



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KENE ISIRIĞI OLAN HASTALARDA KIRIM-KONGO
KANAMALI ATEŞİ ETKENİ VE KENE İLE BULAŞABİLEN
BORRELİA, COXIELLA TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Kübra FIRTINA TOPCU
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**SİVAS
2021**



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KENE ISIRIĞI OLAN HASTALARDA KIRIM-KONGO
KANAMALI ATEŞİ ETKENİ VE KENE İLE BULAŞABİLEN
BORRELİA, COXIELLA TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Kübra FIRTINA TOPCU

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

Prof. Dr. Zeynep SÜMER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2021



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen ve yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi' ne göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Ömer POYRAZ

Üye: Prof. Dr. Zeynep SÜMER

Üye: Prof. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI

Bu tez, 12/01/2021 tarih ve 2021/15 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Hilmi ATASEVEN

Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez yazım sürecimdeki katkılarından ötürü sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep SÜMER'e, Eğitimim süresince benden hiçbir yardımı esirgemeyen, deneyim ve katkılarını fazlasıyla aktarmaya çalışan sevgili hocalarım Prof. Dr. Ömer POYRAZ ve Prof. Dr. A. Yasemin ÖZTOP'a,

Asistanlığım süresince kendisinden öğrenmiş olduğum laboratuvar yönetimi, insan ilişkileri, akademik bilgi ve çalışmaların yanı sıra insanlığına, azmine ve dürüst ilişkilerine her zaman saygı duyduğum, hocam olduğu için kendimi şanslı saydığım laboratuvar sorumlumuz sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Mürşit HASBEK'e,

Akademik birikimini ve yardımlarını her zaman ileten Prof. Dr. Ahmet ALİM ve Doç. Dr. Cem ÇELİK'e,

Asistanlık yolunu beraber yürüdüğümüz, varlığına, dostluğuna her zaman şükrettiğim sevgili kıdemlim, çok sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Başak TEK'e ve diğer asistan arkadaşlarım Dr. Ümmühan KASAP ve Dr. H. Şeyma ERASLAN'a,

Asistanlığım süresince her türlü deneyimlerini paylaşan, tez çalışma sürecimde yardımlarını esirgemeyen, sohbet arkadaşım, sevgili ablam, Ayşegül ALTUN'a,

Yardımlarını ve desteklerini hep hatırlayacağım Ahmet AKIN, Aslı ÇABUK, Edip KOÇ, Sevgi KASAKA, Cihat İLBEYOĞLU, laboratuvarımızda çalışmış ve halen çalışmakta olan, sekreter, teknisyen, biyolog ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan sevgili annem Sadet FIRTINA ve babam Sürmeli FIRTINA'ya, canım ablalarım ve bitanecik kardeşim Oğuzhan'a,

Düştüğümde kaldıran, durduğumda ilerleten, gözüme fer olan, sevgili eşim Kerim TOPCU'ya,

Asistanlığım süresince arkadaşlıklarından her zaman mutluluk duyduğum fit kızlar ekibimize ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Kübra FIRTINA TOPCU

ÖZET

KENE ISIRIĞI OLAN HASTALARDA KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ ETKENİ VE KENE İLE BULAŞABİLEN BORRELİA, COXIELLA TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Kübra FIRTINA TOPCU
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Sivas, 2021

Çalışmada, kene ısırma öyküsü olan hastalarda *Coxiella burnetii* ve *Borrelia burgdorferi* etkenlerinin seropozitiflikleri ile Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsünün (KKKAV) nin araştırılması amaçlandı. Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) açısından Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında tetkik edilen hastalardan anamnezinde kene ısırma öyküsü olan 84 hasta örneği kullanıldı. Olguların %35.7'si kadın, %64.3'ü erkekti. Tamamı 18 yaş üzerinde olup %78.6'sı 18-65 yaş arası, %21.4'ü 66 yaş veya üzerindeydi. Olguların %88'i Sivas ili ve ilçelerinden olmak üzere, 5 farklı ilden başvurmuştu ve %84.5'i çiftçilik-hayvancılık ile uğraşmaktaydı. Olguların %84.5'inde trombositopeni (<150000) vardı. C Reaktif Protein (CRP) değeri hastaların %72.6'sında 35 mg/lt'den düşük, %27.4'ünde 35 mg/lt'ye eşit ve yüksekti. Olguların %66.7'si kene temasından sonra en erken 7 gün içinde başvurmuştu. Örnekler KKKA için real time reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) , *C.burnetii* için ELISA yöntemi, *B.burgdorferi* için ELISA ve western blot yöntemi kullanılarak test edildi. Örneklerin %76.2'sinde KKKA pozitif. Örneklerin %8.3'ünde *C. burnetii* faz II IgM, %34.5'inde faz II IgG pozitif. *Borrelia burgdorferi* taraması için yapılan ELISA testinde örneklerin %3.6'sında IgM, %6'sında IgG pozitif. Doğrulama testinde *B.burgdorferi* ELISA IgM pozitif örneklerin %66.7'si pozitif iken, ELISA IgG pozitif örneklerin tamamı negatif bulundu. Örneklerin %9.3'ünde *C.burnetii* IgM ve KKKA, %32.8'inde *C.burnetii* IgG ve KKKA, %1.5'inde *B.burgdorferi* IgM ve KKKA aynı anda pozitif. Sonuç olarak, bölgemizde kene ısırması ile başvuran hasta grubunda *C.burnetii* ve *B.burgdorferi* seropozitiflikleri belirlendi ve KKKAV pozitifliği saptandı.

