir. İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarda KKKK vakalarında endotel hücrelerde virüs gösterilmiştir (151). Endotel hücrelerde virüs ve virüs ile ilişkili tübüloretiküler cisimciklerin saptanması kapiller damarlarda fonksiyon bozukluklarının gelişmesine ve bunun da hastalık esnasındaki klinik ve patolojik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Kapiller permeabilite artışı ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları kanamaya eğilim oluşturmaktadır (95).

Trombositopeni VKA sendromunda önemli bir bulgudur ve hemen hemen bütün VKA'larda gözlenmektedir (132). Özellikle ölümcül seyreden olgularda hastalığın erken döneminde şiddetli trombositopeni gözlenmektedir (175). Trombositopeni, trombosit üretiminde azalma ya da trombosit yıkımı ve endotel hasarı sonucu oluşmaktadır (95, 132). Plazma pıhtılaşma faktörlerinin düşüklüğü ya artmış tüketim ya da bozulmuş senteze bağlı olarak şekillenmektedir. KKKA'nın erken ve belirgin özelliği olan yaygın damar içi pıhtılaşmaya (YDP) bağlı olarak trombositlerin tüketimi meydana gelmektedir (44).

KKKA'da kemik iliği incelemelerinde hematopoetik öncül hücrelerinin fagositozu (hemofagositoz) ve kemik iliği hipoplazisi gözlenmiştir (44, 74, 98).

Türkiye'de bir çalışmada KKKA'lı olguların %50'sinde hemofagositoz gözlemlendiği ve hastalardaki sitopeniyi açıklayabileceği ileri sürülmüştür (98).

Kanda kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte immünkompleksler meydana gelmektedir. Bu immün kompleksler kapiller yatakta hasar oluşturarak renal ve pulmoner yetmezliğe neden olmaktadır (95, 156). İmmünkomplekslerin komplemanın C3a ve C5a fragmanlarını aktive ederek vasküler hasar oluşturduğu bilinmektedir. Bu fragmanlar aynı zamanda mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerden vazoaaktif aminlerin salınmasını sağlarlar.

C5a aynı zamanda monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF salgılanmasını aktive eder. IL-1 ve TNF ile de endotel hücrelerinden fibrinolizin baskılanması için plazminojen aktivatör-inhibitör (PAI) ve ekstrinsik pıhtılaşma yolunun başlaması için de doku faktörü serbestleşir. Sonuçta vasküler hasar ve permeabilite artışı ile damar içi pıhtılaşma şiddeti artar. Endotel hasarı, trombosit birikimi ve degranülasyonu ile intrinsik pıhtılaşma mekanizmalarını aktive edebilir (156).

Plazma pıhtılaşma faktör sentezinin bozulması ise karaciğer disfonksiyonunun sonucudur. KKKA'da karaciğer disfonksiyonu özellikle hastalığın geç döneminde hemostazın bozulmasına neden olmaktadır (44). Hastalıkta meydana gelen karaciğer hasarının direkt viral sitopatik etkiye bağlı olduğu belirtilmektedir (151).

Hastalıktan ölenlerde beyin kanaması, şiddetli anemi, şok, miyokard infarktüsü, akciğer ödemi ve plöral effüzyon görülmektedir (175).

Histopatolojik inceleme yapılan olgularda karaciğerde yaygın nekrotik odaklar, yağlanma, Kupfer hücre hiperplazisi, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme ve safra durgunluğu gözlenmektedir. Dalakta hücre azalması ve fokal nekroz alanları, akciğerlerde diffuz alveoler hasar, alveoler kanama alanları, hyalin membran oluşumu ve interstisyel alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, kalp dokusunda konjesyon ve interstisyel ödem gözlenmiştir (151).

KKKA hastalığı nedeni ile ölen ve böbrek yetmezliği gelişen bir hastada böbreklerin histopatolojik incelenmesinde sadece glomerüllerde orta dereceli mezangial genişleme belirlenmiştir. Böbrek yetmezliğinin, sitokinlerin aracılık ettiği intrarenal hemodinamik bozukluğa bağlı olarak şekillendiği ifade edilmektedir (13).

3.3.11. Klinik Bulgular

3.3.11.1. Hayvanlarda Klinik Bulgular

Hastalık hayvanlarda, insanlara nazaran daha yaygın olarak görülmekle birlikte subklinik seyretmektedir (65).

Sığır ve koyunlar KKKAV ile deneysel olarak enfekte edilerek meydana gelen değişimler gözlenmiştir.

Koyunlarda enfeksiyondan sonraki 3.günden itibaren vücut sıcaklığında 5 gün süren 1°C'lik bir artış tespit edilmiştir. Beş koyunda aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde orta derecede bir artış (210 IU/L) belirlenmiştir. İki koyunda total ve formül lökosit sayısında değişiklikler tespit edilmiş özellikle enfeksiyonun 5. gününde başlayıp 20 gün devam eden belirgin nötrofili (%63) gözlenmiştir (82).

Causey ve ark. (39) deneysel olarak virüsle enfekte ettikleri iki buzağıda, durgunluk, halsizlik ve iştahta azalma ile karakterize hafif seyirli bir hastalık tablosu bildirmiştir.

Zarubinsky ve ark. (191) deneysel olarak virüsle enfekte ettikleri iki aylık ve altı aylık yaştaki buzağılardan, iki aylık olan buzağıda klinik bulgular bulunmamasına rağmen enfeksiyonun 3 ve 7. günlerinde iyileştiğini, altı aylık yaştaki buzağıda ise viremi gelişmediğini ve iki buzağıda da yüksek titrede antikor belirlendiğini belirtmiştir. Zarubinsky ve ark. aynı çalışmada virüsle kuzuları enfekte ettiklerinde enfeksiyonun 8–10. günlerinde kuzuların kanında viremi geliştiğini ve bu verilere göre buzağı ve kuzuların doğada KKKAV'ın sirkülasyonuna katılabileceğini vurgulamışlardır.

3.3.11.2.İnsanlarda Klinik Bulgular

İnsanlar, bugüne kadar hastalığın klinik semptomlarının belirlendiği tek konakçısıdır (173, 175). KKKAV enfeksiyonunun tipik seyri inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönem olarak dört farklı devrede tanımlanmaktadır (65, 90, 175).

3.3.11.2.1. İnkübasyon Dönemi

Enfekte kenenin ısırması ile klinik bulguların başlama zamanına kadar geçen süredir ve 3–7 gün arasında değişmektedir (65, 155). Hastaların %50-60'ında kene ısırma öyküsü mevcuttur (18, 68, 98). İnkübasyon süresi, virüsün alınış yoluna ve virüs miktarına bağlı olarak değişmektedir. Güney Afrika'da enfekte kene ısırmasından 3,2 gün, evcil hayvan doku ve kanı ile temastan 5 gün, KKKA'lı insanların kanı ile temastan 5,6 gün sonra hastalığın klinik bulgularının oluştuğu bildirilmiştir (155). Hastaneye başvurmadan önceki geçen ortalama gün sayısı Türkiye'de 5,5 gün (68) ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3,5 gün (123) olarak rapor edilmiştir.

3.3.11.2.2. Prehemorajik Dönem

Bu dönem 1–7 gün arasında değişmektedir. Ani ateş yükselmesi (39–41°C), baş ağrısı, kas ağrısı, baş dönmesi ile karakterizedir (65, 90, 173). Ateş ortalama 4–5 gün sürmektedir (90). İshal, bulantı, kusma, yüz, boyun ve göğüste hiperemi ve konjunktivitis bu dönemde görülmektedir (123, 156, 173).

3.3.11.2.3. Hemorajik Dönem

Genellikle bu dönem hastalığın 3 ve 5. günlerinde başlamakta ve hızlı bir seyir izlemektedir. Kanama, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonraki 5–7 gün içinde ve hastanede yattıkları dönemde gelişmektedir. Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında ilişkinin olmadığı belirtilmektedir (65, 90). Kanama bulguları peteşi, mukoz membranlar ve derideki büyük hematomlar şeklinde olmaktadır. Vajina, dişeti ve beyinde de kanamalar bildirilmiştir (65). En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intra abdominal), genital (vajinal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır (20, 173). Türkiye’den bildirilen bir hastada ani ve şiddetli ağrı nedeniyle akut apandisit düşünülmüş, ancak opere edildiğinde apandisitte patoloji görülmemiş, buna karşın iç ve dış oblik kaslar ve sekumda kanama saptanmıştır (52). Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalağın büyüdüğü bildirilmiştir (90).

Hepatomegali vakaların %20-40’nda, splenomegali %14-20’sinde belirlenmiştir (18, 68, 98, 126). Güney Afrika’da hepatorenal yetmezlikler son çalışmaların yalnız birinde tespit edilmiştir (155). Akut viral hepatitden farklı olarak KKKA’da sarılık ve hiperbiliribunemi görülmemektedir. Son bir KKKA olgusundan sarılık rapor edilmiştir (126).

3.3.11.2.4. Konvelesan Dönem

Hastalığın oluşumundan 10–20 gün sonra başlamaktadır. Hastanede kalma süresinin yaklaşık 9–10 gün olduğu bildirilmektedir (68, 123). Konvelesan dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç dökülmesi, polinörit, solunum

güçlüğü, kserostomi, zayıf görme, işitme ve hafıza kaybı bildirilmiştir (90) Ancak bu bulguların hiçbiri Türkiye'deki salgında belirlenmemiştir (18, 84, 98, 126). Bradikardi ve kan basıncı düşüklüğü gibi kardiyovasküler değişiklikler bildirilmişse de (90), son çalışmalarda rapor edilmemiştir. Hepatorenal yetmezlik Güney Afrika'dan (156) bildirilmesine rağmen Türkiye'den (18, 84, 98, 126) bildirilmemiştir.

3.3.11.2.5.Laboratuvar Bulguları

KKKAV enfeksiyonu geçiren hastaların hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik profilinde değişimler görülmektedir. Şiddetli trombositopeni ve lökopeni en dikkat çeken bulgulardır. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanınınında uzama (APTT), fibrinojen düzeyinde azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde (FDPs) artış görülebilir (65, 156, 171).

Biyokimyasal profilde önemli değişimler dikkat çekicidir. Özellikle serum AST, alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde artışlar gözlenmektedir. Hematolojik ve biyokimyasal profil sağ kalan hastalarda yaklaşık 5–9 günde normal düzeylere dönmektedir (20).

Swanepoel ve ark. (155) mortalite kriterlerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır. Buna göre hastalığın ilk beş gününde, lökosit sayısı $>10.000/\text{mm}^3$, ya da trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$, ya da AST >200 U/L, ya da ALT >150 U/L, ya da APTT >60 saniye, ya da fibrinojen <110 mg/dL olan hastalar ciddi seyirli olarak tanımlanmıştır.

Hematemez, melena ve uykulu hal, ölen hastalar arasında daha çok saptanan bulgulardır (20). Hastalığın daha şiddetli olduğu hastalarda AST, ALT ve LDH, düzeyleri daha yüksektir. Ölen hastalarda, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin tanımladığı YDP kriterlerine göre YDP skorları daha yüksek bulunmuştur (27).

3.3.12.Tanı

Erken tanı hastalara müdahale ve nazokomiyal enfeksiyonun önlenmesi açısından önemli olarak görülmektedir (65). Virüs antijenlerinin tespiti ve virüse karşı oluşan antikorların varlığını belirlemek için, RPHI, IFAT, ELISA, AGDP, Solid-phase radioimmünassay (SPRIA), HA, HI, IHAI, IHA, ID, N, CFT serolojik tanı yöntemleri (34, 59, 79, 120, 136, 157), virüsün genomunu belirlemede RT-PZR ve PZR moleküler tanı yöntemleri olarak kullanılmaktadır (60, 114, 125, 135, 143, 153, 186).

Hastalığın ayırıcı tanısında, viral kanamalı ateş oluşturan virüsler, tick-borne encephalitis, brucellosis, leptospirosis, riketsiyosis, Q ateşi, Lyme, ehrlichiosis, salmonellosis ve malarya dikate alınmalıdır (65).

3.3.12.1.Direkt Tanı

3.3.12.1.1.Virüs İzolasyonu

Virüs izolasyonu biyogüvenlik-4 standartları olan laboratuarlarda ve genellikle hastalığın ilk beş gününde yapılmalıdır. KKKAV'ın izolasyonu genellikle akut dönem hastalarının kanları ve kene homojenat sıvılarının yeni doğan farelere intrakraniyal veya intraperitoneal inokülasyonu ile yapılmaktadır.

Hücre kültüründe virüsün izolasyonu daha basit ve daha hızlı sonuç vermesine karşın daha az duyarlı olduğu bildirilmektedir (175). Virüs izolasyonu için genelde tavuk embriyosu, insan embriyosu, yeşil maymun böbrek hücreleri, CF-1, Vero, VeroE6, SW-13 (insan küçük hücre adreno korteks karsinoması), LLC-MK2 (rhesus maymunu), CER (hamsterden hazırlanan) ve BHK-21 hücre kültürleri kullanılmaktadır. SW-13 hücre kültürleri Rusya, Asya ve Afrika şuşlarının izolasyonunda önemli ölçüde kullanım alanı bulmuştur (192).

