

Acil Servisler İçin Yeni Enfeksiyöz Tehditler

New infectious threats for Emergency Departments

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2010;10(3):148-159

Polat DURUKAN¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Son birkaç on yıl bize enfeksiyon hastalıklarının sürekli tehdidi ve mikropların değişim, uyum ve canlı kalma yetenekleri açısından güçlü hatırlatmalar yapmıştır. Yeni tanımlanan enfeksiyonlar ürkütücü hızlarda ortaya çıkmıştır, ancak eskiden bilinen patojenler beklenmedik bir şekilde ortaya çıkmış ve önceden etkilenmeyen alanları etkilemişlerdir. Yeni tanımlanmış mikroplara örnek olarak, Swine Influenza Virüsünün H1N1 suşunu, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi'ne sebep olan Nairovirüsü ve Batı Nil Virüsünü verebiliriz. Grip genellikle hafif ve kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen, toplumda geniş bir yayılım sağladığında ciddi morbidite potansiyeline sahiptir. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi'de yeniden ortaya çıkmış pandemilere neden olabilecek bir enfeksiyon hastalığıdır. 1994'ten önce Batı Nil Virüsü salgınları sporadik olarak öncelikle Akdeniz bölgesi, Afrika ve Doğu Avrupa'da görülmüştür. 1994'ten beri ise salgınlar özellikle sinir sistemini etkileyerek yüksek oranda insanlarda şiddetli hastalığa neden olmuştur. Sonuç olarak, son zamanlarda artan bu tehditleri göz önüne alarak, acil hekimleri bu yeni ortaya çıkmış ve yeniden ortaya çıkmış enfeksiyonların sebep olacağı yoğunluk açısından hazırlıklı olmalıdır.

Anahtar sözcükler: Acil servis; Batı Nil Virüsü enfeksiyonu; domuz gribi; Kırım-Kongo kanamalı hastalığı.

SUMMARY

The last few decades have served as strong reminders of the continued threat from infectious diseases and ability of microbes to evolve, adapt and survive. Newly recognized infections have emerged at alarming rates, whereas other known pathogens have emerged unexpectedly and even become established in previously unaffected areas. Examples of some newly identified microbes are H1N1 strain of Swine Influenza Virus, Nairovirus causing Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) and West Nile Virus. Influenza though usually a mild and self contained illness has the potential to cause significant morbidity as it spreads extensively in the community. CCHF is one of the re-emerging infectious diseases that may also result in pandemic spreads. Before 1994, outbreaks of West Nile virus were sporadic and occurred primarily in the Mediterranean region, Africa, and east Europe. Since 1994, outbreaks have occurred with a higher incidence of severe human disease, particularly affecting the nervous system. As a conclusion; when these recent threats are considered, emergency physicians should be ready for the rushes caused by these emerging and reemerging infections.

Key words: Emergency department; West Nile virus infection; swine influenza; Crimean-Congo haemorrhagic fever.

İletişim

Dr. Polat DURUKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Acil Servis, 38039 Kayseri, Turkey.

Tel: +90 - 352 - 225 20 04

Elektronik posta: polatdurukan@gmail.com

Acil Servisler İçin Yeni Enfeksiyöz Tehditler

Enfeksiyon hastalıkları hem salgınlar oluşturması hem de acil servis çalışanları ve diğer hastalara bulaşabilme riskleri nedeniyle acil servisler için bir tehdit oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda yeni tanımlanan enfeksiyonlar veya şekil değiştiren mikroorganizmaların neden oldukları salgınlar önemli tehditler oluşturmuştur. Halk sağlığını ciddi boyutlarda etkileyen bu tehditlerin ilk kez farkedileceği veya tespit edilmiş tehditlerde hastaları ilk karşılayan birimlerin acil servisler olduğu göz önüne alındığında, acil servis hekim ve yöneticilerinin gerekli tedbirleri almalarının önemi ortaya çıkmaktadır. Son birkaç yıl içerisinde acil servislerde önlem alınmasını gerektiren salgın hastalıklar domuz gribi ve Kırım-Kongo Kanamalı ateşi ile ülkemizde yeni görülmeye başlayan Batı Nil Virüsü hastalıklarının gelişimi, hastaların acil servislerde bakım ilkeleri, korunma önlemleri ve tedavi konuları bu derlemede incelenecektir.

Domuz Gribi (Pandemic H1N1)

Epidemiyoloji: İnfluenza genellikle hafif seyreden, kendini sınırlayan, ancak toplumda yayıldığında ciddi morbiditeye sebep olan bir viral hastalıktır. Şiddeti ve yayılımı değişmekle birlikte İnfluenza A salgını hemen hemen her yıl görülmektedir. Geçtiğimiz yüzyıl içinde influenza virüsü 3 pandemiye sebep olmuştur; 1918 yılında İspanyol gribi, 1957'de Asya gribi ve 1968 yılında Hong Kong gribi.^[1] H1N1 suşunun sebep olduğu 1918 pandemisi bunlar arasında en şiddetli ve en geniş alanı etkileyen olup, yaklaşık 40 milyon ölüme neden olmuştur.^[2] İkinci pandemi 1957 yılında H2N2 suşuyla immünolojik olarak savunmasız popülasyonda ortaya çıkmıştır. Bundan sadece 11 yıl sonra H3N2 suşuna dönüşüp insanlar üzerinde etkili olmuştur. Domuz orijinli influenza ilk defa Meksika-ABD sınırında Nisan 2009'da tanımlanmış, bundan 2 ay sonra da pandemik hale gelmiştir.^[3]

Ülkemizde ilk Domuz Gribi vakası 15 Mayıs 2009'da tespit edilmiştir. 2009 yaz döneminde sınırlı sayıda vaka görülmüş ancak sonbaharla birlikte mevsim normallerinin çok üzerine çıkarak Kasım ayı sonlarında en üst seviyeye ulaşmıştır. Daha sonra hastalığın seyri azalarak devam etmiş, Ocak 2010'un ikinci yarısından itibaren ise mevsim normallerinin altına inmiştir. Pandemi sürecinde A (H1N1) gribine bağlı olarak 656 vatandaşımızın hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Nüfusa oranla en fazla etkilenen gruplar, 5 yaş altı çocuklarla 65 yaş üstündeki kişiler olmuştur. En fazla ölüm gençlerde görülmüştür. Hayatını kaybedenlerin yaklaşık üçte ikisi kronik hastalığı

bulunanlar ile gebe veya lohusalardır. Pandemi süresince 10.700 kişi hastanede tedavi edilmiştir.^[4,5]

T.C. Sağlık Bakanlığı Vaka Tanımları

Grip benzeri hastalık (GBH): Başka bir nedenle açıklanamayan ve ani başlayan 38°C'nin üstünde ateş ve kuru öksürük ve/veya boğaz ağrısı olmasıdır.