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo kanamalı ateşi, Lyme, Q ateşi, kene teması.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER AND TICK-TRANSMITTED BORRELIA, COXIELLA SPECIES IN PATIENTS WITH TICK BITES

**Dr. Kübra FIRTINA TOPCU,
Department of Medical Microbiology,
Sivas, 2021**

In the study, it was aimed to investigate the seropositivity of *Coxiella burnetii* and *Borrelia burgdorferi* agents and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (KKKAV) in patients with a history of tick bite. The samples of 84 patients who applied to Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital between May and September 2019 and who were examined in the Medical Microbiology Laboratory for Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) were used. 35.7% of the cases were female and 64.3% were male. All of them were over 18 years old, 78.6% were between 18-65 years old, 21.4% were 66 years old or over. 88% of the cases applied from 5 different provinces, including Sivas province and its districts, and 84.5% were dealing with farming-animal husbandry. Thrombocytopenia (<150000) was present in 84.5% of the cases. C Reactive Protein (CRP) value was lower than 35 mg / L in 72.6% of the patients, and equal to and higher than 35 mg / L in 27.4% of the patients. 66.7% of the cases applied within 7 days at the earliest after the tick contact. The samples were tested using real time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for CCHF, ELISA method for *C. burnetii*, ELISA for *B. burgdorferi* and western blot method. CCHF was positive in 76.2% of the samples. *C. burnetii* phase II IgM was positive in 8.3% and phase II IgG was positive in 34.5% of the samples. In ELISA test for *B. burgdorferi*, 3.6% of the samples were IgM positive and 6% IgG positive. In the confirmation test, 66.7% of *B. burgdorferi* ELISA IgM positive samples were positive, while all ELISA IgG positive samples were negative. *C. burnetii* IgM and CCHF were positive in 9.3% of the samples, *C. burnetii* IgG and CCHF were positive in 32.8%, *B. burgdorferi* IgM and CCHF were simultaneously positive in 1.5% of the samples. As a result, *C. burnetii* and *B. burgdorferi* seropositivity was determined in the patient group presenting with tick bites in our region and CCHF positivity was detected.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Lyme, Q fever, tick contact.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
ŞEKİLER DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ	16
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1. Kene Isırığı ile Bulaşabilen Hastalıklar.....	19
2.1.1. Kene Türleri.....	19
2.1.2. Ülkemizde Kenelerle Bulaşabilen Hastalıklar	22
2.2. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	25
2.2.1. Tanım	25
2.2.2. Tarihçe	25
2.2.3. Epidemiyoloji.....	26
2.2.4. Etken	28
2.2.5. Bulaş Yolları	30
2.2.6. Klinik Bulgular	31
2.2.7. Laboratuvar Tanısı	32
2.2.8. Tedavi	32
2.3. Lyme Hastalığı	33
2.3.1. Tanım	33

2.3.2. Tarihçe	34
2.3.3. Epidemiyoloji.....	35
2.3.4. Etken	36
2.3.5. Bulaş Yolları	37
2.3.6. Klinik Bulgular	40
2.3.7. Laboratuvar Tanısı	42
2.3.8. Tedavi	46
2.4. Q Ateşi.....	47
2.4.1. Tanım	47
2.4.2. Tarihçe	47
2.4.3. Epidemiyoloji.....	49
2.4.4. Etken	52
2.4.5. Bulaş Yolları	53
2.4.6. Klinik Bulgular	55
2.4.7. Laboratuvar Tanısı	57
2.4.8. Tedavi	59
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	61
3.1. Çalışmaya alınan serum örnekleri	61
3.2. Çalışma yöntemi.....	61
3.2.1. Elisa	61
3.2.2. Western Blot	64
3.2.3. Real Time RT-PCR.....	66
3.3. İstatistiksel Metod	67
4. BULGULAR	68
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87