3.3.12.1.2. Viral Antijenlerin Tespiti

Akut olguların tanısında, virüs antijeninin belirlenmesi faydalı ve hızlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Viral antijen, İmmunocapture ELISA ya da RPHI testi ile belirlenmektedir (192). İmmunocapture için virüs antijeni ile CCHF HMAF ya da Afrika veya Çin şuşlarının NP'sine karşı oluşmuş monoklonal antikorlar ile playtlar kaplanmaktadır (79, 192).

ELISA, RPHI veya SW-13 hücre kültür plak testlerine göre viral antijenin varlığının kantitatif belirlenmesinde daha duyarlı ve özgündür. Viremi ile paralel olarak viral antijenemi ölümcül olgularda ölümcül olmayan olgulara göre daha sıklıkta belirlenmektedir (192).

İmmunokimyasal ve insituhybridizasyon teknikleri ile virüsün belirlenmesi için formol ile tespit edilmiş parafine gömülmüş dokular kullanılmaktadır (151).

3.3.12.1.3. Moleküler Tanı Yöntemi

Moleküler tanı yöntemi olarak RT-PZR kullanılmaktadır (42, 175). Bu tanı yönteminde klinik örneklerden ve kenelerden virüsün genetik materyali

ortaya konmaktadır. RT-PZR ile virüs RNA'sı hastalığın 16.gününe kadar tespit edilebilir. Çok yüksek özgüllüktedir ve kültür sonucu negatif çıkan örneklerde de pozitif sonuç alınabilmektedir (175). RT-PZR hem kene hem de klinik örneklerde virüsün varlığını ortaya koyması bakımından ELISA ve IFA'dan daha duyarlı bir yöntemdir (60).

3.3.12.2. İndirekt Tanı

3.3.12.2.1. Serolojik Yöntemler

CFT ve immnuodifüzyon (ID) testi KKKAV'ın tanısında ve deneysel çalışmalarda 1980'li yıllardan önce kullanılmış ve bu yöntemlerin düşük duyarlılıktaki testler olduğu belirtilmiştir (54, 136).

IFA ve ELISA'nın kullanılmasıyla KKKAV'ın serolojik tanısındaki eksiklikler büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Hastalığın başlamasından yedi gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanmaktadır. Bu testlerde, IgM ve IgG titresinin pozitif değerlerde çıkması geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyonu göstermektedir. Birkaç hafta aralıklarla, çift serum örneğinde 4 kat IgG artışı veya tek serum örneğinde yüksek değerde IgM değeri kısa süre önce geçirilmiş veya geçirilmekte olan bir enfeksiyonu yansıtmaktadır (42, 65, 175).

Hücre kültürlerinde veya fare beynine inokülasyon sonucu elde edilen antijen yerine son yıllarda rekombinant KKKAV NP'sinin ELISA ve IFA'da kullanılması bu testlerin duyarlılığını daha da artırmıştır (137, 138).

Klinik örneklerde veya kenelerde IFA ve antijen capture ELISA ile virüsün varlığı ortaya konulabilmektedir (110, 138). Spesifik IgM düzeyi enfeksiyondan dört ay sonra saptanamayacak kadar azalmasına karşın IgG düzeyi

beş yıl boyunca tespit edilebilir. Serumda antikor aramada ELISA IFA'dan daha duyarlı olmasına karşın IFA KKKA'nın hızlı serolojik tanısında daha kullanışlı olarak kabul edilmektedir (42, 192).

3.3.13.Tedavi

Tedavide üç ana yaklaşımdan söz edilmektedir (27, 28).

3.3.13.1. Antiviral Tedavi

Hastalığa özgü antiviral tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hafif seyirli olgularda kendiliğinden iyileşen özelliğe sahip bu infeksiyonda RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan ribavirinin *in vitro* çalışmalarda hücre kültüründe virüs replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (32).

Hayvan deneylerinde enfekte farelerde virüs replikasyonunu azalttığı, viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini önleyebildiği gösterilmiştir (75, 163, 171)

3.3.13.1.1. Ribavirinin Etki Şekli

Ribavirin Sidwell ve ark. tarafından 1972 yılında geliştirilmiş nükleozid analogu olan sentetik bir purindir (66).

Ribavirin yapı yönünden guanozine benzemesi nedeni ile guanozin ön maddelerinin sentezini bozarak virüslerde kalıp çıkarılmasını engellemektedir. Vücutta önce fosfatlanan ribavirin 5'-monofosfata dönüşür. Oluşan bileşik inozin monofosfat dehidrojenazın etkinliğini inhibe ettiğinden inozin fosfat ksantin monofosfata dönüşemez. Bunun sonucunda guanin nükleotidlerin sentezi

yapılamaz ve guanozin trifosfatın hücre içi yoğunluğu azalır. Ribavirin 5'-monofosfat tekrar fosfatlanır ve ribavirin 5'-trifosfat oluşur. Teşekkül eden bileşik hem guanozin trifosfat hem de adenozin trifosfat ile yarışmalı bir şekilde viral RNA polimerazın etkinliğini ve bunun sonucunda da yeni kalıbın çıkmasını engeller (172).

3.3.13.1.2. Ribavirinin Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığında Kullanımı

Geniş antiviral spektruma sahip olan ribavirinin miksovirus, paramiksovirus, arenavirus, bunyavirus, herpesvirus, adenovirus, poksvirus ve human immundeficiency virüsü (HIV) içeren RNA ve DNA virüslerinin çoğunun *in vitro* replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (32).

Ribavirin kullanımıyla ilgili en kapsamlı çalışma Mardani ve ark. (113) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 69 hastaya oral yolla ribavirin uygulanmış ve iyileşmenin %88,4 (61/69) olduğu tespit edilmiştir. İran' da 1999–2004 yılları arasında yapılan bir diğer çalışmada, KKKA tanısı konan 255 hastada oral ribavirin tedavisinin etkinliği % 75 olarak saptanmıştır (5).

Bu konuda ilk ve tek kontrollü çalışma Türkiye'de yapılmıştır. Çalışmaya KKKA vakalarını takip eden beş merkez katılmış ve 126 hastaya oral ribavirin verilmiştir. Kontrol grubu olarak da bir önceki yıl ribavirin verilmeyen 92 hasta kullanılmıştır. Ribavirin verilen grupta mortalitenin %7,1(9/126), kontrol grubunda ise %11,9 (11/92) olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre oral ribavirin kullanmanın mortalite üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

KKKA hastalığının mortalitesinin %10 civarında olması nedeniyle ribavirinin etkinliğinin olmadığı vurgulanmıştır (62).

3.3.13.2. Destek Tedavisi

Tedavinin esasını destek tedavisi oluşturmaktadır. Trombositopeni tedavisinde trombosit replasmanı, APTT'nin uzamasına yönelik olarak taze donmuş plazma replasmanı, anemiye yönelik tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, böbrek yetmezliği gelişirse hemodiyaliz, gerektiğinde mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması gerekli görülmektedir (27, 28, 65, 66).

Hastaların ağrı, ateş ve ajitasyonlarına yönelik semptomatik tedavi de gerekebilir. Gastrointestinal kanama varsa enteral beslenmenin kesilmesi, H₂ reseptör blokerleri ile midenin korunması, parenteral beslenmenin sağlanması önerilmektedir. İntramusküler (IM) enjeksiyondan, steroid ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (27, 28, 66).

3.3.13.3. İmmun Plazma Tedavisi

Hastalığı geçiren kişilerin plazmalarının akut dönemdeki hastalara verilerek virüsün nötralize edilmesi prensibine dayanmaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığına sunulan bir proje de daha önce hastalığı geçirmiş ve donör olma özelliklerine sahip ve kanında yüksek düzeyde IgG antikorları bulunan kişilerin plazmalarının hastalarda kullanılması planlanmıştır (27). Hastalığı geçirenlerin tekrar hasta olmaması nedeniyle KKKA'ya karşı ömür boyu bağışıklık geliştiği düşünülmektedir (66, 182).

Son yapılan araştırmalarda, antiviral etkinliğe sahip interferonların KKKKA hastalığı tedavisinde kullanılabileceği ifade edilmektedir (174).

Andersson ve ark. (9) önceleri insan MxA proteininin sonraki çalışmalarında da TipI interferonun hücre kültürlerinde KKKAV'ı inhibe ettiğini göstermiştir.

3.3.14.Korunma ve Kontrol

3.3.14.1.Aşı çalışmaları

1970'lerde Eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da fare beyninden izole edilen virüsün formalin ile inaktivasyonu ile hazırlanan aşı kullanılmıştır. Eski Sovyetler Birliği'nin Rostov bölgesinde 1500 kişi aşılanmış ve yüksek oranda antikor titresi gözlenmiştir. Bulgaristan'da da istemli kişilere aşı yapılmış ve yüksek antikor üretimi ile karşılaşılmıştır. Bugün için modern anlamda insanlarda kullanılan bir aşı bulunmamaktadır (175, 176).

Kenelere karşı biri Küba'da (GAVAC™) diğeri Avustralya'da (TickGARD™) iki aşı bulunmaktadır. Yaşam tarzı bakımından KKKAV'ı taşıyan kenelerden tamamen farklı olan sadece *Boophilus* soyuna (tek konakta yaşamını tamamlayan) bağlı keneler için mevcut olan bu aşılar diğer kene türleri için kullanılmamaktadır (97).

3.3.14.2. Riskli Bölgelerde Kontrol Önlemleri

Korunmada dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (161, 176):

1- Hasta ve hastanın sekresyonları ile temas sırasında mutlaka üniversal önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalı ve böyle bir temas varsa temasının en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir.

2- Hayvan karkası, hayvana ait diğer vücut sıvıları ile temas sırasında da gerekli korunma önlemleri alınmalıdır.

3- Coğrafi bölgelere ve türlere göre değişmekle beraber, KKKA'yı bulaştıran *Hyalomma* cinsi keneler genel olarak, Nisan ve Ekim aylarında aktif olduğundan öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalı ve kenelerin kan emmeleri engellenmelidir.

4- Hayvan barınakları veya kenelerin yaşayabileceği alanlarda bulunulması durumunda, vücut belirli aralıklarla kene yönünden muayene edilmelidir. Vücuda yapışmamış keneler dikkatlice toplanmalıdır. Yapışan keneler ise kesinlikle ezilmeden ve kenenin ağız kısmı koparılmadan çıkarılmalıdır.

5- Piknik amaçlı olarak su kenarları ve otlak şeklindeki yerlerde bulunanlar, döndüklerinde üzerlerini kene yönünden kontrol etmeli ve kene varsa usulüne uygun olarak vücuttan uzaklaştırmalıdır. Mümkünse riskli bölgelerde piknik yapılmamalıdır.

6- Orman işçileri gibi bölgede bulunması zorunlu olanların lastik çizme giymeleri veya pantolonlarının paçalarını çorap içine almaları koruyucu olabilmektedir.

7- İnsanları kene enfestasyonlarından korumak için repellent olarak bilinen böcek kovucular dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Repellentler sıvı, losyon, krem,

katı yağ veya aerosol şeklinde hazırlanan maddeler olup, cilde sürülerek veya elbiselere emdirilerek uygulanabilir.

3.3.14.3. Hayvan ve Hayvan Barınaklarının Kontrolü

1- Hayvan barınakları kenelerin yaşamasına imkân vermeyecek şekilde yapılmalı ve barınaklardaki çatlak ve yarıklar tamir edilerek boyanmalıdır. Hayvanlar ve hayvan barınakları uygun akarisitlerle (DDT, pyretroidler, pyretrinler, organik fosforlu insektisitler) usulüne göre ilaçlanmalıdır (161, 176).

2- Hayvanları kene enfestasyonlarından korumak için repellent olarak bilinen böcek kovucular kullanılabilir. Bu maddeler hayvanların baş veya bacaklarına uygulanabilir ve bu maddelerin emdirildiği plastik şeritler, hayvanların kulaklarına veya boynuzlarına takılabilir (161).

3- Hastalıkla mücadelede, kenelerin tür olarak KKKAV'ı taşıma oranları, evcil ve yaban hayvanlarının virüsü taşıma oranları ve bunların hangi kene türleri ile enfeste oldukları belirlenmelidir (97).

4- Kontrolsüz hayvan hareketleri kontrol altına alınmalıdır (97).

KKKA hastalığının yaygın seyri, zoonoz olması, hayvanların hastalığı bulaştırmada rezervuar olarak işlev görmesi, hastalığın ilkbahar ve yaz aylarında insanlarda sporadik veya epidemiler halinde ölümlere yol açması konunun önemini artırmaktadır.

Bu araştırmada, Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat illerindeki sığır ve koyunlarda KKKAV enfeksiyonunun seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1.Gereç

4.1.1.Hayvan Materyali

Çalışmada Elazığ (Yazıkonak, Akçakiraz, Sarıçubuk ve Şahinkaya Köyleri), Samsun (Alaçam ilçesine bağlı Doyran ve Karahüseyinli Köyleri), Sivas (Yıldızeli ilçesine bağlı Ortaçakmak ve Sarıyar Köyleri), Tokat (Kabak Boğazı Köyü, Almus ilçesi, Artova ilçesine bağlı Ağmusa ve Taşpınar Köyleri) ve Yozgat'ta (Şefaatlil ilçesine bağlı Konaklı Köyü) halka ait hayvanlar kullanılmıştır (Tablo 1).

Araştırmada her ilden 20 sığır ve 20 koyun olmak üzere toplam 100 sığır ve 100 koyun kullanılmıştır. Çalışmanın materyalini adı geçen illerde genelde üzerlerinde kene ve/veya kene ısırığı (kuyruk altı, perineum, scrotum, meme, prepisyum, kulak içi, boyun altı ve sternum bölgeleri) bulunan ve rastgele seçilen sığır ve koyunlar oluşturmuştur.