Olası pandemik (H1N1) 2009 gribi vakası (Olası vaka): Başka bir nedenle açıklanamayan 38°C'yi (koltuk altı) geçen ateş veya ateş hikayesi ile birlikte aşağıdaki şikayetlerden en az birinin varlığı:

- Yaygın vücut ağrısı
- Boğaz ağrısı
- Baş ağrısı
- Burun akıntısı
- Öksürük
- Solunum güçlüğü
- Kusma ve ishal

Doğrulanmış pandemik (H1N1) 2009 gribi vakası (Kesin vaka): Gerçek zamanlı PCR veya virüs kültürü ile Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen referans laboratuvarlardan birinde kanıtlanmış pandemik (H1N1) 2009 virüsü saptanan olası pandemik (H1N1) 2009 grip vakasıdır.

Ciddi akut solunum yolu hastalığı: Olası bir vakada belirgin nefes darlığı veya solunum güçlüğüne bağlıdır.

Virüsün doğal rezervuarı su kuşlarıdır. *Avian influenza viridae* ailesinin üyelerinin çoğu insanları direkt olarak enfekte etme yeteneğine sahip değildir. Domuzlar hem insan hem de kuş cinslerine karışık konakçı karakterine sahip olup, insanlara adapte olabilen yeni suşların oluşumu için aracılık etmektedirler.^[3] Bulaşma diğer İnfluenza A virüs tiplerinden farklı olarak büyük respiratuvar damlalarla bulaşmaktadır. Duyarlı kişiyle kaynak arasında 2 metreden daha kısa mesafe gereklidir.^[3]

Hastalığın klinik semptomları 1-7 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkar. En çok genç erişkinler etkilenir.^[3] Pandemi (H1N1) 2009 grip virüsünün sebep olduğu klinik, ateşsiz hastalık, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu ve ateşli GBH tablosundan ciddi fatal komplikasyonlarla seyredabilen ve hızlı ilerleyen pnömoni tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir. Virüsle karşılaşanların yaklaşık %30-35'inde herhangi bir klinik belirti görülmeyebilir. En sık bildirilen semptomlar diğer tüm vi-

ral hastalıklarda olduğu gibi ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı/yaygın vücut ağrısı, halsizlik ve baş ağrısıdır. Hastaların %90'dan fazlasında ateş ve öksürük görülür, çoğunda da bununla sınırlı kalır. Burun akıntısı ve gastrointestinal semptomlar da (bulantı-kusma ve/veya ishal) görülebilir. Sağlık kurumlarına başvuranların yaklaşık %1'inde hastaneye yatış gerekmektedir. Hastaneye yatan hastaların %10-30'unda yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Yoğun bakıma yatanların yaklaşık %20'sinde mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Hızlı ilerleyen alt solunum yolu enfeksiyonu, solunum yetmezliği ve inatçı hipoksi (oksijen tedavisine rağmen hipoksinin devam etmesi) durumu Akut Respiratuvar Distres Sendromu'na (ARDS) yol açabilmekte olup, bu durum ağır hastalık göstergesidir. Bunun için erken dönemde pandemik (H1N1) 2009 grip tanısının konması doğru tedavi ve takip açısından önem taşımaktadır.^[3,4]

Pandemik (H1N1) 2009 gribinde iki farklı klinik tablo tanımlanmıştır:

1. Hafif ve orta seyirli komplike olmayan hastalık: Aşağıda yer alan klinik tablo, hastalığın hafif seyretmekte olduğunu gösterir:

Nefes darlığı veya solunum güclüğü olmadan, ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı, kas ağrısı, kırıklık bulguları veya özellikle çocuklarda dehidratasyon bulguları olmadan, ortaya çıkan ishal ve/veya kusma gibi gastrointestinal hastalık tablosu. Bu hastaların genel durumu iyi olup hipotansiyon veya mental konfüzyon görülmez.

2. Ağır/komplike hastalık: Aşağıdaki belirti ve bulgulardan en az birini gösteren influenzalı hastalarda ağır/komplike hastalık düşünülmelidir:

Ağır solunum sıkıntısı: Erişkin hastalarda ciddi nefes darlığı, çocuk hastalarda göğüste çekilmeler veya çocuk sakın haldeyken gürültülü solunum olması.

Solunum sayısında artış: Erişkin hastalarda solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, çocuk hastalarda solunum sayısının yaşa göre takipne sınırının üzerinde olması, normal solunum veya oksijen verilirken pulse oksimetri ile oksijen saturasyonunun %92'nin altında olması. Siyanozun yokluğu ciddi hastalık olmadığını göstermez.

Solunum yorgunluğu: Erişkin hastalarda yeni gelişen anormal solunum paterni, çocuk hastalarda yirmi saniyeyi geçen apne süresi.

Ciddi klinik dehidratasyon veya klinik şok bulguları: Erişkin hastalarda; sistolik kan basıncı <90 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı <60 mmHg veya hipertansif hastalar için anti-hipertansif ilaçsız dönemdeki kan basıncı değerlerinden 40 mmHg veya daha fazla düşme ve azalmış deri turgoru. Çocuk hastalarda; kan basıncının yaşa ve cinsiyete göre normal sınırların altında olması, azalmış deri turgoru, göz küreleri veya fontanelerde çökme.

Bilinç değişikliği: Erişkin hastalarda yeni gelişen konfüzyon, belirgin ajitasyon veya konvülziyonlar, çocuk hastalarda belirgin ajitasyon veya irritasyon, konvülziyon veya güçsüzlük.

Hastalığın klinik seyrini etkileyen önemli faktörlerden birisi de kişinin ağır hastalık için risk gruplarından birinde bulunup bulunmamasıdır (Tablo 1).

Laboratuvar tanı:

Gerçek zamanlı PCR: Dolaşımdaki mevcut virüsün he-maglütinin dizilimlerine dayanarak gerçek zamanlı PCR ölçümü geliştirilmiştir. Nazofaringeal aspirat, boğaz sürüntüleri ve bronşiyal aspirat örneklerinden elde edilen RNA alıntıları amplifiye edilerek tespit edilmektedir. Bu ölçüm domuz orijinli H1N1 virüsü için yüksek spesifisiteye sahiptir ve bunu mevsimsel H1N1 ve diğer H1N1 dışı organizmalardan ayırabilmektedir. Bu ölçümler birkaç saat içinde sonuç verebilmektedir.^[3]

Viral kültür: Viral kültürde üreyen virüs tanıda %100 spesifisiteye sahiptir. Sensitivite ve negatif prediktif değeri de oldukça yüksek olup %95'ler civarındadır.^[6]

Hızlı tanısal testler: Viral antijenleri tespit etmek için kullanılan hızlı tanısal testlerin standart PCR'ye göre sensitivitesi %60-80 olarak bildirilmiştir.^[7]

Tablo 1. Pandemik H1N1 için risk faktörleri

Gebeler ile doğum veya düşük yapmış ilk 15 gündeki kadınlar
2 yaşından küçük bebekler
Kronik akciğer hastaları (aktif akciğer tüberkülozu dahil)
Kardiyovasküler hastalar (hipertansiyon hariç)
Kronik renal, hepatik, hematolojik ve metabolik hastalar
Nöromusküler hastalığı olanlar
İmmün süpresyonu olan hastalar (HIV, malignite, steroid kullanımı)
Morbid obezler (vücut kitle indeksi >40)
19 yaşından küçük olup, sürekli aspirin kullanması gerekenler
65 yaşından büyükler