7. KAYNAKLAR	89
8.ÖZGEÇMİŞ	98



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
aPTT	: Aktive edilmiş kısmi tromboplastin süresi
ALT	: Alanin aminotransferaz ,
AST	: Aspartat aminotransferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Azotu
CK	: Kreatin fosfokinaz
CRP	: C Reaktif Protein
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EM	: Eritema migrans
FDA	: Food and Drug Administration
IFA	: İmmün Floresan Antikor Testi
IgM	: İmmunglobulin M
IgG	: İmmunglobulin G
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü
LCV	: Large Cell Variant
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
µl	: Mikrolitre

ml	: Mililitre
µm	: Mikrometre
nm	: Nanometre
NTU	: NovaTec Unit
OD	: Optik dansite
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	: Protrombin süresi
RNA	: Ribonükleik asit
rRNA	: Ribozomal RNA
RT-PCR	: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SCV	: Small Cell Variant
U	: Ünite
WB	: Western Blot

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: Türkiye’de kene kaynaklı hastalık yapan etkenler	23
Tablo 2. 2: Keneler ile bulaşabilen hastalıklar	24
Tablo 2. 3: Patojenik <i>Borrelia burgdorferi</i> Senu Lato Genomatürlerinin Özellikleri	37
Tablo 2.4: WB testi için piyasada bulunan ürünlerde genel olarak bulunan bantlar ..	44
Tablo 2. 5: Lyme borrelioz tanısında iki aşamalı seroloji stratejisinin uygulanışı ...	45
Tablo 3. 1: IgM referans değerlendirme kriterleri.....	65
Tablo 3. 2: IgG referans değerlendirme kriterleri	66
Tablo 4. 1: Cinsiyet dağılımı.....	68
Tablo 4. 2: Yaş dağılımı.....	68
Tablo 4. 3: İkamet dağılımı.....	69
Tablo 4. 4: Meslek dağılımı	70
Tablo 4. 5: Başvuru trombosit değerleri dağılımı	71
Tablo 4. 6: Başvuru CRP değerleri dağılımı.....	71
Tablo 4. 7: Temas sonrası başvuru günü.....	71
Tablo 4. 8: En küçük ve en büyük değerler.....	71
Tablo 4. 9: Etkenlerin sonuç dağılımı	72
Tablo 4. 10: Meslek Grupları ve Etkenler.....	74
Tablo 4. 11: KKKA ve Başvuru Trombosit Sayısı	75
Tablo 4. 12: <i>C.burnetii</i> IgM, <i>B.burgdorferi</i> IgM ve Başvuru Trombosit Sayısı.....	75
Tablo 4. 13: Temas Günü ve KKKA, <i>C.burnetii</i> IgM, <i>B.burgdorferi</i> IgM	76
Tablo 4. 14: Temas Günü ve Başvuru CRP Düzeyi.....	76
Tablo 4. 15: Temas günü ve Başvuru Trombosit Sayısı	76
Tablo 4. 16: KKKA ve Başvuru CRP Düzeyi.....	77
Tablo 4. 17: <i>C.burnetii</i> IgM , <i>B.burgdorferi</i> IgM ve Başvuru CRP Düzeyi.....	77
Tablo 4. 18: Cinsiyet ve KKKA, <i>C.burnetii</i> IgM , IgG, <i>B.burgdorferi</i> IgM	77
Tablo 4. 19: Cinsiyet ve Başvuru Trombosit Sayısı	78
Tablo 4. 20: Cinsiyet ve Başvuru CRP Düzeyi.....	78
Tablo 4. 21: Cinsiyet ve Temas Günü.....	78
Tablo 4. 22: Yaş ve KKKA.....	79
Tablo 4. 23: Yaş ve Temas Sonrası Başvuru Günü	79