Çalışmada değişik ırk ve yaşlardaki saf, melez sığır ve koyunlar (Sığırların 11'ini Montafon, 4'ünü Simental, 2'sini Hoşltayn, 22'sini Yerli, melezlerin ise 45'i Montafon, 9'u Simental, 4'ü Holştayn, 3'ü Jersey olup, koyunların da 42'sini Akkaraman, 16'sını Karayaka, 14'ünü Merinos, 2'sini Morkaraman, 1'ini İvesi, melezleri ise 3'ü Akkaraman, 19'u Kangal-Akkaraman, 1'i Akkaraman-Morkaraman ve 2 adet de Karagül oluşturmuştur. Sığırlar 8 ay-12, koyunlar ise 6 ay-7 yaş aralığındadır) kullanılmıştır.

Tablo 1. Çalışma materyallerinin temin edildiği iller ve köyler

İl	Sığır	Koyun	Toplam
Elazığ			
Akçakiraz Köyü	5	5	10
Sarıçubuk Köyü	5	5	10
Şahinkaya Köyü	5	5	10
Yazıkonak Köyü	5	5	10
Samsun			
Doyran Köyü	-	14	14
Karahüseyinli Köyü	20	6	26
Sivas			
Ortaçakmak Köyü	-	20	20
Sarıyar Köyü	20	-	20
Tokat			
Kabakboğazı Köyü	9	7	16
Almus İlçesi	-	4	4
Artova İlçesi			
Ağmusa Köyü	8	9	17
Taşpınar Köyü	3	-	3
Yozgat			
Konaklı Köyü	20	20	40
Toplam	100	100	200

4.2. Yöntem

4.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Örnekler, 2006 yılı Temmuz-Ağustos ayları ile 2007 yılı Mayıs ayında toplanmıştır. Çalışmaya alınan her hayvanın genel klinik muayenesi yapıldıktan sonra 10 ml'lik plastik vakumlu tüplere (BD vacutanier, UK) vena jugularis'ten kan örneği alınmıştır. Serum örnekleri enzim analizleri için 1,5 ml'lik ependorf tüplerde, serolojik analizler içinse 5 ml'lik plastik kapaklı saklama tüplerinde muhafaza edilmiştir.

4.2.2. Klinik Muayeneler

Araştırmaya alınan tüm hayvanların klinik muayenesinde vücut sıcaklığı (T), kalp frekansı (P), solunum frekansı (R) ve rumen hareketleri (Rh) belirlenmiş, mukoza ve konjunktivanın kontrolü İç Hastalıkları genel muayene yöntemleri şemasına göre gerçekleştirilmiştir (93).

4.2.3. Biyokimyasal Muayeneler

Biyokimyasal muayeneler örnek alımları ile eş zamanlı olarak en kısa sürede Arapgir Devlet Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Prestige 24İ (Tokyo Boeki Medical System, Japan) otoanalizatöründe yapılmıştır.

4.2.3.1. Serum Alanin Aminotransferaz Aktivitesi Tayini

Örneklerde ALT aktivitesi tayini ticari kitle (Cat. no: 4-416, Cormay, Lublin, Poland) yapılmıştır.

4.2.3.2. Serum Aspartat Aminotransferaz Aktivitesi Tayini

Örneklerde AST aktivitesi tayini ticari kitlelerle (Cat. no: 4-414, Cormay, Lublin, Poland) belirlenmiştir.

4.2.3.3. Serum Gama-Glutamil Transpeptidaz Aktivitesi Tayini

Örneklerde Gama-Glutamil Transpeptidaz (GGT) aktivitesi tayini ticari kitle (Cat. no: 4-424, Cormay, Lublin, Poland) gerçekleştirilmiştir.

4.2.3.4. Serum Total Bilirubin Tayini

Örneklerde Total Bilirubin (TBİL) tayini ticari enzim kitiyle (Cat. no: 4-445, Cormay, Lublin, Poland) belirlenmiştir.

4.2.4. Serolojik Muayeneler

Serolojik muayeneler, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Viroloji laboratuvarı şefliği bünyesindeki KKKA laboratuvarında 10.12.2007–18.12.2007 tarihleri arasında Capture IgG ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (29, 45, 160).

4.2.4.1. Capture IgG ELISA’da Kullanılan Malzemeler

Capture IgG ELISA kullanılan malzemeler Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Capture IgG ELISA’da kullanılan malzemeler

No	Malzeme adı	Üretici firma	Ülke adı
1	ELISA 96 kuyucuklu playt	BD Biosciences	US
2	ELISA yıkayıcı	ELx50 Biokit-Bioelisa	US
3	ELISA okuyucu	ELISA System Multiskan Ex-200-240V Typ 355	US
4	ABTS substrat	Kirkegaard & Perry Lab.	US
5	Monoclonal anti-goat/sheep IgG clone Gt-34 peroxidase konjugat purified mouse immunoglobulin	Sigma, A9452	US
6	PBS (Fosfat Buffer Solüsyon)	Sigma	US
7	CCHF pozitif ve negatif antijen	CDC	US
8	Etüv	Nüve İnkubator	Turkey
9	Benmari	Kottermann Typ 3043	Germany
10	Skim Milk Powder	Difco, 4103685	France
11	Tween-20	Merck, 336980	Germany
12	Thimerosal	Sigma	US
13	Triton-X-100	Sigma	US
14	Anti-CCHF hyperimmun mouse ascitic fluid	CDC	US

4.2.4.2.ELISA Solüsyonlarının Hazırlanması

1-%1'lik Thimerosal

Thimerosal bir civa bileşiği olup toksiktir. Bu nedenle dikkatle hazırlanmış ve solunum yolu ile alınmasını önlemek için tartım sırasında maske kullanılmıştır.

—10 gr Thimerosal 1000 ml distile suda çözülerek %1'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

2-Coating buffer (Plak kaplama solüsyonu)

—PBS (Sigma, US)	10 tablet
—Distile su	800 ml
—Thimerosal (T-5125, Sigma, US)	10 ml
—Distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır.	

3-Master plate (Serum diluent)

—PBS (Sigma, US)	10 tablet
—Distile su	800 ml
—Skim milk (4103685, Difco, France)	50gr
—Thimerosal (T-5125, Sigma, US)	10 ml
—2M NaOH, PH'a 7,4 ayarlanmıştır.	
—Triton-X-100 (Sigma, US)	5 ml
—Distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır.	

4-Wash buffer (Yıkama solüsyonu)

—PBS (Sigma, US)	10 tablet
—Distile su	800 ml
—Thimerosal (T-5125, Sigma, US)	10 ml
—Tween-20 (336980, Merck, Germany)	1ml
—Distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır.	

4.2.4.3. Capture IgG ELISA Analiz Prosedürü

1- Plak kaplama solüsyonu, her plak için 10 ml olacak şekilde hazırlanmıştır.

2- Master plate dilüenti 500X örnek sayısını karşılayacak miktarda hazırlanmıştır.

3- Yıkama solüsyonu üç kez yıkama için 300 ml hazırlanmıştır.

4- Her plakta 48 numune test edilmiştir.

5- Her plak yarısı pozitif, yarısı negatif olacak şekilde ikiye ayrılmıştır.

6- Plaklardaki tüm kuyucuklara coating buffer ile 1/1000 oranında dilüe edilmiş anti CCHF HMAF'ten 100 µl ilave edilmiştir.

7- Plakların üzeri parafinle kapatılarak 4°C'de bir gece inkübe edilmiştir.

8- Master plate hazırlanışı: 96'lık mikropklara 192 µl master plate serum dilüenti konularak üzerine 8 µl serum (serum dilüsyonu 1/25) ilave edilmiş ve üzeri kapatılarak 56°C'de 30 dakika inkübe edilerek, 4°C'de saklanmıştır.

9- Plaklar oda ısısına getirilerek, her plak için 5 ml olacak şekilde plak sayısı kadar serum dilüentle 1/20 oranında dilüe edilen pozitif CCHF antijeni

(SPR 410) ve CCHF içermeyen ya da negatif kontrol antijen (E6 cell slury SPR 733) hazırlanmıştır.

10- Pozitif işaretli kuyucuklara (A1-D12'ye kadar) dilüe edilmiş pozitif antijen (SPR 410) ve negatif işaretli kuyucuklara (E1-H12'ye kadar) negatif antijenden (SPR 733) 100'er µl konulmuş ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

11- Plaklar ELISA yıkayıcıda 3 kez yıkanarak ve 100'er µl serum dilüenti tüm plağa ilave edilmiştir.

12- Üzerine serum örneklerinden; pozitif kuyucukların ilk (A-sırasına) ve 5.kuyucuğa (E sırasına) 33 µl 1/100 dilüsyonda ilave edilmiştir. Önce, E sırasından başlayarak E'den H'ye doğru, daha sonrada A'dan D'ye doğru 33 µl alınarak seri dilusyon yapılmış ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

13- Plaklar üç kez ELISA yıkayıcıda yıkandıktan sonra, konjugat 1/6000 oranında dilüe edilmiştir.

14- Her kuyucuğa 100 µl konjugat ilave edilmiş, 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

15- Plaklar üç kez yıkandıktan sonra, ABTS substrat her plak için 5 ml A ve 5 ml B solüsyonu olacak şekilde hesaplanarak hazırlanmıştır.

16- Hazırlanan ABTS substrattan her kuyucuğa 100 µl konulmuş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.

17- Gözlenen renk değişimleri 450 nm dalga boyunda kolorimetrik olarak ELISA okuyucuda okunmuştur.

4.2.4.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Seropozitiflik, plaktaki pozitif antijenlerin ilave edildiği kuyucuklarla negatif antijenlerin ilave edildiği kuyucuklardaki serumların optik dansite (OD) değerleri arasında 100 ve 100'un katları şeklinde, sayısal farklılık olan kuyucuklardaki serum örneklere pozitif kabul edilmiştir.

4.2.5. İstatistikî Analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi paket SPSS for Windows (version, 11,5, Microsoft) programında bağımsız iki örneklere t testi ile yapılmıştır. Grupların aritmetik ortalamaları ve standart hataları ($\bar{X} \pm S_x$) ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir. Serolojik bulgular ise yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

5.BULGULAR

5.1.Klinik ve biyokimyasal bulgular

5.1.1. Çalışmada kullanılan sığırların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri

Çalışmada kullanılan sığırlara ait ferdi klinik ve biyokimyasal değerler

Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan sığırların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri

İl	Klinik bulgular				Biyokimyasal bulgular				
	Elazığ	T C	P dk	R dk	Rh 5dk	AST IU/L	ALT IU/L	GGT IU/L	TBİL mg/dL
1	38,7	72	24	10	59	15	11	0,2	
2	39,0	76	36	9	48	8	9	0,2	
3	38,8	84	28	8	60	22	12	0,2	
4	38,5	84	32	10	52	11	9	0,1	
5	39,5	76	36	11	51	13	10	0,2	
6	38,8	84	32	10	56	13	10	0,2	
7	38,4	80	28	9	54	10	20	0,2	
8	38,4	80	28	10	48	17	15	0,2	
9	38,5	80	32	12	50	15	15	0,0	
10	38,5	72	32	12	57	20	12	0,1	
11	38,3	88	28	10	51	13	14	0,2	
12	38,5	84	36	10	46	13	15	0,1	
13	38,3	80	20	9	45	13	13	0,2	
14	38,5	72	20	8	48	12	11	0,2	
15	38,5	80	20	8	50	15	13	0,1	
16	38,5	84	36	8	50	15	15	0,2	
17	38,5	84	28	10	47	13	11	0,1	
18	38,0	80	24	8	44	12	13	0,2	
19	38,0	84	20	8	43	11	9	0,1	
20	38,8	88	20	8	55	16	11	0,1	
Samsun									
1	38,5	76	20	10	41	26	6	0,2	
2	38,0	76	28	9	43	24	10	0,1	
3	38,0	72	28	8	43	25	7	0,0	
4	38,0	76	20	10	40	23	12	0,0	
5	38,0	80	20	8	40	16	25	0,1	
6	38,5	60	28	8	34	19	28	0,4	
7	38,5	60	28	8	44	22	30	0,1	
8	38,0	76	20	10	46	11	33	0,1	
9	39,0	76	28	8	39	10	32	0,3	
10	38,0	76	28	10	41	11	42	0,2	
11	38,0	88	20	10	42	9	24	0,1	
12	38,0	72	28	10	42	9	24	0,1	
13	39,0	80	20	10	48	8	39	0,1	