Diğer: Akut hastalıktan 10-14 gün sonra olan antikor titresindeki artış ancak retrospektif olarak anlamlı olabilir. Ayrıca lökopeni, LDH ve CK artışı görülebilir.^[8]

Klinik vaka yönetimi:

Birinci basamak sağlık kurumunda 38°C'den yüksek ateşi (özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda, 65 yaşından büyük hastalarda ve immünsüprese hastalarda ateş olmayabilir) ve aşağıda belirtilen ağır veya ilerleyici hastalık belirtilerinden en az biri olan hastalar tedavi amacıyla vakit kaybetmeden sevk edilmelidir:

- Nefes darlığı veya solunum güçlüğü,
- Vital bulgularda değişme (hipotansiyon, solunum sayısında artma, kalp hızında artış),
- Mental durumda değişme (bilinç bulanıklığı, konfüzyon),
- Konvülsiyon, ciddi halsizlik veya paralizisi,
- Ağır dehidratasyon veya şok belirtilerinin olması,
- Hastanın analjezik veya antipiretik tedavisi altında iken bile 3 günden uzun süren veya tekrarlayan ateş nedeniyle tekrar doktora başvurması,
- Sosyal, kişisel, ailevi şartlar nedeniyle hastanede yatış ihtiyacı,
- Hastada bulunan farklı bir klinik bulgu nedeniyle uzman görüşü gerekmesi.

Pandemilerde hastanelere gelen hasta sayısı çok hızlı bir şekilde artacağı için acil servislerde çalışan tüm hekimlerin tedavi yaklaşımlarını bilmeleri gerekmektedir. En önemli parametrelerden birisi, semptomlara göre hastanın domuz gribi olup olmayacağını düşünüp test yapmak ve yatış gerekliliğine karar vermektir. Hafif hastalık semp-

tomları olan hastada domuz gribinden şüpheleniliyorsa hastaya destek tedavisi verilip bu yönde tetkiklerin yapıp kesin tedavisinin yapılabileceği bir hastaneye yönlendirilmelidir. Şiddetli hastalığı olan kişilerin öncelikle yoğun bakım ünitelerine yatışı düşünülmeli, destek tedavisi yanında antiviral tedavisi de hızla başlanmalıdır. Bu tür hastaların gelebileceği tüm hastanelerin izolasyon özelliklerini gözden geçirmelerinde fayda vardır.

Destek tedavisi: Tüm hastalara antipiretikler, sıvı tedavisi ve istirahat uygulanmalıdır. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam karakterinde değişiklik, algıda ve bilinç düzeyinde değişiklik açısından tüm hastalar monitörize edilmelidir. Pulse oksimetre ile tespit edilen oksijen ihtiyacına göre oksijen verilmelidir. Dünya sağlık örgütü kriterlerine göre hastanın oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde tutulmalıdır.

Antibiyotik kemoprofilaksisi önerilmemektedir, ancak kanıtlanmış pnömonisi olan hastalarda toplumda kazanılmış pnömoni protokolleri uygulanır.

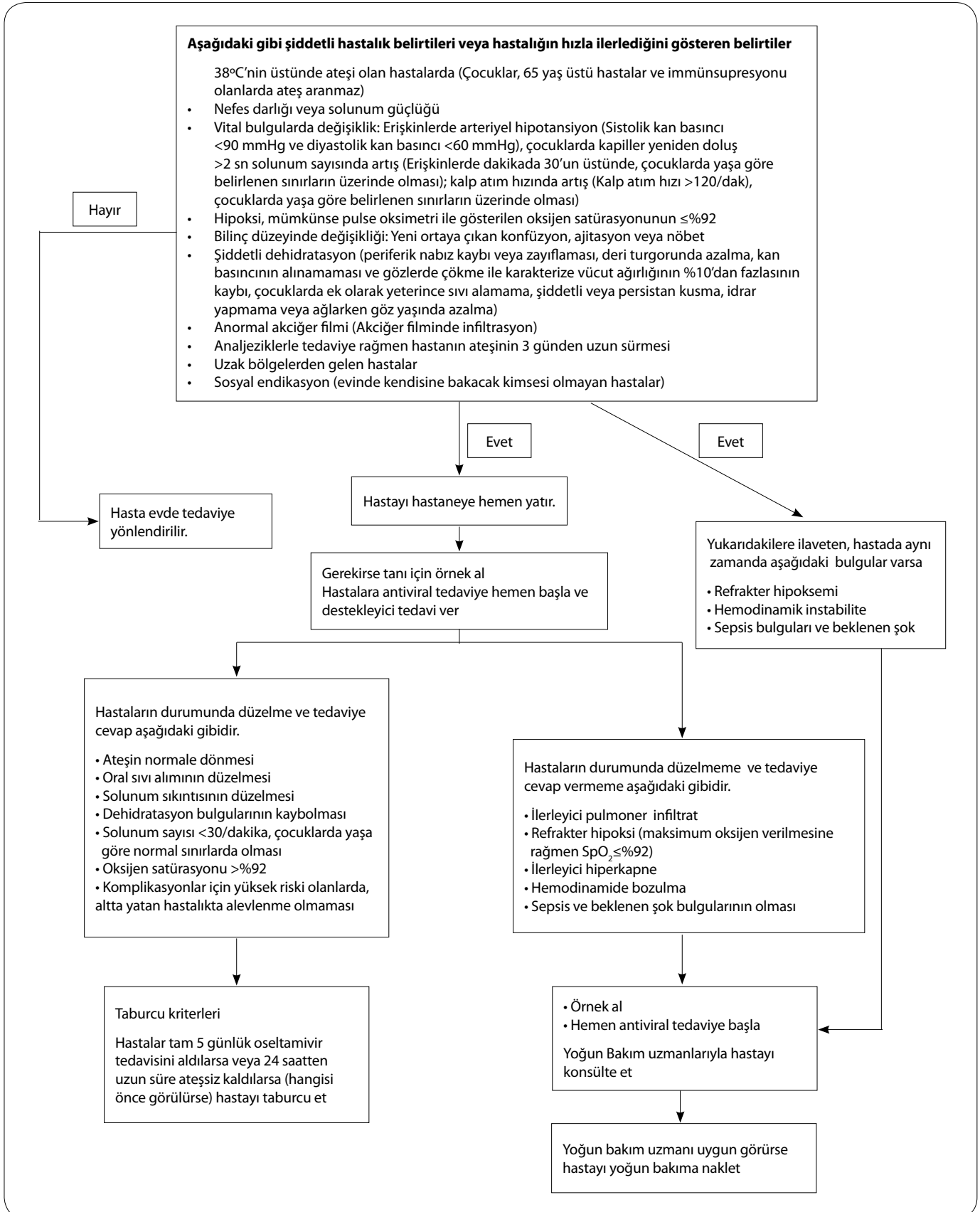
Domuz orijinli influenza virüsü amantadin ve rimantadin gibi adamantan grubu antivirallere dirençlidir. Ancak oseltamivir ve zanamivir gibi nöraminidaz inhibitörlerine duyarlıdır. Oseltamivir oral olarak kullanılan bir antiviraldir ve inhale Zanamivire göre daha etkindir. Bunun için sistemik enfeksiyonlarda Oseltamivir tercih edilir. Yüksek risk grubundaki ağır enfeksiyon semptomlarına sahip kişilerde antiviral tedavi önerilmektedir.