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2. 1: Yumurtlayan dişi ixoid kene	21
Resim 2. 2: Hyalomma marginatum marginatum (erkek)	22
Resim 2. 3: Giemza ile boyanmış ince yayma kan örneğinde görülen spiroketler	37
Resim 2. 4: Karanlık saha mikroskobisinde görülen spiroketler	38
Resim 2. 5: Ixodes rinicus kenelerinin gelişimsel evreleri; soldan sağa larva, nimf, erişkin dişi ve erişkin erkek	39
Resim 2. 6: Ixodes rinicus soldan sağa larva, nimf, erişkin dişi	39
Resim 2. 7: Sırtta ve bacak ön yüzünde eritema migrans	41
Resim 2. 8: Edward Derrick Q ateşi ile enfekte edilmiş kobayların sıcaklığını ölçerken .	48
Resim 3. 1: Alegria test sribi	63
Resim 4. 1: <i>C. burnetii</i> test plağı	73
Resim 4. 2: <i>B. burgdorferi</i> ELISA test sribi	73
Resim 4. 3: <i>B. burgdorferi</i> Western blot IgM test şeridi	73
Resim 4. 4: <i>B. burgdorferi</i> Western blot IgG test şeridi	73

ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Kenelerin sistematikteki yerleri ve önemli türlerin dağılımı.....	20
Şekil 2.2: Avrupa'da keneler: Medikal ve veterinerlik önemi olan altı kene türünün dağılımı.....	21
Şekil 2. 3: KKKA ülkeler arası dağılımı.....	26
Şekil 2. 4: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olgularının yoğun olarak görüldüğü Kelkit Vadisi.....	27
Şekil 2. 5: KKKA İnsidans Haritası , Türkiye 2017	28
Şekil 2. 6: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olgularının ve Ölümlerinin Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017	28
Şekil 2. 7: Bunyavirüsün şematik gösterimi	29
Şekil 2. 8: Bunyavirales grubunun filogenetik ağacı	30
Şekil 2. 9: Tedavi edilmemiş Lyme borreliosis olgularında klinik evre ve antikor yanıtının zaman içerisindeki değişimi	46
Şekil 2. 10: 1947-1953 yılları arasında Q humması olguların saptandığı bölgeler ...	51
Şekil 2. 11: Q humması'nın bulaşı.....	54
Şekil 2. 12: C.burnetii'nin epidemiyolojisi ve ana klinik tabloları.....	55
Şekil 2. 13: C.burnetii 'nin faz varyasyonlarına göre antikor yanıtı.....	58
Şekil 3. 1: Test şeridi ve antijenler.....	65
Şekil 3. 2: Viral RNA izolasyonu	66

1. GİRİŞ

Keneler, dünyanın birçok yerinde yaygın olarak bulunan, başta memeliler ve kuşlar olmak üzere tüm omurgalı canlılardan gelişme dönemlerinin tamamında kan emmek zorunda olan ektoparazitlerdir. Toksikasyon, felç, kene ısırması sonucu oluşan yaralardan farklı patojenlerin girmesi, iş gücü kaybı ve hatta ölüm kenelerin patolojik etkilerindendir. Günümüzde 200'den fazla etkene vektörlük yapmaları önemlerini artırmaktadır. Dünyada bugüne kadar üç ailede 907 kene türü tanımlanmıştır. Türkiye'de ise toplam 47 kene türü rapor edilmiştir (1-6).

Keneler konaktan kan emerken hastalık etkenini bulaştırabilir. Kan emdikleri konakta herhangi bir hastalık etkeni olmasa da eşzamanlı olarak aynı konak üzerinde beslenen, enfekte olmayan diğer keneleri de enfekte edebilirler. Zorunlu kan emicilerden olan keneler hayat döngülerini tamamlayıncaya kadar kan emdikleri tüm canlılar risk altındadır. Kene kaynaklı hastalıkların önemi, Türkiye de dahil olmak üzere tüm dünyada artmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı kene türleri ülkemizin her bölgesinde yaygın olarak saptanmıştır. Ülkemizin coğrafik ve sosyoekonomik faktörlerinin etkisiyle insanların kene ile temas etme ihtimali yüksektir. Vektör hareketlerinin sıcak mevsimlerde artış göstermesi nedeniyle özellikle ilkbahar ve yaz aylarında daha fazla kene temas vakası görülmektedir (5-7).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) modern tıp literatürüne ilk kez 1944-45 yıllarında girmiştir. Türkiye'de ilk olgular 2002 Mayıs ayında Tokat yöresinde görülmüş ve sonrasında serolojik olarak KKKA tanısı koyulmuştur. Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKAV), *Bunyavirales* grubunun *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirus* genusunda sınıflandırılan bir RNA virüsüdür. Virüs insanlara kene ısırması yoluyla bulaşıp enfeksiyon oluşturmaktadır. Enfekte hayvanların kan ve doku ürünlerine temas sonucunda da bulaşabilir ve zoonotik enfeksiyon oluşturur. Ortalama inkübasyon süresi 2-7 gündür. Hastalık kısa bir kuluçka döneminden sonra, yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, miyalji, bazen nöropsikiyatrik ve kardiyovasküler bozuklukların ani başlangıcı ile kendini gösterir. Hastalık gidişatı; peteşiden mukoza zarlarında ve deride görülen büyük hematomlara kadar değişebilen hemorajik bulguları içerir. Ölüm genellikle 5-14. günler arasında görülmektedir. Tanıda virüsün