Tablo 3'ün devamı

İl	Klinik bulgular				Biyokimyasal bulgular			
	Samsun	T °C	P dk	R dk	Rh 5dk	AST IU/L	ALT IU/L	GGT IU/L
14	38,1	72	24	10	43	11	46	0,2
15	38,0	68	36	10	46	18	31	0,4
16	38,8	88	24	10	42	17	30	0,3
17	38,8	88	32	10	43	10	8	0,3
18	38,2	76	32	8	45	20	12	0,1
19	39,3	72	24	8	43	15	12	0,0
20	38,0	76	36	10	36	20	9	0,0
Sivas								
1	38,0	60	20	10	36	23	14	0,2
2	38,0	80	24	10	32	25	14	0,0
3	38,0	64	24	10	15	14	7	0,1
4	38,5	68	20	8	39	22	8	1,2
5	38,5	68	20	10	33	21	8	0,0
6	38,5	68	20	8	52	23	16	0,2
7	38,0	64	28	8	55	17	16	0,0
8	38,0	80	32	10	43	21	7	0,3
9	38,5	68	28	8	48	21	10	0,0
10	38,5	80	28	10	34	19	15	0,0
11	38,0	72	20	10	43	18	12	0,2
12	38,0	68	28	8	40	20	12	0,2
13	38,5	64	28	10	67	20	7	0,4
14	38,1	68	24	10	35	22	7	0,2
15	38,0	68	28	10	62	23	14	0,0
16	38,4	80	28	10	40	19	10	0,2
17	38,4	80	28	10	39	13	16	0,1
18	38,0	76	24	10	44	21	7	0,1
19	38,4	76	28	10	42	18	15	0,1
20	38,0	72	24	8	84	18	19	0,0
Tokat								
1	38,5	60	20	8	66	21	10	0,2
2	38,3	68	20	10	66	25	12	0,2
3	38,7	60	20	8	93	24	29	0,3
4	38,5	76	24	10	54	21	14	0,3
5	38,3	80	28	9	44	21	10	0,2
6	38,9	80	32	8	65	17	9	0,0
7	38,0	80	28	10	73	29	15	0,1
8	38,7	64	28	10	58	21	17	0,0
9	39,4	84	28	10	48	21	8	0,1
10	39,2	68	20	10	60	24	13	0,1
11	39,4	84	28	10	60	21	13	0,1
12	38,2	68	24	8	61	32	13	0,2
13	39,3	80	28	8	59	29	13	0,2
14	38,5	88	24	10	54	22	16	0,1
15	38,5	84	24	10	43	16	14	0,2
16	38,3	80	24	10	64	40	10	0,1
17	38,3	80	28	8	56	30	13	0,3
18	38,7	80	28	10	51	27	12	0,1
19	39,9	76	28	10	54	26	7	0,2
20	38,5	72	24	10	63	23	12	0,0
Yozgat								
1	38,9	68	28	10	52	37	9	0,2
2	38,0	68	24	9	32	24	8	0,0
3	38,0	80	20	10	44	28	9	0,2

Tablo 3'ün devamı

İl Yozgat	Klinik bulgular				Biyokimyasal bulgular			
	T °C	P dk	R dk	Rh 5dk	AST IU/L	ALT IU/L	GGT IU/L	TBİL mg/dL
4	39,8	76	32	10	31	14	14	0,2
5	39,0	84	20	10	78	25	12	0,4
6	38,5	64	20	9	42	19	11	0,1
7	38,0	68	20	7	69	29	7	0,2
8	38,5	72	20	8	41	28	8	0,0
9	38,0	64	28	8	30	22	7	0,0
10	38,3	60	28	7	45	30	7	0,1
11	38,5	60	24	8	49	26	10	0,0
12	38,4	80	32	8	41	27	16	0,0
13	38,0	64	24	8	65	23	14	0,3
14	38,0	64	20	7	33	35	16	0,3
15	38,5	80	28	9	40	16	13	0,0
16	38,5	60	20	8	28	30	15	0,1
17	38,0	68	24	10	48	35	16	0,1
18	38,6	72	24	9	46	37	14	0,2
19	38,9	80	24	7	47	21	12	0,2
20	38,0	60	20	8	52	26	17	0,0

5.1.2. Çalışmada kullanılan koyunların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri

Çalışmada kullanılan koyunlara ait ferdi klinik ve biyokimyasal değerler

Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmada kullanılan koyunların ferdi klinik ve biyokimyasal değerleri

İl Elazığ	Klinik bulgular				Biyokimyasal bulgular			
	T °C	P dk	R dk	Rh 5dk	AST IU/L	ALT IU/L	GGT IU/L	TBİL mg/dL
1	39,0	84	24	8	74	41	17	0,2
2	39,0	84	36	8	44	43	17	0,1
3	39,3	84	20	9	39	31	17	0,1
4	39,0	88	36	8	54	27	19	0,2
5	39,3	92	20	9	45	35	17	0,3
6	39,1	84	24	8	60	26	18	0,2
7	39,4	84	28	9	54	25	18	0,3
8	39,3	68	24	8	51	31	22	0,2
9	39,5	80	28	7	48	26	19	0,1
10	39,3	76	28	7	59	25	23	0,2
11	39,0	84	20	8	60	33	17	0,1
12	39,2	80	24	8	55	35	21	0,1
13	38,8	96	24	10	75	38	19	0,2
14	39,0	88	24	8	59	28	18	0,3
15	38,8	92	36	10	62	26	20	0,2

Tablo 4'ün devamı

İl	Klinik bulgular				Biyokimyasal bulgular			
	Elazığ	T °C	P dk	R dk	Rh 5dk	AST IU/L	ALT IU/L	GGT IU/L
16	39,0	72	36	10	83	28	19	0,3
17	39,5	84	20	8	49	28	18	0,2
18	39,0	72	36	8	48	40	19	0,3
19	39,5	80	24	8	47	37	18	0,1
20	39,7	80	20	8	45	30	20	0,1
Samsun								
1	39,5	80	24	8	41	29	21	0,0
2	39,0	84	32	8	42	36	25	0,2
3	39,2	80	32	10	38	14	19	0,0
4	39,2	84	28	9	36	20	19	0,3
5	39,8	80	28	8	41	21	27	0,4
6	39,5	84	32	9	41	32	18	0,0
7	39,2	80	32	9	40	27	16	0,0
8	39,1	88	28	8	40	13	15	0,4
9	39,7	80	28	8	35	24	21	0,2
10	39,5	76	24	8	37	30	22	0,1
11	39,5	80	32	8	38	23	20	0,0
12	39,5	72	36	9	40	22	32	0,4
13	39,5	80	32	10	42	9	49	0,4
14	39,0	80	28	7	40	12	52	0,4
15	39,3	80	24	7	45	21	24	0,2
16	39,5	84	24	8	46	18	47	0,4
17	39,0	76	28	7	40	27	19	0,2
18	39,3	80	24	7	40	23	21	0,0
19	39,0	76	28	8	38	31	22	0,2
20	39,0	76	32	8	40	15	21	0,3
Sivas								
1	39,5	80	32	8	30	20	19	0,1
2	39,5	76	32	11	36	14	24	0,1
3	39,2	80	32	10	36	20	28	0,1
4	39,0	72	36	10	30	22	28	0,2
5	39,9	76	28	8	32	19	21	0,0
6	39,1	64	32	10	38	38	24	0,0
7	38,9	76	28	8	47	14	24	0,1
8	39,3	80	32	8	48	21	21	0,1
9	39,3	76	32	8	59	21	21	0,1
10	39,0	72	32	7	44	19	27	0,1
11	38,9	80	24	7	55	19	16	0,0
12	39,0	80	28	8	69	19	22	0,0
13	39,2	68	24	7	36	23	21	0,0
14	39,2	80	24	8	44	30	20	0,0
15	39,2	80	32	8	30	19	22	0,0
16	39,5	76	32	8	30	20	25	0,1
17	38,7	80	28	10	33	20	20	0,0
18	39,8	76	28	8	38	22	22	0,0
19	39,4	84	28	10	42	37	25	0,1
20	38,5	80	28	10	40	23	20	0,1
Tokat								
1	38,9	84	32	8	79	20	45	0,0
2	39,2	68	32	8	68	17	51	0,3
3	39,0	84	28	10	92	21	42	0,0
4	39,0	76	24	10	94	19	32	0,0
5	39,5	76	28	7	95	26	22	0,4

Tablo 4'ün devamı

İl	Klinik bulgular				Biyokimyasal bulgular				
	Tokat	T °C	P dk	R dk	Rh 5dk	AST IU/L	ALT IU/L	GGT IU/L	TBİL mg/dL
6		39,4	72	28	6	85	26	31	0,1
7		39,9	76	32	8	75	23	49	0,2
8		39,2	84	28	9	72	27	30	0,2
9		39,8	80	28	10	62	28	41	0,2
10		39,0	68	32	8	84	19	41	0,1
11		38,6	60	20	7	51	24	49	0,1
12		39,4	84	32	10	64	22	41	0,3
13		39,0	80	24	10	89	21	37	0,4
14		39,0	80	28	8	76	19	29	0,0
15		39,5	80	24	10	64	22	41	0,4
16		38,5	80	28	10	60	24	34	0,3
17		39,0	68	36	10	74	20	21	0,2
18		38,7	72	24	8	64	25	26	0,1
19		39,7	80	20	7	59	17	29	0,0
20		39,2	80	36	10	69	23	33	0,2
Yozgat									
1		38,9	84	32	8	53	15	19	0,2
2		39,2	68	28	8	64	20	31	0,1
3		39,0	80	28	10	54	19	12	0,1
4		39,0	84	24	9	90	33	23	0,2
5		39,0	76	24	7	57	24	23	0,0
6		39,4	72	28	10	69	20	16	0,1
7		39,9	76	20	10	52	21	25	0,1
8		39,2	84	28	8	93	22	17	0,2
9		39,8	80	28	10	55	20	20	0,2
10		39,0	68	32	8	50	22	19	0,3
11		38,6	60	20	10	44	25	28	0,2
12		39,4	84	28	10	38	24	19	0,0
13		39,5	80	20	8	50	20	20	0,1
14		39,0	80	28	10	61	17	25	0,0
15		39,5	80	32	10	28	20	17	0,0
16		38,5	80	28	8	26	25	17	0,0
17		39,0	68	36	7	41	17	25	0,2
18		38,7	84	24	10	52	30	24	0,2
19		39,7	80	24	10	45	32	22	0,1
20		39,2	80	36	6	56	18	20	0,0

5.1.3. Seropozitif ve seronegatif sığırların klinik ve biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri

KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitif ve seronegatif sığırların klinik ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama±standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), minimum-maksimum (min.-maks.) ve p değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitif ve seronegatif sığırların klinik ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama±standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), minimum-maksimum (min.-maks.) ve p değerleri

Parametre	Seropozitif (n=17) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (min.-maks.)	Seronegatif (n=83) $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (min.-maks.)	Referans değerler (3, 93)	p değeri
T (°C)	38,56±0,13 (38,00–39,90)	38,42±0,04 (38,00–39,80)	38,3 ⁽⁵⁾	,211 [*]
P (/dk)	75,53±1,49 (68,00–84,00)	75,27±0,92 (60,00–88,00)	48–84 ⁽³⁾	,555 [*]
R (/dk)	26,35±1,14 (20,00–36,00)	25,69±0,51 (20,00–36,00)	26–50 ⁽³⁾	,594 [*]
Rh (/5dk)	9,53±0,21 (8,00–10,00)	9,11±0,12 (7,00–12,00)	8–12 ⁽⁹³⁾	,150 [*]
AST (IU/L)	9,53±0,21 (8,00–10,00)	48,40±1,23 (28,00–93,00)	45,3–110,2 ⁽³⁾	,302 [*]
ALT (IU/L)	21,00±1,48 (8,00–32,00)	20,01±0,78 (8,00–40,00)	6,9–35,3 ⁽³⁾	,595 [*]
GGT (IU/L)	13,76±1,78 (7,00–39,00)	14,51±0,86 (6,00–46,00)	4,9–25,7 ⁽³⁾	,720 [*]
TBİL (mg/dL)	0,11±0,02 (0,00–0,30)	0,15±0,01 (0,00–0,40)	0,0–0,8 ⁽³⁾	,129 [*]

∴ (p>0,05), *: (p<0,05)

Tablo 5’de görüldüğü gibi; seropozitif ve seronegatif gruplardaki sığırların vücut sıcaklığı, solunum frekansı, kalp frekansı ve rumen hareketi sayılarının ortalama değerleri arasında istatistiksel farklılık (p>0,05) gözlenmemiştir.

Biyokimyasal parametrelerde de, seropozitif ve seronegatif sığırların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinde istatistiksel olarak ($p>0,05$) önemli bir farkın olmadığı belirlenmiştir.

5.1.4. Seropozitif ve seronegatif koyunların klinik ve biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri

KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitif ve seronegatif koyunların klinik ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama±standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), minimum-maksimum (min.-maks.) ve p değerleri Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitif ve seronegatif koyunların klinik ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama±standart hata ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), minimum-maksimum (min.-maks.) ve p değerleri

Parametre	Seropozitif (n=37)	Seronegatif (n=63)	Referans değerler (3, 93)	p değeri
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (min.-maks.)	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (min.-maks.)		
T (°C)	39,14±0,05 (38,50–39,90)	39,26±0,04 (38,50–39,90)	39,1 ⁽³⁾	,074
P (/dk)	78,05±1,22 (60,00–96,00)	79,05±0,69 (60,00–96,00)	70–80 ⁽³⁾	,446
R (/dk)	28,65±0,78 (20,00–36,00)	27,87±0,57 (20,00–36,00)	16–34 ⁽³⁾	,420
Rh (/5dk)	8,59±0,18 (7,00–10,00)	8,46±0,15 (6,00–11,00)	8–12 ⁽⁹³⁾	,576
AST (IU/L)	51,84±2,46 (30,00–92,00)	53,24±2,28 (26,00–95,00)	49,0–123,3 ⁽³⁾	,691
ALT (IU/L)	24,57±1,04 (14,00–38,00)	23,67±0,87 (9,00–43,00)	14,8–43,8 ⁽³⁾	,520
GGT (IU/L)	25,27±1,47 (16,00–51,00)	24,71±1,14 (15,00–52,00)	19,6–44,1 ⁽³⁾	,766
TBİL (mg/dL)	0,13±0,02 (0,00–0,40)	0,16±0,02 (0,00–0,40)	0,0–0,5 ⁽³⁾	,290

∴: ($p>0,05$), *: ($p<0,05$)

Tablo 6 incelendiğinde, seropozitif gruptaki hayvanların vücut sıcaklıkları, kalp frekansı, solunum frekansı ve rumen hareketleri sayılarının ortalama değerleriyle seronegatif gruptakilerin ortalama değerleri arasında istatistiksel farkın olmadığı ($p>0,05$) gözlenmiştir. Biyokimyasal parametrelerde de, seropozitif gruptaki koyunların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinin ortalama değerleri ile seronegatif gruptaki koyunların ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık ($p>0,05$) saptanmamıştır.