Antiviral tedavi protokolleri Tablo 2'de verilmiştir.

İkinci ve 3. basamak hastanelerde hastaların yönetim algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Pandemik H1N1 enfeksiyonu için antiviral tedavi protokolleri

Etken madde	Tedavi dozu
Oseltamivir	
Yetişkin	• 75 mg kapsül beş gün, günde iki kez,
Çocuk (bir yaş üstündekilere)	• 15 kg veya altı: Toplam 60 mg, günde iki doza bölünerek verilir. • 15-23 kg: Toplam 90 mg, günde iki doza bölünerek verilir. • 24-40 kg: Toplam 120 mg, günde iki doza bölünerek verilir. • >40 kg: Toplam 150 mg, günde iki doza bölünerek verilir.
Zanamivir	
Yetişkin	• Toplam 20 mg inhale, günde iki kez (2x5 mg)
Çocuk (yedi yaş ve üzerindekilere)	• Toplam 20 mg inhale, günde iki kez (2x5 mg)



Şekil 1. İkinci ve 3. basamakta hastaların yönetim algoritması.

Acil servislerde dikkat edilecek hususlar:

- Grip şüpheli hastalar acil servislerde öncelikle belirlenmelidir.
- Hasta ve eşlik eden yakınları tarafından kullanılmak üzere tıbbi maskeler kolayca ulaşılabilecek şekilde bulundurulmalı ve kullanılmalıdır.
- Grip poliklinikleri açılmalı, bunlar mümkün olduğunca izole olmalı ve bu hastalar grip polikliniğine yönlendirilmelidir.
- Hastanede ortak kullanılan mekanlarda diğer hastalarla 2 metreden yakın temas olmamalıdır.
- Acil servis ve polikliniklerde kâğıt havlu, su, sıvı sabun, el yıkama lavabosu, ayak basmalı çöp kutuları ve ilaveten alkol içeren el antiseptikleri bulundurulmalıdır.
- Hasta ve yakınlarını bilgilendirmek için özellikle bekleme odalarında hasta bilgilendirme kitapçıkları, broşürler bulundurulmalı ve posterler asılmalıdır.
- Deterjan veya dezenfektanlarla her gün hasta odalarındaki tüm eşyalar ve çevre, özellikle de hastanın sıkça dokunduğu yüzeyler temizlenmelidir.
- Rutin temizlikte %1'lik çamaşır suyu kullanılması yeterlidir. Ancak kan, idrar ve dışkı ile kirlenmelerde %10'luk çamaşır suyu kullanılmalıdır.
- Hasta taburcu olduğunda; hastanın tüm kişisel eşyaları odadan çıkarılmalı, perdeler yıkanmalıdır.
- Odada hastadan arta kalan kâğıt havlu ve tuvalet kâğıdı gibi malzemeler başkası tarafından kullanılmadan atılmalıdır.
- Termometre, tansiyon aleti, steteskop, glukometre gibi tıbbi aletler mümkünse ayrılmalıdır.
- Mümkün olduğunca tek kullanımlık malzeme tercih edilmelidir. Yeniden kullanılabilir malzemelerde üretici önerileri dikkate alınmalıdır.^[4]

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

Epidemiyoloji: *Bunyaviridae* ailesine bağlı *Nairovirus* soyundan virüslerin meydana getirdiği bir enfeksiyondur. Bu grup virüsler, 100 nm (nanometre) büyüklüğünde, Ribonükleik asit (RNA) içeren, heliksel kapsidli ve zarflı virüslerdir. Dış ortama dayanıksızdırlar ve konakçı dışında yaşayamazlar. 56°C'de 30 dakikada ve ultraviyole ışınları ile hızla inaktive olur. %1 hipoklorit ve %2 gluteraldehite duyarlıdır. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ilk

olarak 1944 yılında Kırım'da görülmüş ve Kırım Kanamalı Ateşi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1956 yılında Kongo'da görülen hastalığın, 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi ile aynı olduğunun farkına varılmış ve hastalık bundan sonra bugünkü bilinen ismiyle anılmaya başlanmıştır.^[9,10]

Hastalık Sahra altı Afrika, Asya, Orta Doğu ve Balkanlarda endemiktir. Virüs bazı evcil ve yabani hayvanları enfekte etmekte ve bunlarda hastalık hafif seyretmektedir. Birçok kuş virüse karşı dirençlidir ancak virüsün yayılmasında rol oynamaktadır.^[9]

Ülkemizde ilk kez 2002 yılında görülen ve 2003 yılında tanımlanan hastalık, her yıl Nisan-Ekim ayları arasında görülmekte ve Haziran-Temmuz aylarında pik yapmaktadır. İlk kez Tokat yöresinde görülen hastalık ağırlıklı olarak İç Anadolu Bölgesinin kuzeyi, Karadeniz Bölgesinin güneyi ve Doğu Anadolu Bölgesinin kuzeyinde görülmektedir. Ülkemizdeki olguların %90'ı çiftçidir ve hasta olarak başvuranların %60'ında kene öyküsü saptanmıştır. Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezba ve çiftlik çalışanları da enfeksiyondan etkilenmektedirler. Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir. Türkiyede KKKA vaka ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.^[10,11]

Bulaşma: KKKA'nın bulaşmasında *Hyalomma* soyuna ait keneler daha büyük bir yere sahip olmakla birlikte, 30 civarında kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmektedir. Virüs kenelerde, transovaryal ve transstadial pasajlarla idame olur; keneler arasında venereal olarak bulaşmanın olduğu da bildirilmektedir. Henüz ergin olmamış *Hyalomma* soyuna ait keneler, küçük omurgalılarından

Tablo 3. Türkiye'de 2002-2009 yılları arasında görülen Kırım Kongo Kanamalı Ateşi vaka ve ölüm sayıları

Yıllar	Vaka Sayısı	Ölüm
2002-2003	150	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
2007	717	33
2008	1315	63
2009	1318	63

Tablo 4. T.C. Sağlık Bakanlığı KKKA için risk grupları

- Endemik bölgede yaşayan tarım ve hayvancılık ile uğraşan çiftçiler, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları
- Veteriner hekimler ve hayvan sağlığı teknisyenleri
- Enfekte hastalarla temas eden sağlık personeli
- Laboratuvar çalışanları
- Askerler
- Kamp yapanlar
- Hasta yakınları

kan emerken virüsleri alır, gelişme evrelerinde muhafaza eder. Keneler, insan veya hayvanlardan kan emerken virüsleri de bulaştırırlar. Hastalığın başlıca bulaş yolları:

- Enfekte kene tutması,
- Enfekte kenelerin çıplak elle ezilmesi,
- Viremik hayvanların kan, doku ve sekresyonları ile temas,
- KKKA hastalarının kan ve diğer vücut sıvıları ile temas,
- Kan içeren damlacık yolu ile bulaş.^[12]

Hastalığın yayılımı açısından risk grubundaki kişiler önem kazanmaktadır (Tablo 4).^[12]

Kene tarafından ısırılma ile virüsün alınmasını müteakip kuluçka süresi genellikle 1-3 gündür; bu süre en fazla 9 gün olabilmektedir. Enfekte kan, ifrazat veya diğer dokulara doğrudan temas sonucu bulaşmalarda bu süre 5-6 gün, en fazla ise 13 gün olabilmektedir.