izolasyonu, serolojik yöntemler ve viral RNA'nın tespitine yönelik moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Hastalığın ilk haftasında lökopeni, nötropeni, trombositopeni hemen hemen olguların tamamına yakın bir bölümünde görülür. Ölümcül olgularda trombosit sayıları son derece düşük olabilir. Hastalığının özgün bir tedavisi yoktur. Standart tedavisi yoğun bakım izlemi ve destekleyici tedavidir. Tam kan, trombosit ve taze dondurulmuş plazma transfüzyonları gerekli olabilir (5,8-11).

Lyme borreliosis, insanlara kene ısırması yoluyla geçen bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi sensu lato*'nun oluşturduğu, kuzey yarımkürenin ılımlı iklimlerinde en sık görülen kene kaynaklı hastalık olarak kabul edilir. Amerika, Avrupa ve Asya'da bulunur ancak çoğu olgu belirli endemik bölgelerde kümelenir. Vektör olan *Ixodes ricinus* türü kenelerin Türkiye'de birçok bölgede bulunması, hastalığın ülkemizde de yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Üç döneme ayrılan hastalık tablosu görülmektedir. Genellikle her aşamada farklı klinik bulgularla kademeli olarak ortaya çıkar. Tanıda benimsenen yaklaşım, iki aşamalı seroloji ile desteklenmiş klinik tanıdır. Oral verilebilen amoksisilin, doksisiklin veya sefuroksim ile etkin şekilde tedavi edilebilir (12-20).

Q ateşi (Q humması), sporadik olgular olarak veya salgınlar yoluyla ortaya çıkabilen, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu, dünya çapında dağılımı olan ve insanlarda sistemik hastalık yapabilen bir zoonotik hastalıktır. Keneler, sığır, koyun ve keçi hastalık bulaşında vektör olarak rol alabilen kaynaklardır. Yeni Zelanda dışında tüm dünyada görülür. Ülkemizde *C.burnetii* enfeksiyonunun enzootik olduğu kabul edilmektedir. Keneler, *C.burnetii*'nin ana rezervuarı ve vektörü olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar kırktan fazla kene türünden *C.burnetii*'nin izole edildiği bildirilmiştir. Doğum ürünleri yüksek miktarda bakteri içermesi nedeniyle mera ve topraklara bakterinin bulaştırılmasında en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir. Q ateşi, çiftlik hayvanlarıyla yakın temas sonucu gelişen bir mesleki hastalık olarak kabul edilir. Enfeksiyon asemptomatik serokonversiyona, akut hastalığa veya kronik hastalığa yol açabilir. Tanıda serolojik yöntemler kullanılır. Tedavide çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır (21-29).

Çalışmamızda Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, KKKA açısından Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında tetkik edilen hastalardan anamnezinde kene ısırma öyküsü olan 84 hasta örneği kullanıldı. Bölgemizde kene ısırması öyküsü ile başvuran hastalarda ilk aşamada tetkik edilen etken, sıklıkla görülmesi nedeniyle KKKAV'dür. Çalışmamızda KKKAV'ünün yanı sıra kene ısırması ile bulaşabilen *C.burnetii* ve *B. burgdorferi* etkenlerinin seropozitifliklerinin araştırılması amaçlandı. Ülkemizde belirtilen bakteriyel etkenlerin seropozitiflik çalışmaları, çeşitli bölgelerde dönem dönem yapılmış olup farklı bölgesel veriler bulunmaktadır. Bölgemizde yakın zamanda benzer çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle çalışmamızda elde edilen bulgular bölgesel ve ulusal verilere katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