5.2. Serolojik bulgular

5.2.1. Çalışmada kullanılan sığırların serolojik bulguları

Sığırların illere göre KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitiflik ve seronegatiflik sayıları ve yüzde oranları Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Sığırların illere göre KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitiflik ve seronegatiflik sayıları ve yüzde oranları (%), (n=20).

İl	Örnek sayısı	Seropozitif (n=17)		Seronegatif (n=83)	
		Pozitif örnek sayısı	%	Negatif örnek sayısı	%
Elazığ	20	1	5	19	95
Samsun	20	2	10	18	90
Sivas	20	6	30	14	70
Tokat	20	8	40	12	60
Yozgat	20	0	0	20	100
Toplam	100	17	17	83	83

Çalışmada kullanılan 100 sığırın 17'sinin seropozitif (%17) 83'ünün seronegatif (%83) olduğu tespit edilmiştir. Tokat'ta 20 sığırın 8'i (%40), Sivas'ta 20 sığırın 6'sı (%30), Samsun'da 20 sığırın 2'si (%10), Elazığ'da 20 sığırın 1'i (%5) seropozitif bulunmasına karşın Yozgat ilinde 20 sığırın seronegatif (%0) olduğu belirlenmiştir (Tablo 7).

5.2.2. Çalışmada kullanılan koyunların serolojik bulguları

Koyunların illere göre KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitiflik ve seronegatiflik sayıları ve yüzde oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Koyunların illere göre KKKAV enfeksiyonu yönünden seropozitiflik ve seronegatiflik sayıları ve yüzde oranları (%), (n=20).

İl	Örnek sayısı	Seropozitif (n=37)		Seronegatif (n=63)	
		Pozitif örnek sayısı	%	Negatif örnek sayısı	%
Elazığ	20	10	50	10	50
Samsun	20	4	20	16	80
Sivas	20	12	60	8	40
Tokat	20	9	45	11	55
Yozgat	20	2	10	18	90
Toplam	100	37	37	63	63

Çalışmada kullanılan 100 koyundan 37'sinin seropozitif (%37), 63'ünde seronegatif (%63) olduğu tespit edilmiştir. Sivas'ta 20 koyunun 12'sinin (%60), Elazığ'da 20 koyunun 10'unun (%50), Tokat'ta 20 koyunun 9'unun (%45), Samsun'da 20 koyunun 4'ünün (%20) ve Yozgat'ta 20 koyunun 2'sinin (%10) seropozitif olduğu gözlenmiştir (Tablo 8).

6.TARTIŞMA

KKKA'nın ülkemizdeki yaygınlığı, zoonoz oluşu, hayvanların hastalığı bulaştırmada rezervuar olması, kenelerin virüsün taşınmasında ana vektör olarak rol oynaması, hastalığın ülkemiz için önemini artırmaktadır. Ülkemizde evcil çiftlik hayvanlarına yönelik hastalıkla ilgili yeterli araştırmanın yapılmamış olması, hastalığın ilkbahar ve yaz aylarında gözlenmesi, insanlarda sporadik veya epidemiler halinde ölümlere neden olması konuya ilgiyi artırmaktadır.

Türkiye'ye diğer ülkelerden kontrolsüz ve kaçak hayvan girişinin olması, kene popülasyonundaki artış ve ülkemizin keneleri taşıyabilen göçmen kuşların geçiş yollarında olması yanında, hastalığın ülkemizde epidemilere yol açması konuya ayrı bir önem kazandırmaktadır.

Çalışmada; Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat illerindeki sığır ve koyunlarda KKKAV enfeksiyonunun seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

Ülkemizde hastalık, insanlarda ilk kez 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında, Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi'nin güney kısımlarını kapsayan geniş bir coğrafi alanda epidemiyeye neden olmuş ve 2003 yılında da KKKA hastalığı olduğu belirlenmiştir (27, 84, 126).

KKKA insanlarda yüksek mortaliteyle seyreden (65), *Hyalomma* cinsine ait kenelerin ısırması ya da viremik dönemde olan evcil hayvanların veya insanların kan, enfekte doku ve vücut sekresyonları ile temas sonucu bulaşan viral zoonoz bir hastalıktır (65, 90, 175).

Hyalomma cinsine ait kene türleri hastalığın temel vektörleri olmakla beraber *D. marginatus*, *R. rossicus*, *A. variegatum*'unda virüsün vektörü olduğu bildirilmiştir (90, 175).

Ülkemizde KKKAV'ı taşıyan kene türlerinin belirlenmesine yönelik moleküler çalışmalarda yapılmış olup, Tonbak ve ark. (165) tarafından hastalığın belirlendiği odaklardan toplanan 1015 keneden 69 kene havuzu oluşturulmuş ve RT-PZR yöntemiyle toplam dört kene havuzunda virüsün genomunu saptanmış ve *H. marginatum marginatum* ve *R. bursa* kene türlerinin yaygın olarak virüsü taşıdığı tespit edilmiştir.

Bir başka çalışmada, Tokat'da kırsal köylerden toplanan 890 keneden 90 kene havuzu oluşturulmuş, iki *H. marginatum marginatum* ve bir *H. detritum* kene havuzunda virüsün RNA'sı saptanmıştır (92).

2006 yılında Türkiye'de çok sayıda evcil hayvandan toplanan kenelerden 377 kene havuzu oluşturulmuş ve 21'inde KKKAV tespit edilmiştir. Bu çalışmada ilginç olan bulgu ülkenin hiç KKKA olgusu bildirilmeyen batı kentlerinde bulunan kene türlerinde de virüsün tespit edilmiş olmasıdır. Bu bulgu ülkenin batısına ve balkan ülkelerine doğru virüsün yayılabileceğini akla getirmektedir (183).

Ülkemizde sığır ve koyunlarda KKKAV enfeksiyonunun seroprevalansı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Sığırlarda farklı yöntemlerle yapılan serolojik araştırmalarda, Irak'ta (157) CFT ile 411 sığırın %29,3'ünde, İran'da (136) AGDPT, HI ve N yöntemleri ile 130 sığırın %18'inde, Suudi Arabistan'da (85) RPHI testi ile 182 sığırın %0,6'sında, Güney Afrika'da (155) RPHI yöntemi ile 8667 sığırın %28'sinde,

Zimbabve'de 763 sığırın %45'inde, Umman'da (179) ELISA ile 29 sığırın %3'ünde, Moritanya'da (140) IFAT ile 25 sığır serumunun %32'sinde ve Nijerya'da (170) AGDPT ile 1164 sığır serumunun %27,5'inde, antikor belirlenmiştir.

Ülkemizde Tokat bölgesinde yapılan araştırmada ELISA ile 400 sığır serumunun %79'unda antikor saptanmıştır (183).

Çalışmada sığır ve koyun serumlarında Capture IgG ELISA yöntemi kullanılarak antikor belirlenmiştir.

Araştırmada, Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat illerinden toplanan 100 sığır serumunun %17'sinde seropozitiflik belirlenmiştir. İllere göre, Elazığ'da 20 sığırın %5'inde, Samsun'da 20 sığırın %10'unda, Sivas'da 20 sığırın %30'unda, Tokat'ta 20 sığırın %40'ında seropozitiflik saptanmasına karşın Yozgat'ta 20 sığırın hiç birinde (%0) seropozitiflik belirlenmemiştir.

Elde edilen bulgular, İran'da (136), (%18) belirlenen seroprevalansa yakın bir oranda iken, Irak (157) (%29,3), Güney Afrika (155) (%28), Zimbabve (%45), Moritanya (140) (%32), Nijerya'da (170) (%27,5) belirlenen değerlerden daha düşük, Suudi Arabistan (85), (%0,6) ve Umman'dan (179) (%3) daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde ise, Tokat bölgesinde sığırlarda %79 oranında antikor belirlenmiştir (183).

Koyunlarda değişik yöntemlerle yapılan serolojik çalışmalarda; Irak'ta (157) CFT ile 769 koyunun %57,6'sında, İran'da (136) AGDPT, HI, N yöntemleri ile 728 koyunun %38'inde, Senegal'in (107) dokuz farklı bölgesinde 66 koyun sürüsünden elde edilen 942 koyun serumunun %10,4'ünde, İran'ın Hamadan ve Bahar bölgelerinde (160) ELISA yöntemi ile 54 koyunun %27,8'inde, İran'ın

kuzeydoğusunda (29) ELISA ile 298 koyunun %77,5'inde ve 150 keçinin %46'sında, 2000–2002 yılları arasında İran'da (71) ELSA yöntemi ile 607 koyun serumunun %32,9'unda ve 356 keçi serumunun %12,6'sında, Suudi Arabistan'da (85) RPHI testi ile 2162 koyunun %4,1'inde, Umman Sultanat'ta (179) ELISA ile 126 koyunun %23'ünde, İran'ın İsfahan bölgesinde (14) ELISA ile yerleşik 372 koyunun %76,9'unda, ithal edilen 372 koyunun %57,8'inde ve Çin'in Xinjiang bölgesinin Bachu yöresinde (188) CFT ile 125 koyunun %30'unda antikor saptanmıştır.

Türkiye'de koyunlarda KKKAV enfeksiyonunun seroprevalansı ile ilgili bilgi bulunamamıştır.

Çalışmada, Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat illerinden toplanan 100 koyun serumunun %37'sinde seropozitiflik belirlenmiştir. İllere göre, Elazığ'da 20 koyunun %50'sinde, Samsun'da 20 koyunun %20'sinde, Sivas'ta 20 koyunun %60'ında, Tokat'ta 20 koyunun %45'inde ve Yozgat'ta 20 koyunun %10'unda seropozitiflik saptanmıştır.

Elde edilen bulgular, diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, İran'daki (136) (%38) seroprevalansa yakın iken, Irak (157) (%57,6), İran'ın İsfahan bölgesi (14) (%57,8–76,9) ve Kuzey doğu bölgesinden (29) (%77,5) düşük, Suudi Arabistan (85) (%4,1), Umman (179) (%23), İran (71) (%32,9), Senegal (107) (%10,4) ve Çin'in Xinjiang bölgesinin Bachu yöresindeki (188) (%30) yüksek bulunmuştur.

Çalışmada seropozitif ve seronegatif sığır gruplarının klinik parametrelerinin ortalama değerlerinin fizyolojik sınırlar içinde olduğu ve referans değerlerle uyumlu oldukları görülmüştür (3, 26, 93).

Araştırmada seropozitif sığırların vücut sıcaklıkları, solunum ve kalp frekansları ve rumen hareketi sayılarının ortalama değerleri ile seronegatif gruptakilerin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak farkın önemsiz ($p>0,05$) olduğu belirlenmiştir.

Araştırmada seropozitif ve seronegatif koyun gruplarının klinik parametrelerinin ortalama değerlerinin fizyolojik sınırlar içinde olduğu ve referans değerlerle uyumlu bulunmuştur (3, 26, 93).

Çalışmada seropozitif koyunların vücut sıcaklıkları, solunum ve kalp frekansları ve rumen hareketi sayılarının ortalama değerleri ile seronegatif gruptakilerin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak farkın önemsiz ($p>0,05$) olduğu gözlenmiştir.

Koyunlarda yapılan deneysel bir çalışmada, 17 koyun virüsle enfekte edilmiş koyunların vücut sıcaklıklarında 1°C ye varan bir artış belirlenmiş ve 5 gün süreyle devam etmiştir (82). Araştırmada seropozitif koyunların vücut sıcaklıklarında bir artış tespit edilmemiştir. Bu durum, etkenin farklı zamanlarda alınmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür.

KKKA hastalığı evcil ve yabani hayvanlarda subklinik seyir izlediğinden hastalık hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır (65, 173).

Biyokimyasal parametrelerden, AST hücre sitoplazması ile mitokondriasında lokalize olmaktadır. Organ spesifik olmamakla birlikte, hepatositlerde, miyokartda, iskelet kaslarında, böbrek dokusunda, plasentada ve eritrositlerde bulunmaktadır. At ve sığırlarda AST'nin dolaşımdaki yarı ömrü nisbeten uzun ve kas nekrozlarında veya karaciğer hasarını takiben yükselme ve aktivitesi de 7–10 gün sürebilmektedir (168).

At ve sığırlarda, AST'nin hastalık gelişimi sırasında doku spesifik enzimlerle karşılaştırılmasının daha faydalı olduğu belirtilmektedir. (117, 162, 168).