Tanı: İhtiyaç duyulduğunda kan ve kan ürünlerinin sağlanması ve etrafa bulaşın önlenmesi açısından erken tanı önemlidir. Virüs ya da virüs RNA'sı kan ve doku örneklerinden izole edilmelidir. Viremi 10-12 gün kadar sürdüğünden bu süre içerisinde PCR ile virüs gösterilebilir. Ya da virüs antijeni veya oluşmuş antikorlar serolojik yöntemlerle (ELISA) gösterilmelidir. IgG ve IgM hastalığın altıncı gününden itibaren kanda tespit edilebilir.^[9,10,13]

Tanı için Sağlık Bakanlığının kriterleri:

1. Klinik tanımlama:

- Anamnezinde ateş, ani başlayan baş ağrısı, miyalji/ artralji, halsizlik, bulantı/kusma, karın ağrısı/ishal.
- Laboratuvar bulgularında lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimleri [Alanin aminotransferaz (ALT),

aspartat aminotransferaz (AST)], laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) değerlerinde yükselme.

2. Destekleyici bulgular:

- Hemorajik ya da purpurik döküntü,
- Epistaksis,
- Hematemez,
- Hemoptizi,
- Melena,
- Diğer hemorajik semptomlar.

3. Epidemiyolojik hikaye:

- Kene ısırması veya kene ile temas,
- Hayvanlarla yakın temas,
- Kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti,
- Hayvan dokusu, kanı veya vücut sıvıları ile yakın temas (kasap, kesimhane çalışanları, veteriner hekimler vb.),
- Hastaların kan veya vücut sıvılarına temas ya da laboratuvarlarda çalışma,
- Hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka vakaların varlığı.

Bu vaka tanımlamalarına uyan hastaların hepsi ikinci basamak sağlık kuruluşlarına sevk edilmelidir.

Hastaların hastaneye nakli ve hastanede kaldıkları süre içinde yakın temasta bulunan kişiler standart biyogüvenlik kurallarına uymalı; özellikle hastanın kan ve vücut sıvıları ile temasta bulunabilecek kişiler eldiven, maske, önlük gibi izolasyon materyallerini kullanarak girişimde bulunmalıdırlar. Hastalığın nazokomiyal bulaşma riski taşıdığı unutulmamalıdır.^[10,12]

Hastalık klinik olarak üç evreye ayrılır:

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

Hemorajik dönem, kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3. ve 5. günlerinde başlar. Kanama, hastalığın büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada gelişir. Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında ilişki yoktur.

Tablo 5. KKKA'da antiviral ribavirin kullanımı

Hasta grubu	Oral	Damar içi
Erişkin	2000 mg yükleme dozunu takiben, 6 saat arayla 1000 mg 4 gün; daha sonra da 6 saat arayla 500 mg 6 gün süre ile verilir.	17 mg/kg (en çok 1 g) yükleme dozunu takiben, 6 saat arayla 17 mg/kg (en çok 1 g) dozunda 4 gün; daha sonra 8 saat arayla 8 mg/kg (en çok 500 mg) dozunda 6 gün süreyle verilebilir. Tedavide geç kalınması veya gerek görülmesi durumlarında yükleme dozu 30 mg/kg (en çok 2 g) olabilir.
Gebe	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle, ribavirinin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak, gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle, ribavirinin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.
Çocuk	30 mg/kg yükleme dozunu takiben, 6 saat arayla 15 mg/kg 4 gün; sonra yine 6 saat arayla 7 mg/kg dozunda 6 gün süreyle verilebilir.	Erişkinlerde verildiği gibi vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Kanamalar bulguları peteşiden, mukoz membranlar ve derideki büyük hematolara kadar değişir. Vajina, dişeti ve beyin kanamaları bildirilmiştir. En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal), genital (vajinal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir

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

Vaka tanımları:

Şüpheli vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve başka bir nedenle açıklanamayan vaka.

Olası vaka:

- Şüpheli vaka tanımlaması ile epidemiyolojik hikayeye uyan ve destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunduğu vaka ya da,
- Bir bölgede herhangi bir nedenle açıklanamayan birden fazla vakanın görülmesi halinde destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan vaka.

Kesin vaka:

- Klinik tanımlamaya uyan ve belirtilen laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış vaka veya,
- Kesin tanı almış bir vaka ile epidemiyolojik olarak bağlantısı olan vaka.^[9,10,12]

Tedavi: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tedavisinin esas kısmını destek tedavisi oluşturur. İhtiyaç olduğunda hastaya tam kan ve kan ürünleri verilebilir. Ayrıca sıvı ve elektrolit imbalansı ve organ yetmezliği açısından dikkatli olunmalıdır. Hemogram, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTT) günlük olarak; AST, ALT, LDH, CK ve böbrek fonksiyonları da haftada en az iki kez bakılmalıdır. Hastanın ateşi, ağrısı ve ajitasyonuna yönelik tedavi verilmeli, oral alım yoksa parenteral beslenme yapılmalıdır. Antiviral bir ajan olan ribavirinin kullanımı konusunda Sağlık Bakanlığının verdiği kesin bir hüküm yoktur, ancak bu konuda bazı çalışmalar yapılması planlanmaktadır. Ribavirin oral veya parenteral olarak kullanılabilir bir ilaçtır. Bu ilacın hemolitik anemi yan etkisi olduğu da unutulmamalıdır. KKKA'da ribavirin dozu Tablo 5'te verilmiştir.^[9,10,12]

Örnek materyal gönderme: Sağlık Bakanlığı talimatlarına göre; hastadan, yatışta ve taburcu edilirken antikoagülansız bir tüpe 10 ml kan alınmalıdır. Üst kısım (serumu) ayrı bir tüpe alınacak, kalan pıhtı ise, herhangi bir tüpe alınmadan kendi tüpünde serum ile beraber soğuk zincir kurallarına uyularak "Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Vaka Bildirim Çizelgesi"ndeki bilgiler tam ve okunaklı olarak doldurulduktan sonra vakit geçirilmeden İl Sağlık Müdürlüğüne ulaştırılacak, İl Sağlık Müdürlüğü de "Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Vaka Bildirim Çizelgesi

Doldurma Talimatı'nda verilen bilgiler doğrultusunda numuneleri en seri yoldan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığına gönderecektir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı da gelen numunelere ait analiz sonuçlarının geri bildirimlerini anında yapacaktır.^[10]