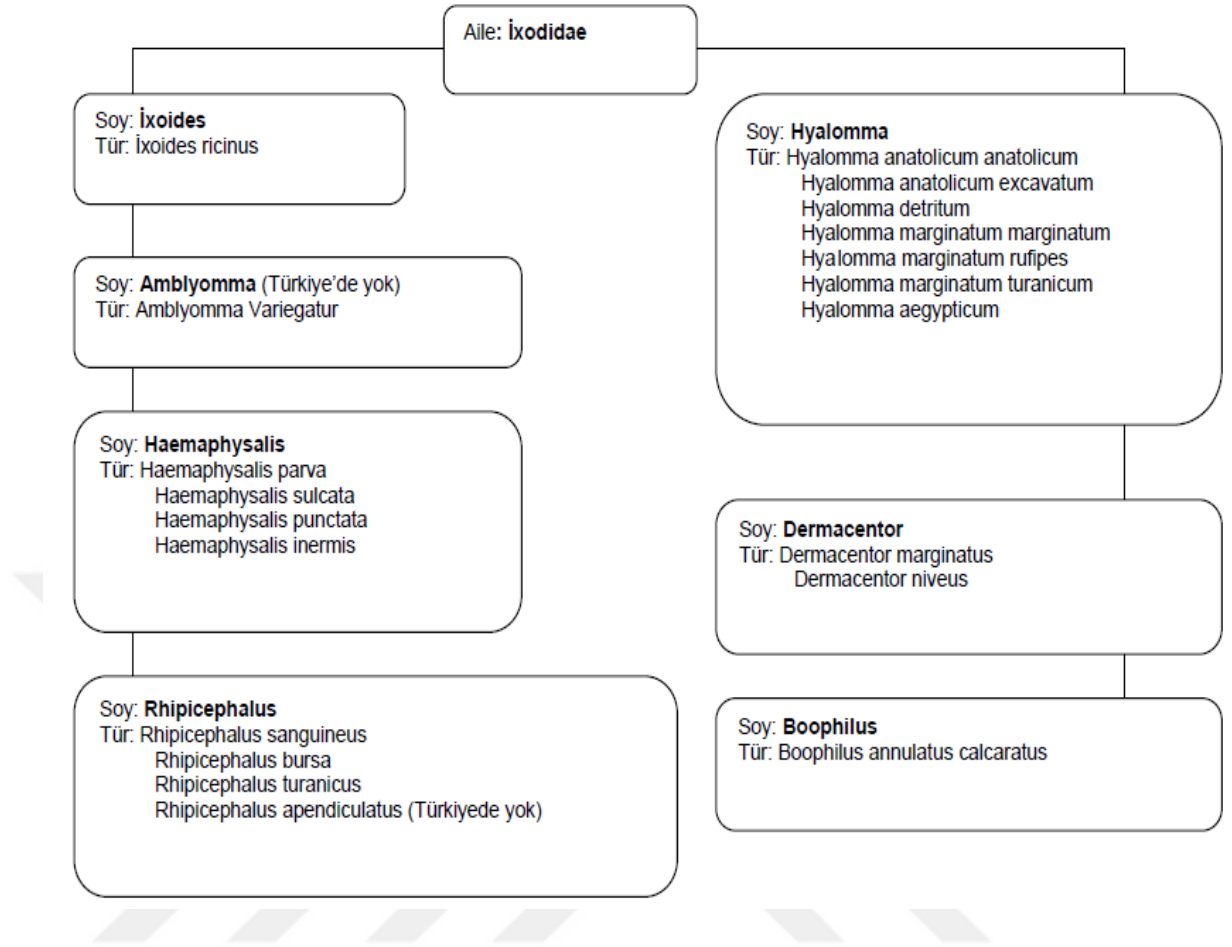
2.1. Kene Isırığı ile Bulaşabilen Hastalıklar