Sevindik (146) AST aktivitesini Holştayn ırkında 59.93 ± 6.03 IU/L, Yerli karada 66.45 ± 8.42 IU/L olduğunu belirtmiştir. Blood ve ark. (26) 60–150 IU/L, Aiello (3) 45–110 IU/L, Turgut (168) 78–132 IU/L olarak açıklamışlardır.

Aydın (16), AST aktivitesini kış aylarında sağlıklı sığır serumunda 89,96 IU/L, hastalıklı sığır serumunda 118,72 IU/L düzeyinde tespit etmiştir.

ALT, sitoplazmada bulunmaktadır. Serumdaki aktivitesi karaciğer hücre membranının parçalanmasında yükselmektedir. Sığır, koyun, keçi ve atların, doku ALT aktiviteleri daha düşüktür ve bundan dolayı karaciğer hastalıklarının tanısında ALT'den çok AST kullanılmaktadır (162, 168).

Sevindik (146) sağlıklı serumda ALT aktivitesini Holştayn ırkı ineklerde $19,07 \pm 2,20$ IU/L, Yerli kara ırkı sığırlarda 23.35 ± 3.31 IU/L olarak, Aiello (3) 6,9–35,3 IU/L, Turgut (168) 14–38 IU/L olarak belirtmişlerdir.

Aydın (16) kış aylarında ALT aktivitesini sağlıklı sığır serumlarında 30.37 ± 5 IU/L, *F. Hepatica* ile enfekte sığır serumlarında 32.20 IU/L, olduğunu bildirmiştir.

Plazma GGT aktivitesinde artışın en büyük nedeni, karaciğer hastalıkları ve biliar obstruksiyondur. Sığır, koyun, keçi ve atlarda karaciğer GGT aktivitesi kedi ve köpeklerden daha yüksektir. Ancak tüm türlerde kolestazis ve safra kanalı proliferasyonun duyarlı ve hassas bir göstergesidir (162, 168).

Bilirubin sarı renkli bir pigment olup, hemoglobin ve hem grupları içeren diğer maddelerden enzimatik yolla üretilen ve karaciğer tarafından metabolize

edilen organik bir anyondur (23). TBİL konsantrasyonundaki artış, eritrosit yıkımına bağlı olabildiği gibi primer hepatobilier hastalıklarda veya ekstrahepatik obstruksiyonlarda meydana gelmektedir (23, 117).

Araştırmada seropozitif ve seronegatif gruptaki sığırların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinin ortalama değerlerinin referans değerlerle uyumlu olduğu gözlenmiştir (Tablo 5), (3).

Örneklerdeki sapmaların, örneklerin taşınması ve iller arası mesafelerin ilgili laboratuara olan uzaklığı, bölge, iklim, çevre ısıssı gibi çevresel şartlara bağlı olabileceği ve enzim değerlerinin hayvanların ırk, cins, yaş, beslenme şartları, laktasyon veya kuru dönemde oluşları, örnek alımlarının zamani, saklanma koşulları ve tayin metodu gibi durumlardan etkilenebileceği bildirilmektedir (7). Çalışmada, örneklerde belirlenen sapmaların anılan nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada seropozitif gruptaki sığırların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinin ortalama değerleri ile seronegatif gruptaki sığırların ortalama değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz ($p>0,05$) olduğu belirlenmiştir (Tablo 5). Bu değerler, KKKAV'ın sığırlarda karaciğer hücrelerinde, safra kanallarında ve safra kesesinde hasara neden olmadığını ve klinik tablo oluşturmadığını düşündürmektedir.

Araştırmada seropozitif ve seronegatif gruptaki koyunların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinin ortalama değerleri referans değerlerle uyum göstermiştir (Tablo 6), (3).

Çalışmada seropozitif gruptaki koyunların serum ALT, AST, GGT ve TBİL düzeylerinin ortalama değerleri ile seronegatif gruptaki koyunların ortalama değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli ($p>0,05$) olmadığı gözlenmiştir (Tablo 6).

Gonzalez ve ark. (82) deneysel olarak KKKAV ile enfekte ettikleri koyunların serum AST düzeylerinde orta derecede bir artış (210 IU/L) tespit etmiştir. Bu durumun karaciğer harabiyetinden kaynaklanmadığını ve AST'nin lokalize olduğu başka doku ve hücrelerdeki hasara bağlı olabileceğini ve bu konuda yeni araştırmaların yapılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır.

Araştırmada seropozitif ve seronegatif gruptaki koyunların serum AST ($51,84\pm 2,46$ – $53,24\pm 2,28$) ve ALT ($24,57\pm 1,04$ – $23,67\pm 0,87$) düzeyleri normal aralıkta belirlenmiştir. Bu değerler, KKKAV'ın koyunlarda karaciğerde harabiyete neden olmadığını ve klinik tablo oluşturmadığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak; bu çalışmada KKKAV enfeksiyonunun sığırlarda seroprevalansının %17, koyunlarda ise %37 olduğu belirlenmiştir.

Aynı zamanda zoonotik potansiyeli olan enfeksiyonun halk sağlığı açısından önemli olduğu dikkate alınmalıdır.

Ayrıca ülkemizde evcil çiftlik hayvanlarının KKKAV enfeksiyonunun epidemiyolojisinde ve bulaşmasındaki rollerinin araştırılması ile ilgili geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekliliği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Ahmed AA, McFalls JM, Hoffman C, Filone CM, Stewart SM, Paragas J, Khodjaev S, Shermukhamedova D, Schmaljohn CS, Doms RW and Bertolotti-Ciarlet A.(2005). Presence of broadly reactive and group-specific neutralizing epitopes on newly described isolates of Crimean Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* 86: 3327–3336.
2. Ahtar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, Bolouch AB and Bashir K.(2003). Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg.* 69 (3): 284–287.
3. Aiello S.(1998). *The Merck Veterinary Manual.* Eight Edition. Merck & CO INC. Withhouse Station, NJ, USA.
4. Akgündüz S, Ergönül O, Kocaman I, Vatansver Z, Korten V.(2005). Changes in temperature and the Crimean Congo Hemorrhagic Fever outbreak in Turkey. 15th. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2–5, Copenhagen. *Clin Microbiol Infect.* 11 (S2): 360.
5. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koochpayeh HR, Sharifi-Mood B, Naderi M, Metanat M, Izadi M.(2006). Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J Infect.* 52 (5): 378–382.
6. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi N, Khan AJ, Mirza S, McCormick J and Fisher-Hoch S.(1998). Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med and Int Health.* 3 (11): 878–882.
7. Altıntaş A, Fidancı UR.(1993). Evcil Hayvanlarda ve İnsanda Kanın Biyokimyasal Normal Değerleri. *AÜ Vet Fak Derg.* 40 (2): 173–186.
8. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, Tantawi H, Al-Moslih M, Al-Janabi N, Mahmud MI, Al-Bana A, Habib H, Al-Munthri H, Al-Janabi S, AL-Jawahry K, Yonan M, Hassan F, Simpson DI. (1980).Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq. *Bull World Health Organ.* 59 (1): 85–90.
9. Andersson I.(2008). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Interferon-induced antiviral mechanics and evasion strategies. PhD Thesis, Stockholm. Sweden.
10. Anon.(2008). Surveillance and control of Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreaks worldwide. Erişim: (http://www.mzcp-zoonoses.gr/news_turkey.htm) Erişim tarihi:15.07.2008
11. Anon.(2008). 1998-Crimean-Congo haemorrhagic fever in Afghanistan. Erişim: (http://www.who.int/csr/don/1998_05_08a/en/index.html) Erişim tarihi: 15.07.2008.

12. Antoniadis A, Casals J.(1982). Serological evidence of human infection with Congo-Crimean hemorrhagic fever virus in Greece. *Am J Trop Med Hyg.* 31 (5): 1066–1067.
13. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S and Shoja MM.(2006). Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 21(8): 2304–2307.
14. Ataei B, Touluei HR, Chinikar S, Darwishi M, Jalali N, İzadi M, Eilami, Mirkhani M, Mardani M.(2006). Seroepidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the local and imported sheep in Isfahan province, Iran, 2002. *Iran J Clin Infect Dis.* 1(1): 19–23.
15. Avsic-Zupanc T.(2007). Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the Balkans. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 75–88.
16. Aydın H.(1993). Ankara Bölgesi Sığır ve Koyunlarında Serum GOT, GPT ve ALP aktiviteleri üzerine çalışmalar, Doktora Tezi, İstanbul.
17. Aydın L, Bakırcı S.(2007). Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res.* 101 (Suppl 2): S163–166.
18. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Taşyaran MA, Vahaboğlu H.(2005). Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.* 54: 385–389.
19. Barker SC, Murrell A.(2004). Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitol.* 129, (Suppl): S15–36.
20. Baykam N, Ergönül Ö, Çelikbaş A, Eren S and Dokuzoğuz.(2006). Analysis of risk-factors patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.* 12: 551–554.
21. Begum F, Wisseman CL, Casals J, (1970). Tick-borne viruses of West Pakistan. IV. Viruses similar to or identical with, Crimean hemorrhagic fever(Congo-Semunya), wad Madani and Pak Argas 461 isolated from ticks of the Changa Manga Forest, Lahore District and of Hunza Gilgit Agency, W.Pakistan. *Am J Epidemiol.* 92: 197–202.
22. Berezein VV, Chumakov MP, Reshetnikov IA, Zgurkasya GN.(1971). Study of the role birds in the ecology of Crimean hemorrhagic fever virus. *Mater 6 Simp Izuch Virus Ekol. Svyazan Ptits.* 94–95. (in English, NAMRU3-T721).”Alınmıştır” Nalça A, Whitehouse CA.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:155–165.

23. Bilal T.(2004). Veteriner Hekimlikte Laboratuvar Tam. İstanbul Üniversitesi Basımevi. İstanbul.
24. Bino S, Papa A, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A.(2006). Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol.* 36 (4): 272–276.
25. Bishop DHL.(1990). *Bunyaviridae and Their Replication*. In Fields BN, Knipe DM (Eds). *Fields Virology*, Vol,1. Second edition. Raven Press. New York. pp: 1155–1195.
26. Blood DC, Radostits OM.(1989). *Veterinary Medicine, A Text Book of the Diseases of Cattle, Sheep, Goat, Pig, Horses*. Bailliere Tindall. London. pp: 1463–1464.
27. Bodur H.(2007) Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS Yönetimi.5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. 509–520.
28. Bodur H.(2008). Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Tedavide Ribavirin Etkili mi?2.EKMUD Kongresi Ankara. 143–146.
29. Bokaie S, Mostafavi E, Haghdoost AA, Keyvanfar H, Gooya MM, Meshkat M, Davari A, Chinikar S.(2008). Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Northeast of Iran. *J Anim and Vet Adv.* 7 (3): 343–350.
30. Bolat Y, Doymaz MZ.(1998). *Bunyaviridae*. Veteriner Viroloji. Fırat Üniversitesi Basımevi. Elazığ.
31. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Ksiazek T, Johnson KM, Meyerhoff A, O'Toole T, Ascher MS, Bartlett J, Breman JG, Eitzen EM, Hamburg M, Henderson A, Johnson RT, Kwik G, Layton M, Lillibridge S, Nabel GJ, Osterholm MT, Perl TM, Russel P, Tonat K. (2002). Hemorrhagic Fever viruses as Biological Weapons Medical and Public Health Management. *JAMA.* 287 (18): 2391–2405.
32. Bray M, Huggins J.(1998). Antiviral therapy of haemorrhagic fevers and arbovirus infections. *Antiviral Therapy.* 3: 53–79.
33. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. (1980). Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg.* 29 (5): 941–947.
34. Burt FJ, Swanepoel R and Braack L.(1993). Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiol Infect.* 111: 547–557.
35. Burt FJ and Swanepoel R.(2005). Molecular epidemiology of African and Asian Crimean-Congo haemorrhagic fever isolates. *Epidemiol Infect.* 133: 659–666.
36. Butenko AM, Karganova GG.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Russia and other Countries of the Former Soviet Union. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 99–114.