Temas sonrası profilaksi: Hastanın kan ve vücut sıvıları ile temas edilmişse temas edenin en az 14 gün kadar ateş, halsizlik, yaygın vücut ağrısı ve diğer belirtiler (lökeni, trombositopeni) yönünden takip edilmesi gerekmektedir. KKKA hastalarına yapılan uygulamalar sırasında kaza ile iğne batması söz konusu olursa, iğnenin battığı yer sabun ve su ile yıkanarak dezenfektan ile silinmelidir. Hastanın kan ve vücut sıvılarına yine kaza ile bir temas olması halinde, enfekte materyale maruz kalan bölge sabunlu su ile iyice yıkanır ve dezenfektan ile silinir. Eğer göze enfekte materyal sıçramış ise, göz temiz su ile iyice yıkanmalıdır. Maruziyet sonrası ribavirin profilaksisinin etkinliği tartışmalıdır. Yararlı olduğunu iddia eden yayınlar olmasına rağmen profilaksiye rağmen hastalanan temashılar da mevcuttur.^[9,10]

Hastanelerde alınması gereken önlemler: KKKA tanısı alan bir kişinin hastaneye yatırılması diğer hastalar ve sağlık çalışanları açısından risk oluşturmaktadır. Hastanelerde en önemli bulaş yolu hastanın kan ve vücut sıvıları ya da kontamine tıbbi aletlerle temastır. Bu nedenle aşağıdaki enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır:

- Bu hastalar ayrı odaya yatırılmalı ve tuvaletleri ayrılmalıdır. Hastaya kullanılan tıbbi aletler (termometre, stetoskop) ayrı olmalı, oda dışına çıkarılmamalıdır.
- Hastanın kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Eğer temas edilecek ise mutlaka koruyucu önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske) alınmalıdır. Hasta ile temas bittikten sonra eller mutlaka yıkanmalıdır.
- Hastalığın hava yolu ile bulaşmadığı, ancak damlacık ile bulaşabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle cerrahi maske yeterlidir. Ancak KKKA virüsü ile enfekte hastaya aerosolizasyon oluşturan girişimler (entübasyon, aspirasyon, bronkoskopi) yapılacaksa ya da hastanın devamlı öksürük, kusma veya kanaması varsa sağlık çalışanının N95 maske kullanması önerilmektedir.^[10,12]

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen vaka yönetim algoritması Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir.^[12]

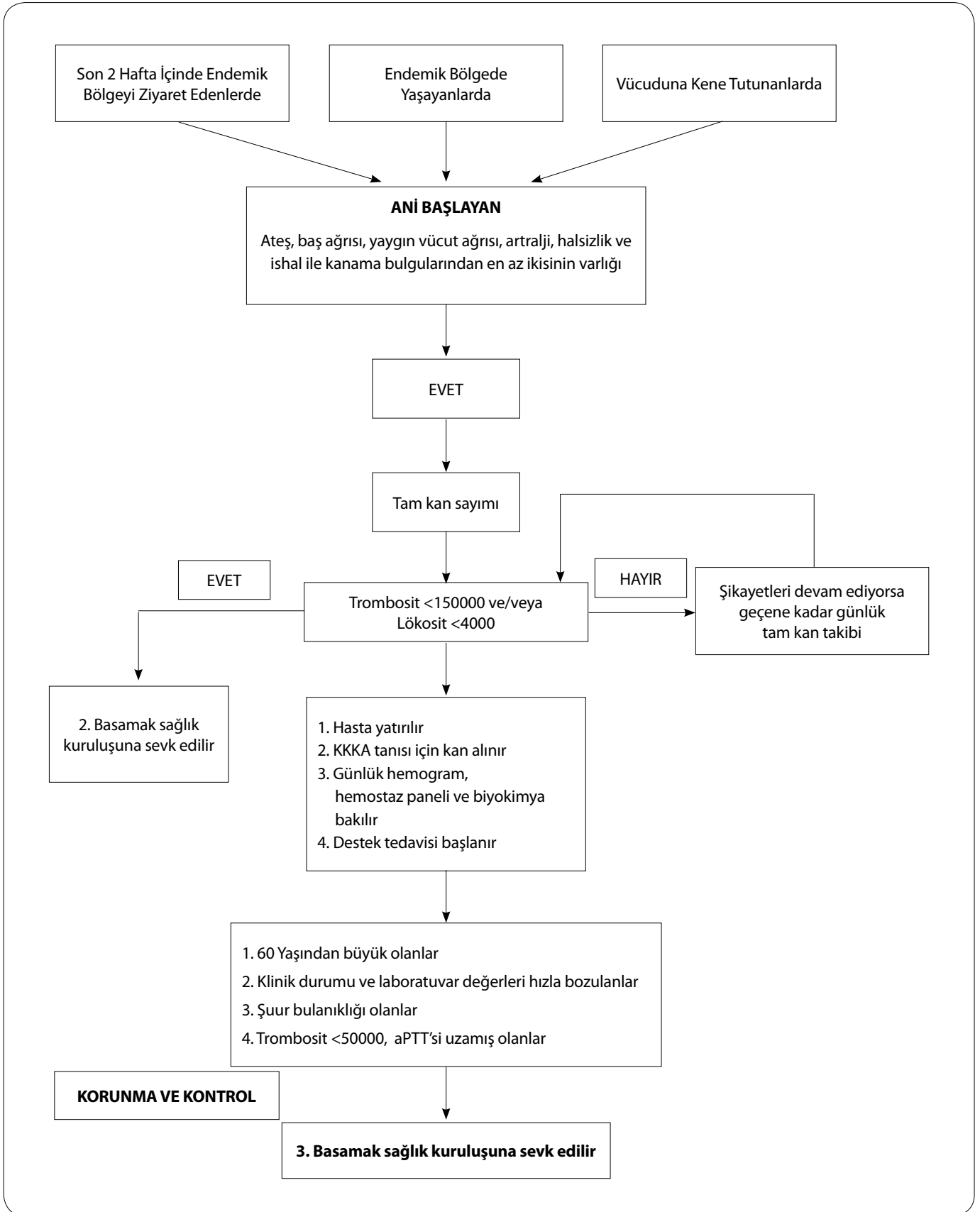
Kenenin çıkarılması:

- Kenenin tutunduğu yerden çıkarılması işlemi sırasında asla çıplak elle temas edilmemeli, eldiven giyilmelidir.
- Vücuda tutunmuş kene vücuda tutunduğu en yakın kısımdan uygun bir malzemeyle (eğri uçlu pens, cımbız ve eldiven gibi) tutularak çıkarılmalıdır. Çıkarılma işlemi sırasında kenenin başının içeride kalması KKKA hastalığı açısından bir risk oluşturmamaktadır.
- Kene çıkarıldıktan sonra tendürdiyot gibi antiseptik bir solüsyon uygulanmalıdır.
- Çıkarılan kene, içinde çamasır suyu, alkol veya insektisit vb. bulunan ağzı kapaklı bir şişe içine atılarak öldürülmelidir.
- Eğer kene incelenmek üzere laboratuvara gönderilecekse cam bir tüp veya küçük kavanoz içinde kapatılarak saklanmalıdır.
- Vücuda tutunan kenelerin uzaklaştırılması işlemi kişiler kendileri yapabilirler.
- Keneleri vücuttan uzaklaştırmak amacıyla, kenelerin üzerine sigara basmak, kolonya gazyağı, alkol ve benzeri kimyasal ürünler dökmek gibi yöntemlere başvurulmamalıdır.
- Çıplak elle kene çıkartılmaya çalışılmamalıdır.^[10,12]