2.1.1. Kene Türleri

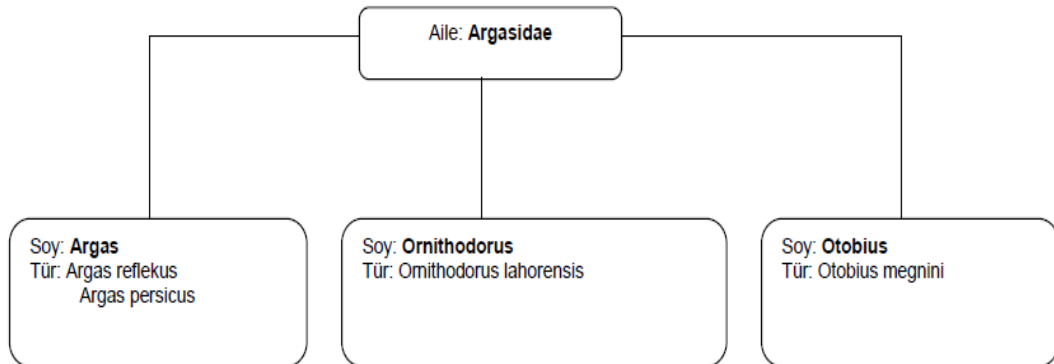
Keneler, dünyanın birçok yerinde yaygın olarak bulunan, başta memeliler ve kuşlar olmak üzere tüm omurgalı canlılardan gelişme dönemlerinin tamamında kan emmek zorunda olan ektoparazitlerdir. Ülkemizde kene halk arasında; sakırğa, yavısı, kerni gibi isimlerle bilinir. Kenelerin patolojik etkilerine baktığımızda; vektörlük, toksikasyon, felç, kene ısırması sonucu oluşan yaralardan farklı patojenlerin girmesi, iş gücü kaybı ve hatta ölüm sayılabilir. Günümüzde kenelerin gerek mekanik gerekse biyolojik vektör olarak 200'den fazla etkeni taşımaları onların önemini artırmaktadır(1,2,30).

Keneler, hayvanlar aleminin Artropoda anacı, Chelicerata anaç altı, Arachnida sınıfı, Acari sınıfı altı, Metastigmata dizisi, Ixodidae (sert keneler), Argasidae (yumuşak keneler) ve Nuttalliellidae ailelerinde yer alırlar. Dünyada bugüne kadar üç ailede 907 (Ixodidae: 720, Argasidae: 186, Nuttalliellidae: 1) kene türü tanımlanmıştır. Türkiye'de ise; Ixodidae ailesinde altı soyda 39 tür ve Argasidae ailesinde üç soyda 8 tür olmak üzere toplam 47 kene türü rapor edilmiştir. Kenelerin sistematikteki yerleri ve önemli türlerin dağılımı şekil 2.1'de, Avrupa'da bulunan, medikal ve veterinerlik alanlarında önemli olan 6 kene türünün dağılımı da şekil 2.2 'de gösterilmektedir (2,4,31,32).

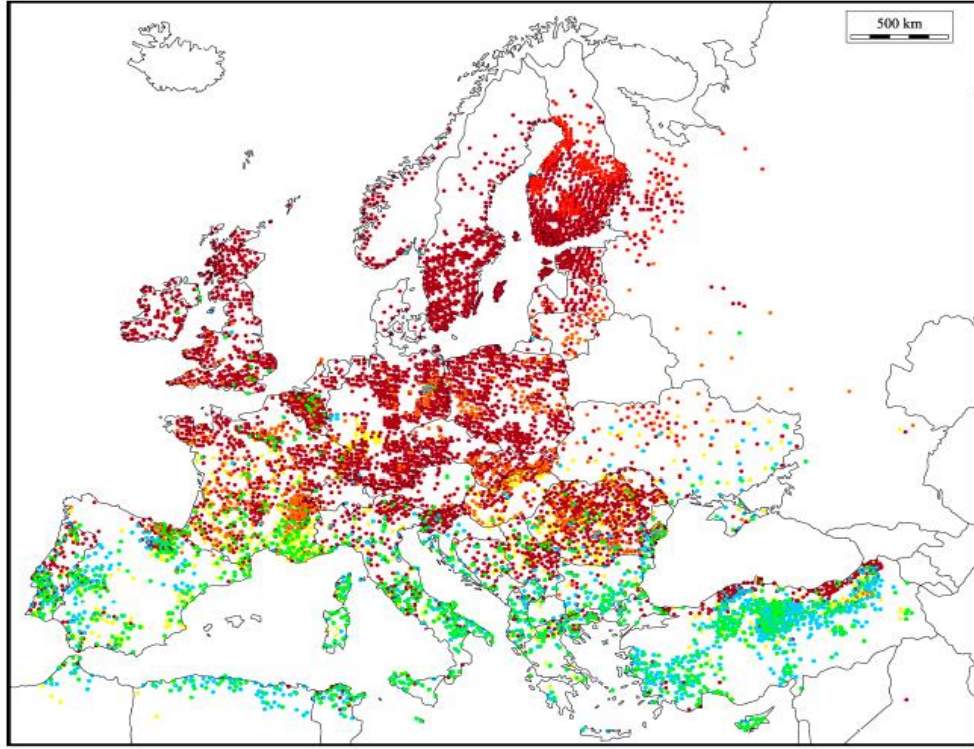
Ixodid keneler üç aktif aşamadan (larva, nimf ve yetişkin) gelişirken, argasid keneler larva ve yetişkin aşamalarına ek olarak dokuz nimfal aşamaya sahiptir. Yumurta döneminden sonra, larva ve nimf dönemlerini geçirerek ergin olurlar. Larva, nimf ve ergin tüm aktif dönemlerinde beslenme ihtiyacı başta olmak üzere gömlek değiştirebilmek, yumurtlayabilmek ve sperm üretebilmek için sıcak ve soğukkanlı hayvanlardan kan emmek zorundadırlar. Konaklarına tutunup vücudunun ön kısmındaki ağız organellerini deri içine sokarlar ve sabitlenip doyana kadar aynı yerden kan emerler. Argasidae ailesinde bulunan keneler çok kısa sürelerde çok miktarda kan emip doyarlar. Ixodidae ailesinde bulunan kenelerin doyması ise birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürebilmektedir. Resim 2.1'de yumurtlayan dişi ixoid kene, resim 2.2'de erkek *hyalomma marginatum marginatum* kenesi gösterilmektedir (1,2,31,33,34).