37. Capua I.(1998). Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: a public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathol.* 27: 117–120.
38. Casals J, (1969). Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 131: 233–236.
39. Causey OR, Kemp GE, Madbouly MH, and David-West TS.(1970). Congo virus from Domestic Livestock African Hedhog and Artropods in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg.* 19 (5): 846–850.
40. Chamberlain J, Cook N, Lloyd G, Mioulet V, Tolley H and Hewson R.(2005). Co-evolutionary patterns of variation in small and large RNA segments of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* 86: 3337–3341.
41. Chapman LE, Wilson ML, Hall DB, Leguenno B, Dykstra EA, Ba K and Fisher-Hoch S.(1991). Risk Factors for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Rural Northern Senegal. *J Infect Dis.* 164: 686–692.
42. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, Gould EA, Gritsun TS, Heinz FX, Labuda M, Lashkevich VA, Loktev V, Lundkvist A, Lvov DV, Mandl CW, Niedrig M, Papa A, Petrov VS, Plyusnin A, Randolph S, Suss J, Zlobin VI, de Lamballerie X.(2004). Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 10 (12): 1040–1055.
43. Cheikh DO, Nabeth P, Lo B, Faye O, Vall IO, Niang M, Wague B, Diop D, Diallo M, Diallo B, Diop OM, Simon F. (2004). Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis.* 10 (12): 2143–2149.
44. Chen JP, Cosgriff TM.(2000). Hemorrhagic fever virus–induced changes in hemostasis and vasculer biology. *Blood Coagulation and Fibrinol.* 11 (5): 461–483.
45. Chinikar S, Mazahri V, Mirahmadi R, Nabeth P, Saron MF, Salehi P, Hosseini N, Bouloy M, Mirazimi A, Lundkvist A, Nilsson M, Tavana AM.(2005). A serological survey in suspected human patients of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran by determination of IgM-specific ELISA method during 2000–2004. *Arch Iran Med.* 8 (1): 52–55.
46. Chinikar S. (2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Infection Iran. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 89–98.
47. Christova I, Papa A, Papadimitriou E, Antoniadis A.(2004). Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis.* 10 (8): 1465–1467.
48. Chumakov MP, Ismailova ST, Rubin SG, Smirnova SE, Zgurskaya GN, Khankishiev A, Berzein VV, Solovei AE.(1970). Detection of Crimean hemorrhagic fever foci in Azerbaijan SSR from results from serological investigations of domestic animals. *Tr Inst Polio Virusn Enstsefalitov Akad Med Nauk SSR.* 18: 120–122. (in English NAMRU3-T941).”Alınmıştır” Nalça A, Whitehouse CA.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA

- (Eds). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 155–165.
49. Clerx JPM, Casals J and Bishop DHL.(1981). Structurel Characteristics of Nairoviruses (Genus *Nairovirus*, Bunyaviridae). J Gen Virol. 55: 165–178.
 50. Cornel AJ, Shepherd AJ, Swanepoel R, Mathee O.(1989). Experimental studies on the replication and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in some African tick species. Am J Trop Med Hyg. 40 (3): 326–331.
 51. Cornet JP, Zeller HG Camicas JL.(1994). Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. Am J Trop Med Hyg. 50 (6): 676–681.
 52. Celikbaş A, Ergönül O, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Polat-Düzgün A.(2005). Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. J Infect. 50 (4): 363–365.
 53. Çelikbaş A, Ergönül Ö, Baykam N, Eren S, Esener H, Dokuzoğuz B.(2005). Analysis of the mortality among the patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus infection.15th. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2–5, Copenhagen. Clin Microbiol Infect. 11 (S2): 19.
 54. Darwish MA, Imam IZ, Omar FM, Hoogstraal H. (1978). Results of a preliminary seroepidemiological survey for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Egypt. Acta Virol. 22 (1): 77.
 55. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG and Nichol ST.(2006). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Genomics and Global Diversity. J Virol. 80 (17): 8834–8842.
 56. Dickson DL, Turell MJ.(1992). Replication and tissue tropisms of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in experimentally infected adult *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). J Med Entomol. 5: 767–773.
 57. Diop A, Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL.(1997). Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks (*Acari: Ixodidae*) and ruminants: field observations of an epizootic in Bandia, Senegal (1989–1992). J Med Entomol. 34 (5): 511–516.
 58. Dokuzoğuz B, Ergönül Ö, Zeller H, Çelikbaş A.(2007). The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. Int J Infect Dis. 11: 48–51.
 59. Donets MA, Rezapkin GV, Ivanov AP, Tkachenko EA. (1982). Immunosorbent assays for diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Am J Trop Med Hyg. 31(1): 156–162.
 60. Duh D, Saksida, Petrovec M, Dedushaj I, Avsic-Zupanc T.(2006). 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. 133: 175–179.

61. Dunster L, Dunster M, Ofula V, Beti D, Kazooba-Voskamp F, Burt F, Swanepoel R, DeCock KM. (2002). First documentation of human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kenya. *Emerg Infect Dis.* 8 (9): 1005–1006.
62. Elaldi N, Bodur H, Celikbas A, Ozkurt Z, Lelebicioglu H, Bakir M, Aydin K, Yilmaz N, Dokmetas I, Cevik MA, Dokuzoguz B, Tasyaran MA, Ozturk R, Vahaboglu H, Engin A.(2007). Comparison of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo hemorrhagic fever: a historical cohort study in Turkey. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) and 25th International Congress of Chemotherapy (ICC) Munich, Germany, 31 March–3 April 2007. Congress Book: 58, Oral presentation no: O247
63. El-Azazy OM, Scrimgeour EM.(1997). Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 91(3): 275–278.
64. Elliot RM.(1990). Molecular biology of the Bunyaviridae. *J Gen Virol.* 71: 501–522.
65. Ergönül Ö.(2006). Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 6.203–214.
66. Ergönül Ö.(2008).Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 78: 125–131.
67. Esen B, Gozalan A, Fitzner J, Tapar FS, Ozkan AP, Georges-Courbot MC, Uzun R, Gümüşlü F, Akın L, Zeller H.(2007). Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand J Infect Dis.* 39: 332–336.
68. Esener H, Ergönül Ö, Çelikbas A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N.(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 (2): 284–287.
69. Estrada-Peña A. (2001).Forecasting habitat suitability for ticks and prevention of tick-borne diseases. *Vet Parasitol.* 98 (1–3): 111–132.
70. Estrada-Peña A, Zatansever 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 Zoonotic Dis.*7 (4): 667–678.
71. Fayaz A, Chinikar S, Mirahmadi R, Mazaheri V, Mathiot C, Saron MF.(2002). The spesific serological investigation of suspected humans and domestic animals for Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran using ELISA tecniques. *Iran J Hakim.* 4 (4): 294–300.
72. Faye O, Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP and Wilson ML.(1992). Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res. Virol.* 143: 23–28.
73. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J.(1985). Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. *Acta Virol.* 29 (4): 324–328.

74. Fisgin NT, Fisgin T, Tanyel E, Doğancı L, Tülek N, Güler N and Duru F.(2008). Crimean-Congo hemorrhagic fever. Five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* 83 (1): 73–76
75. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. (1995). Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet.* 346 (8973): 472–475.
76. Flick R.(2007). Molecular Biology of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 35–44.
77. Gear JH, Thomson PD, Hopp M, Andronikou S, Chon RJ, Ledger J, Berkowitz E.(1982). Congo-Crimean haemorrhagic fever in South Africa. Report of a fatal case in the Transwall. *S Afr Med J.* 62: 576–580.
78. Geisbert TW, Jahrling PB.(2004). Exotic emerging viral diseases: Progress and challenges. *Nature Med Suppl.* 10 (12): 110–121.
79. Gill DE, Shepherd AJ, Swanepoel R.(1988). Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and reversed passive hemagglutination for detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antigen. *J Clin Microbiol.* 26 (2): 347–353.
80. Gligic A, Stojanovic R, Obradovic M, Boskovic R.(1980). Serological examination of Crimean-Congo hemorrhagic fever infections of domestic animals in natural foci. *Zbl Bakt. Suppl* 9: 263–266. “Alınmıştır”. Avsıc-Zupanc T.(2007). Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the Balkans. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 75–88.
81. Gonzalez JP, Cornet JP, Wilson ML, Camicas JL. (1991). Crimean-Congo haemorrhagic fever virus replication in adult *Hyalomma truncatum* and *Amblyomma variegatum* ticks. *Res Virol.* 142 (6): 483–488.
82. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Wilson ML.(1998). Biological and clinical responses of west African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res Virol.* 149 (6): 445–455.
83. 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 (4): 576–580.
84. Gözalan A, Akin L, Rolain JM, Tapar FŞ, Öncül Ö, Yoshikura H, Zeller H, Raoult D, Esen B.(2004). Epidemiological Evaluation of a Possible Outbreak in and Nearby Tokat Province. *Mikrobiyol Bul.* 38: 33–44.
85. Hassanein KM, El-Azazy OM, Yousef HM.(1997). Detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus antibodies in humans and imported livestock in Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 91 (5): 536–537.

86. Henderson BE, Casals J, Hoogstraal H, Johnson KM, Shelokov A.(1970). A review of Soviet viral hemorrhagic fevers,1969. *JAMA*. 122: 437–453.
87. Hensly LE, Geisbert TW, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, Scott DP, Kagan E, Jahrling PB, Davis KJ.(2003). Pathogenesis of Ebola Hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol*. 163: 2347–2370.
88. Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V, Lloyd G, Jamil B, Hasan R, Gmyl A, Gmyl L, Smirnova SE, Lukashov A, Karganova G, Clegg C.(2004). Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA from a collection of viruses world wide. *Virus Research*. 102: 185–189.
89. Hewson R, Gmyl A, Gmyl L, Smirnova SE, Karganova G, Jamil B, Hasan R, Chamberlain J and Clegg C.(2004). Evidence of segments reassortment in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *J Gen Virol*. 85: 3059–3070.
90. Hoogstraal H.(1979). The Epidemiology of Tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol*. 15 (4): 307–417.
91. Horváth LB. (1976). Precipitating antibodies to Crimean haemorrhagic fever virus in human sera collected in Hungary. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*. 23 (4): 331–335.
92. Hottel H, Whitehouse CA, Vatanserver Z, Deniz A, Ergonul O, Paragas J, Garrison A, Konding JP, Wasieloski LP.(2006). First Molecular Detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks From Turkey. In: American Society of Tropical Medicine and Hygiene 55th Annual Meeting Atlanta, GA, USA.
93. İmren HY.(1994). Veteriner İç Hastalıklarına Giriş. Medisan Yayınevi. Ankara.
94. Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, Burton, Hewson R, Clegg C.(2005). Crimean-Congo hemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 99: 577–584.
95. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. (1985). A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J*. 68 (10): 722–728.
96. Karaer Z.(2006). Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ve Keneler. *Vet Hek Der Derg*. 77 (2): 12–19.
97. Karaer Z.(2008). Kırım-Kongo'da Çözüme Giderken Bilinmesi ve Yapılması Gerekenler. *Türk Vet Hek Bir Derg*. 8 (1–2): 67–69.
98. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, Akdogan E, Eren N, Koksall 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(8): 1379–1384.
99. Kaya O, Akçam ZF, Nurlu-Temel E, Yaylı G.(2008). Bölgemizde Görülen İlk Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olguları. *Klimik Derg*. 21 (1): 24–27.

100. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, Noor AM, Shurie HHM, Shalabi AGA, Wasef S, Haddad YMA, Sadek R, Ijaz K, Peters CJ and Ksiazek TG.(1997). An Outbreak of Crimean–Congo Hemorrhagic Fever in The United Arab Emirates, 1994–1995. *Am J Trop Med. Hyg.* 57(5): 519–525.
101. Kılıç S, Ergönül Ö, Zeller H, Kutlu S, Kutlu M, Çavuşoğlu Ş, Esen B, Dokuzoğuz B.(2006). Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *Int J Infect Dis.* 10: 465–469.
102. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, Bressler DS, Martin ML, Swanepoel R, Burt FJ, Leman PA, Khan AS, Rowe AK, Mukunu R, Sanchez A, Peters CJ.(1999). Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen and IgM and IgG antibody findings among EBH patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis.* 179 (Supp 1): 177–187.
103. Kuhn JH, Seregein SV, Morzunov SP, Petrova ID, Vyshemirskii OIV, Lvov DK, Tyunnikov GI, Gutorov VV, Netesov SV, Petrov VS.(2004). Genetic analysis of the MRNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains involved in the recent outbreaks in Russia. *Arch Virol.* 149: 2199–2213.
104. Kurane I, Morikawa S, Saijo M.(2007). Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol. Infect Dis.* 30 (5–6): 375–389.
105. Kyraubbayev K.(2008). Crimean-Congo Hemorrhagic fever in the Republic of Kazakhstan. 2th International Congress of Central Asia Infectious Diseases. March 27–31. Almaty, Kazakhstan. 130.
106. Labuda M, Nuttall PA.(2004). Tick-borne viruses. *Parasitol.* 129: 221–245.
107. LeGuenno B, Wilson ML, Guillaud M, Desoutter D, Gonzalez JP, Camicas JL.(1990). Distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral antibody in Senegal: environmental and vectorial correlates. *Am J Trop Med Hyg.* 43 (5): 557–566.
108. Leman PA Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Mathee O.(1991). Viraemic transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus to ticks. *Epidemiol Infect.* 106 (2): 373–382.
109. Llagami B, Papa A, Bino S, Brahhimaj B, Papadimitrou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A.(2002). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 21: 603–606.
110. Logan TM, Linthicum KJ, Bailey CL, Watts DM, Dohm DJ, Moulton JR.(1990). Replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in four species of ixodid ticks (Acari) infected experimentally. *J Med Entomol.* 27 (4): 537–542.
111. Lukashev A.(2005). Evidence for recombination in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* 86: 2333–2338.