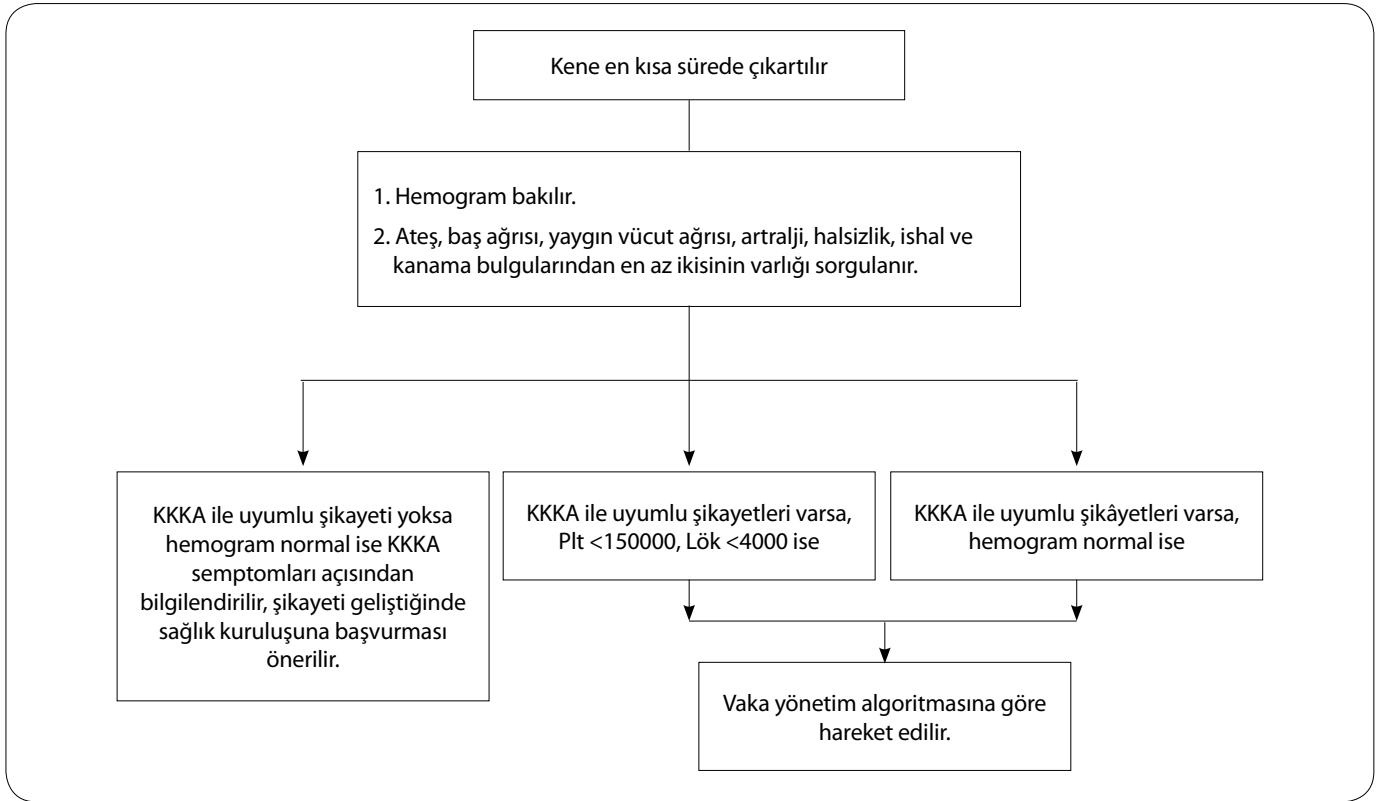
Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu

Epidemiyoloji: Batı Nil Virüsü (BNV); artropodlarla bulaşan, insanlar, atlar, kuşlar ve vahşi hayvanlarda çeşitli nörolojik semptomlarla karakterize enfeksiyona sebep olan bir flavivirüstür. Virüs ilk defa 1937 yılında Uganda'nın Batı Nil bölgesinde sağlıklı bir kişiden izole edilmiştir. Zamanla önemli bir endemik ve bazen de epidemik bir hastalık olarak Afrika ve Ortadoğu'da, ABD, Asya, Afrika, Balkanlar, Doğu ve Güney Avrupa'da insanlar, atlar, köpekler ve kanatlı hayvanlarda minör ateşli hastalığa neden olan enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmıştır. Bulaşma *Culex* cinsi sivrisinekler ile vahşi kuşlar arasında olmaktadır, insanlar tesadüfi konaklardır. Argus ve *Hyolemma* cinsi kenelerde virüs ile enfekte olmaktadır. Dış ortamlara dayanıklı olmayan BNV ısı, lipid çözücüler veya deterjan içeren dezenfektanlar içinde süratle inaktive olur.^[14-17]

Patogenez: İnsanlarda görülen BNV enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i asemptomatik olup, %20'sinde Batı Nil ateşi görülür, %1'inden azında ise BNV nöroinvaziv has-



Şekil 2. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalarında vaka yönetim algoritması.



Şekil 3. Kene tutunması ile gelen hastalara yaklaşım algoritması.

talığı görülür. BNV genellikle 3-6 gün süren hafif hastalık tablosu ile seyredir. Şiddetli BNV enfeksiyonları genellikle ensefalit ve meningoensefalit gibi akut nörolojik tablolarla karakterize olup bazen de ölüme neden olabilir. Ölümcül BNV enfeksiyonunun patolojik bulguları beyinde yaygın bir enflamasyon ve spinal kordda küçük hemorajilerle karakterize bir nöral dejenerasyondur.^[14,17]

Belirti ve bulgular: İki-14 günlük inkübasyon periyodundan sonra grip benzeri tablo kendisini bel ve baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, titreme, bulantı, kusma, ishal, lenfadenopati şeklinde gösterir. BNV ile enfekte kişilerin %20-40'ında hastalık semptomları gözlemlenir.^[17,18]

Hastaların %1'inden azında görülen nöroinvaziv hastalık, Batı Nil Menenjitisi ya da Batı Nil Ensefaliti olarak isimlendirilir ve flask paralizi ile seyredir. Nöroinvaziv tutulum yüksek mortalite göstergesidir. En sık yaşlılarda görülür, çocuklar ve genç erişkinlerde nadirdir. Çok yaygın olmamakla birlikte hepatit, pankreatit, miyokardit, orşit ve üveit gibi klinik tablolar da gözlemlenebilir. Eğer ensefalit tablosuna neden olursa beyinde sıklıkla *Substantia nigra*, beyin sapı, bazal ganglionlar ve serebellumda tutulum gözlenir. Akut fazda diğer menenjit ve ensefalit

etkenlerinden ayırıcı tanısı zordur. Ensefalit gelişmeyen hastalarda günler ya da aylar içinde tam iyileşme görülürken, Batı Nil Ensefaliti ya da menenjitisi gelişen hastalarda sonuç daha kötüdür, hayatta kalan hastalarda ise sekel olarak motor defisit görülür.^[18]

Hastaların yaklaşık %10'unda akut asimmetrik flask paralizi gözlemlendiği bildirilmiştir. Özellikle spinal kord ön boynuz nöronlarını tutarak bu tabloya neden olmaktadır. Hastada kas güçsüzlüğü gelişmeden 1-2 hafta önce baş ağrısı, ateş, cilt döküntüleri ve GİS irritasyonu gibi grip benzeri semptomlar gözlenir, ancak hastaların yarısında bu prodromal dönem görülmemektedir. Flask paralizi görülen hastaların çoğunda kranial sinirler tamamen sağlamdır. Duyu muayenesi normaldir ya da minimal etkilenmiştir. Hastalara yanlılıkla Guillain-Barré sendromu (GBS) tanısı konulabilmesine rağmen, yapılan detaylı elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda herhangi bir demyelinizan nöropati tespit edilememiştir.^[16,18]

Klinik tanı: Duyu muayenesi normal olmasına rağmen akut asimmetrik flask paralizi gözlemlenen hastalarda BNV ensefalit ve menenjitisi akılda tutulmalıdır. Ayrıca elektrofizyolojik çalışmalar ve nörogörüntüleme tanıya yardımcı olur.

Laboratuvar tanısı: Hastaların serumundaki IgM'nin serolojik testlerle (ELISA) tespitine dayanır. IgM antikolları, ancak semptomların gerilediği 8 gün boyunca kan da tespit edilebilir, dolayısıyla negatif bir sonuç tanıdan uzaklaştırmamalıdır.

Ensefalit ve menenjit tanısında beyin omurilik sıvısında (BOS) IgM tespit edilmesi önemlidir. Ayrıca PCR yöntemiyle virüs RNA'sı da taranabilir. BOS'ta artmış lenfosit sayısı (>%50) ve protein konsantrasyonu tanıyı destekler.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çoğu hastada normal olmasına rağmen, beyaz cevherde, talamusta, ponsta T2 ağırlıklı sekanslarda artmış sinyal dansiteleri önemli görüntüleme bulgularıdır. Flask paralizi gözlemlenen hastalarda spinal kordun MRG ile yapılan görüntülemesinde T2 ağırlıklı sekanslarda ön boynuzda dansite artışları tespit edilmektedir. Ayırıcı tanıda GBS'nin yanı sıra, miyopati, nöromusküler bileşke bozuklukları ve diğer virüslere bağlı motor nöron hastalıkları akılda bulundurulmalıdır.

Aşısı: Atlar için yapılan aşılarda lisans aşamasına gelmesine rağmen sağlıklı gönüllülerle yapılan klinik çalışmalar halen devam etmektedir.^[17,19]

Antiviral tedavi: BNV enfeksiyonların tedavisi için henüz spesifik bir antiviral ajan yoktur. Ancak interferon α -2b'nin BNV meningoensefaliti tedavisinde etkin olduğunu iddia eden klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bunun mekanizması da BNV replikasyonunun *in vivo* inhibisyonudur.^[17,18]

Sivrisinekler ile mücadele korunmanın temelini oluşturmaktadır (kapı ve pencerelerden sivrisineklerin girişinin engellenmesi, ev çevresinde sivrisineklerin barınması ve çoğalmasına yol açacak odakların bertaraf edilmesi, uzun kollu gömlek ve pantolon giyilmesi, sivrisineklerin yoğun olduğu yerlerde hava karardıktan sonra kapalı korunaklı yerlerde bulunmaya gayret etmek önemlidir). Belediyelerin bu mücadelede katkısı çok önemlidir.

Sağlık Bakanlığı'na 12 Ağustos 2010 tarihinde Manisa ili Devlet Hastanesinden sinir sistemi belirtileriyle seyreden bir hastalık bildiriminde bulunulmuştur. Bu hastalarda yapılan laboratuvar incelemeleri sonucunda üç hastada Batı Nil Virüsü enfeksiyonu saptanmıştır. Daha sonra Sakarya, İzmir, Aydın ve Isparta'dan toplam dört yeni vaka daha Batı Nil Ateşi olarak tanımlanmıştır. Bugüne kadar beş ilimizde toplam yedi vakaya Batı Nil Ateşi tanısı konulmuş ve bu hastalardan üçü kaybedilmiştir.^[19]

Sonuç olarak, bu hastalıklarla ilgili salgınlarda, genel hastalıktan koruyucu önlemlerin alınması, normal hastane ve acil servis işleyişinde değişikliklere gidilmesi ve Sağlık Bakanlığı'nın konuyla ilgili genelgelerinin takibi ile süreç başarı ile yönetilebilecektir.

Kaynaklar

1. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
2. Taubenberger JK. The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Proc Am Philos Soc* 2006;150:86-112.
3. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Swine origin influenza (Swine Flu). *Indian J Pediatr* 2009;76:833-41.
4. Sağlık Bakanlığı "Pandemik H1N1 2009 Gribi Klinik Vaka Yönetimi Kitapçığı" <http://www.grip.gov.tr/images/stories/pdf/vakayonetimirehber.pdf>.
5. <http://www.saglik.gov.tr> (Sağlık Bakanlığı H1N1 hakkında basın açıklaması, 12.08.2010).
6. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009;45:191-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus - United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:826-9.
8. Dolin R. Influenza. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill; 2005. p. 1066-70.
9. Türk Tabipleri Birliği Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Bilimsel Değerlendirme Raporu. http://www.ttb.org.tr/kutuphane/kirim_kongo_rpr.pdf.
10. Sağlık Bakanlığı "Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü "Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Kitapçığı". <http://www.kirim-kongo.gov.tr/medya/kirimkongokitapcik.pdf>.
11. Sağlık Bakanlığı Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hakkında basın açıklaması. <http://www.saglik.gov.tr>.
12. Sağlık Bakanlığı "Kırım Kongo Kanamalı Ateşi" Bilgi Notu. www.saglik.gov.tr/extras/birimler/temel/kirim_kongo_bilginotu.doc.
13. Peters CJ. California encephalitis, Hantavirus pulmonary syndrome, and Bunyavirid hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2289-93.
14. Yazıcı Z. Batı Nil virüsü enfeksiyonu. *Turkish Journal of Infection* 2005;19:139-43.
15. Kılıç A, Doğanç L. Batı Nil Virus. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:284-290.
16. Nosal B, Pellizzari R. West Nile Virus. *CMAJ* 2003;168:1443-4.
17. Khabbaz RF, Ostroff SM, Leduc JW, et al. Emerging and re-emerging infectious disease threats. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 199-219.
18. Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile Virus. *Lancet Neurol* 2007;6:171-81.
19. Sağlık Bakanlığı "Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu Basın Bilgi Notu". <http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFF88F742D0D711251E9C66FF13E126BBA>.