112. Mammen EF.(2000). Disseminated Intravascular coagulation. *Clin Lab Sci.* 13: 233–245.
113. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH and Zeinali M.(2003). The Efficacy of Oral Ribavirin in the treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Iran. *Clin Infect Dis.* 36: 1613–1618.
114. Marriot AC, Polyzoni T, Antoniadis A, Nuttall PA.(1994). Detection of human antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus using expressed viral nucleocapsid protein. *J Gen Virol.* 75: 2157–2161.
115. McGillivray GM, Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Searle LA.(1987). Antibody to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 36 (1):133–142.
116. Meissner JD, Vyshemirskii OIV, Seregein SS, Seregein SV, Yakimenko NV, Netesov SV and Petrov VS.(2006). The complete genomic sequence of ROS/HUVLV–100 a representative Russian Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain. *Virus Genes.* 33: 87–93.
117. Meyer DJ, Harvey JW.(1998). *Veterinary Laboratory Medicine.* W.B. Saunders. Philadelphia.
118. Miller GB, Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP.(1985). A common-source outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever on a dairy farm. *S Afr Med J.* 68 (9): 635–637.
119. Morikawa S, Qing T, Xinqin Z, Saijo M and Kurane I.(2002). Genetic Diversity of the MRNA segments among Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Isolates in China. *Virology.* 296: 159–164.
120. Morrill JC, Soliman AK, Imam IZ, Botros BA, Moussa MI, Watts DM.(1990). Serological evidence of Crimean-Congo haemorrhagic fever viral infection among camels imported into Egypt. *J Trop Med Hyg* (3): 201–204.
121. Nabeth P, Thior M, Faye O, Simon F.(2004). Human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal. *Emerg Infect Dis.* 10 (10): 1881–1882.
122. Nalça A, Whitehouse CA.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:155–165.
123. Nsanze H, Schwarz TF, Ameen AM.(1997). Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection.* 25 (6): 364–367.
124. Obradovic M, Gligic A, Stojanovic R, Stamatovic L, Boskovic R.(1978). Serological and arachno-entomological investigation of natural foci of Crimean haemorrhagic fever various regions of Yugoslavia. *Vojnosanit Pregl.* 35: 253–256. “Alınmıştır”
Avsic-Zupanc T.(2007). Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the

- Balkans. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 75–88.
125. Özdarendeli A, Aydın K, Tonbak Ş, Aktaş M, Altay K, Köksal I, Bolat Y, Dumanl N, Kalkan A.(2008). Genetic analysis of the MRNA segments of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains in Turkey. *Arch Virol*. 153: 37–44.
 126. Özkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yılmaz N, Parlak M, Gündoğdu M, Taşyaran MA.(2006). Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect*. 52: 207–215.
 127. Qing T, Saijo M, Lei H, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Xinjung W, Kürene I, Morikawa S.(2003). Detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in sheep sera by recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent and immunofluorescence assays. *J Virol Methods*. 108 (1):111–116.
 128. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A.(2002). Genetic characterization of the M RNA segment of Crimean Congo hemorrhagic fever virus strains, China. *Emerg Infect Dis*. 8 (1): 50–53.
 129. 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 (8): 852–854.
 130. Papadimitriou E, Papa A, Božović B, Antoniadis A.(2005). Genetic characterization of the M RNA segment of a Balkan Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain. *J Med Virol*. 75 (3): 466–469.
 131. Paweska JT, Burt FJ, Swanepoel R.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in South Africa. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:131–141.
 132. Peters CJ, Zaki SR.(2002). Role of endothelium in viral haemorrhagic fevers. *Crit Care Med*. 30 (5): Supp 268–273.
 133. Petrova I, Yashina L, Seregin S, Vyshemirskii O, Lvov D, Aristova V, Kuhn J, Morzunov S, Gutorov V, Kuzina I, Tyunnikov G, Netesov S, Petrov V.(2003). Genetic variability of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Russia and Central Asia. *J Gen Virol*. 84 (5): 1199–1206.
 134. Randolph SE, Rogers DJ (2007). Ecology of Tick-Borne Disease and Role of Climate. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:167–186.
 135. Rodriguez LL, Maupin GO, Ksiazek TG, Rollin PE, Khan AS, Schwarz TF, Lofts RS, Smith JF, Noor AM, Peters CJ, Nichol ST.(1997). Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg*. 57 (5): 512–518.

136. Saidi S, Casals J, Faghieh MA.(1975). Crimean hemorrhagic fever-Congo (CHF-C) virus antibodies in man, and in domestic and small mammals, in Iran. *Am J Trop Med Hyg.* 24 (2): 353–357.
137. Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Sakai K, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S.(2002). Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol.* 40 (2): 372–375.
138. Saijo M, Qing T, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S.(2002). Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol.* 40 (5):1587–1591.
139. Saijo M.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic fever in the Xinjiang Uygur Autonomous region of Western China. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:115–130.
140. Saluzzo JF, Digoutte JP, Camicas JL, Chauvancy G.(1985). Crimean-Congo haemorrhagic fever and Rift Valley fever in south-eastern Mauritania. *Lancet.*1(8420): 116.
141. Schmaljohn CS, Hooper JW.(2001). *Bunyaviridae*; the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM(Eds), *Fields Virology*, Vol. 1, Fourth Edition. Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia. pp: 1581–1602.
142. Schnittler HJ, Feldmann H.(2003). Viral Hemorrhagic fever-a vascular disease? *Tromb Haemost.* 89 (6): 967–972.
143. Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, Nitschko H, Gilch S, Shurie H, Ameen A, Zahir AR, Acharya UG, Jager G.(1996). Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg.* 55 (2): 190–196.
144. Semashko IV, Dobritsa PG, Bashkirtsev VN, Chumakov MP.(1975). Results from investigating blood sera from healthy persons, animals and birds collected in southern Kazakhstan for antibodies to CHF-Congo virus. *Mater 9 Simp ekol virus*:43–44. (in English, NAMRU3-T1128). “Alınmıştır” Nalça A, Whitehouse CA.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective.* Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:155–165.
145. Seregin SV, Samokhvalov EI, Petrova ID, Vyshemirskii OI, Samokhvalova EG, Lvov DK, Gutorov VV, Tyunnikov GI, Shchelkunov SN, Netesov SV, Petrov VS.(2004). Genetic characterization of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains isolated in Russia and Tajikistan. *Virus Genes.* 28 (2): 187–193.

146. Sevindik A.(1996). Değişik yörelerdeki çeşitli koyun ve sığır ırklarında bazı kan parametrelerinin araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul.
147. Shanmugam J, Smirnova SE, Chumakov MP .(1976). Presence of antibody to arboviruses of the Crimean Haemorrhagic Fever-Congo (CHF-Congo) group in human beings and domestic animals in India. *Indian J Med Res.* 64 (10): 1403–1413.
148. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Leman PA, Blackburn NK, Hallett AF.(1985). A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part V. Virological and serological observations. *S Afr Med J.* 68 (10): 733–736.
149. Shepherd AJ, Leman PA, Swanepoel R.(1989). Viremia and antibody response of small African and laboratory animals to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 40 (5): 541–547.
150. Shepherd SP, Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA.(1987). Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (*Nairovirus*, family *Bunyaviridae*) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 81 (6): 1004–1007.
151. Shieh WJ, Burt FJ, Swanepoel R, Smith JF, Leman PA, Greer PW, Coffield LM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ and Zaki SR.(1997). Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 121: 839–846.
152. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW.(1967). Congo virus. a hitherto undescribed virus in Africa. Human isolation – clinical notes. *East Afr Med J.* 44: 87.
153. Smith JF, Leman PA, Burt FJ, Swanepoel.(1998). The use of a reverse transcription – polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Virol Methods.* 70: 129–137.
154. Struthers JK, Swanepoel R, Shepherd AJ, McGillivray GM, Nel MJ, Jupp PG.(1983). Crimean-congo hemorrhagic fever in South Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 32(6): 1407–1415.
155. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, McGillivray GM, Searle LA, Gill DE, Erasmus MJ. (1987). Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 36 (1): 120–132.
156. 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.
157. Tantawi HH, Shony MO, Al-Tikriti SK.(1981). Antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in domestic animals in Iraq: a seroepidemiological survey. *Int J Zoonoses.* 8 (2):115–120.

158. Tarantola A, Ergonul O, Tattevein P.(2007). Estimates and prevention of Crimean-Congo Hemorrhagic fever risks for health-care workers. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 281–294.
159. Tariq WUZ, Wapar S.(2006). Crimean-Congo Haemorrhagic Fever(CCHF) in Pakistan. *Pak J Pathol*.17(2): 74–84.
160. Telmadarraiy Z, Moradi AR, Vatandoost H, Mostafavi E, Oshaghi MA, Zahirnia AH, Haeri A, Chinikar S.(2008). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Seroepidemiological and Molecular survey in Bahar, Hamadan Province of Iran. *Asian J Anim and Vet Adv*. 3 (5): 321–327.
161. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.(2005). *Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Kitapçığı*. Onur Matbaacılık. Ankara.
162. Tiftik AM.(1996). *Klinik Biyokimya*. Mimoza. Konya
163. Tignor GH, Hanham CA.(1993). Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res*. 22 (4): 309–325.
164. Tikriti SK, Hassan FK, Moslih IM, Jurji F, Mahmud MI, Tantawi HH.(1981). Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq: a seroepidemiological survey. *J Trop Med Hyg*. 84 (3):117–120.
165. 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 (11): 4120–4124.
166. Tumanova IY, Seregin SV, Vyshemirski OI, Petrova ID, Lvov DK, Gromashevski VL, Samokhvalov EI, Tyunnikov GI, Gutorov VV, Tishkova FH, Daniyarov OA, Netesov SV, Petrov VS.(2004). Study of the genetic variability of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Central Asia. *Dokl Biochem Biophys*. 398: 313–315.
167. Tunçbilek S, Ergönül Ö, Baykam N, Çelikbaş A and Dokuzoğuz B.(2006). Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)-6, IL–10, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis*. 193: 941–944.
168. Turgut K. (2000). *Karaciğer Fonksiyon testleri*. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş. Konya.
169. Turell MJ.(2007). Role of Ticks the Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA. (Eds), *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 143–154.
170. Umoh JU, Ezeokoli CD, Ogwu D.(1983). Prevalence of antibodies to Crimean-haemorrhagic fever-Congo virus in cattle in northern Nigeria. *Int J Zoonoses*. 10 (2): 151–154.
171. Ussery MA, Watts DM, Nash D, Peters CJ.(1989). Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*. 41 (5): 581–585.

172. Uzun R, Uğurlu M.(2004). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Ribavirin Kullanımı. *Klimik*.17 (2): 62–64.
173. Watts DM, Kisazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H.(1988). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: TP Monath (Eds). *The Arboviruses Epidemiology and Ecology Vol:2*,CRC, Boca Raton, FL, USA. 177–260.
174. Weber F, Mirazimi.(2008). Interferon and cytokine responses to Crimean Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zoonosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 19 (5–6): 395–404.
175. Whitehouse CA.(2004). Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 64 (3): 145–160.
176. Whitehouse CA.(2007). Risk groups and control measures for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 273–280.
177. White DO, Fenner FJ.(1994). *Bunyaviridae*. (Çeviri Edit: Doymaz MZ). *Medical Virology. Medikal Viroloji*. Academic Press. 509–521.
178. Wilson ML, Gonzalez JP, Cornet JP, Camicas JL.(1991). Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. *Res Virol*. 142 (5): 395–404.
179. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, Maupin GO, Wagoner KD, Al-Awaidy S, Suleiman AJ, Khan AS, Peters CJ, Ksiazek TG.(2000). Crimean-congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health*. 5 (2): 99–106.
180. Woodall JP, Williams MC, Simpson DI.(1967). Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. II. Identification studies. *East Afr Med J*. 44: 93–98.
181. 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 (10): 711–717.
182. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ.(1990). Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet*. 335 (8692): 791–792.
183. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergönül Ö.(2007).Crimean-Congo Hemorrhagic fever in Turkey. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 59–74.
184. Vatansever Z.(2008). Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. *Kene Kaynaklı Enfeksiyonlar*. 27–28 Kasım. Ankara. pp: 27–36.

185. Verwoerd DJ, Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Capua I, Brückner GK, Burger WP.(1998). Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect.* 121 (2): 427–432.
186. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, Guney C, Avci IY, Sener K, Setteh MH, Kubar A.(2005). Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 58 (6): 358–362.
187. Yashina L, Vyshemirskii O, Seregin S, Petrova I, Samokhvalov E, Lvov D, Gutorov V, Kuzina I, Tyunnikov G, Tang YW, Netesov S, Petrov V.(2003). Genetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia. *J Clin Microbiol.* 41 (2): 860–862.
188. Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YO, Li F, Cal BJ, Gao SY.(1985). Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg.* 34: 1179–1182.
189. Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoğlu MA, Safran A, Irmak H, Com S, Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M.(2008). A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March - June 2008. *Euro Surveill.* 13 (33):18953.
190. Zarubinsky VY, Klisenko GA, Kuchin VV, Timchenko VV, Shanoyan NK.(1975). Application of the indirect hemagglutination inhibition test for serological investigations of Crimean hemorrhagic fever focus in Rostov Oblast. *Sb Tr Inst Virusn Imeni DI Ivanovsky Akad Med Nauk SSSR* 2: 73–77. (in English, NAMRU3T-1145). “Alınmıştır” Nalça A, Whitehouse CA.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:155–165.
191. Zarubinsky VY, Konratenko VF, Blagoveshchenskaya NM, Zarubina LV, Kuchin VV.(1976). Susceptibility of calves and lambs to Crimean hemorrhagic virus. *Tezisy Dokl 9 Vses Konf Prirod Ochang Bolez Chelov Zhivot:* 130–131.(in English, NAMRU3-T1178). “Alınmıştır” Nalça A, Whitehouse CA.(2007). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp:155–165.
192. Zeller H.(2007). Laboratory diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Springer, Dordrecht, Netherlands. pp: 233–243.

8.ÖZGEÇMİŞ

23.12.1977 yılında Samsun'un Alaçam ilçesinde doğdum. İlk ve ortaöğrenimimi Alaçam'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım ve 2001 yılında mezun oldum. 2002–2003 Bahar döneminde Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu sınavı kazanarak Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda lisansüstü eğitimime başladım.31.12.2003–31.12.2007 tarihleri arasında aynı anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak görev yaptım. 10.01.2008 tarihinden itibaren Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Yozgat ili Şefaati İlçe Tarım Müdürlüğünde Veteriner Hekim olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.