Şekil 2.1 devamı



Şekil 2. 1:Kenelerin sistematikteki yerleri ve önemli türlerin dağılımı (30)



● *Ixodes ricinus* ● *Dermacentor marginatus* ● *Hyalomma marginatum*
● *Ixodes persulcatus* ● *Dermacentor reticulatus* ● *Rhipicephalus sanguineus complex*

Şekil 2.2:Avrupa'da keneler: Medikal ve veterinerlik önemi olan altı kene türünün dağılımı (2)



Resim 2. 1:Yumurtlayan dişi ixoid kene(34)



Resim 2. 2: *Hyalomma marginatum marginatum* (erkek) (34)

Keneler konaktan kan emerken hastalık etkenini bulaştırmasının yanında, transovarial, transstadial, venereal ve nonviremik nakil şekilleriyle yeni nesillerini, bir sonraki gelişim dönemlerini ve çiftleşme sırasında da birbirlerini enfekte edebilirler. Kan emdikleri konakta herhangi bir hastalık etkeni olmasa da eşzamanlı olarak aynı konak üzerinde beslenen, enfekte olmayan diğer keneleri de enfekte edebilirler. Bu nedenle de, kene ile bulaşan hastalık etkenleri, nesilden nesile, bir canlı türünden farklı canlı türüne, hatta farklı coğrafi bölgelere aktarılabilir. Zorunlu kan emicilerden olan keneler hayat döngülerini tamamlayıp bitirinceye kadar kan emdikleri tüm canlılar risk altındadır (1).

2.1.2. Ülkemizde Kenelerle Bulaşabilen Hastalıklar

Kene kaynaklı hastalıkların önemi, Türkiye de dahil olmak üzere tüm dünyada artmaktadır. Kene kaynaklı enfeksiyonların insanlara bulaşında önemli olan türler Ixodidae ailesinde bulunan *Ixodes*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Hyalomma* ve *Rhipicephalus* cinslerindeki kenelerdir. *Amblyomma* cinsi hariç bu keneler Türkiye’de kene epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda ülkemizin her bölgesinde yaygın olarak saptanmıştır. Türkiye’de kene kaynaklı hastalık yapan etkenler tablo 2.1’de gösterilmektedir. Küresel ısınma, çevresel ve ekolojik değişiklikler ve uygun

habitatların varlığı kenelerin etkisini artırır, kene kaynaklı hastalıkların daha sık ortaya çıkmasına neden olur. Ülkemizin coğrafik ve sosyoekonomik faktörlerinin etkisiyle insanların kene ile temas etme ihtimali yüksektir. Keneler Şubat ile Aralık ayları arasında hayvanlar üzerinde görülürler. Vektör hareketlerinin sıcak mevsimlerde artış göstermesi nedeniyle özellikle ilkbahar ve yaz aylarında daha fazla kene temas vakası görülmektedir. Keneler ile nakledilebilen başlıca hastalık etkenleri tablo 2.2’de gösterilmiştir (5-7).

Tablo 2. 1:Türkiye’de kene kaynaklı hastalık yapan etkenler (7)

Bakteriyel	Anaplasmosis Candidatus Rickettsia vini Aegyptianellosis Tick-borne typhus Ehrlichiosis Lyme borreliosis Tick-borne relapsing fever Tularaemia Bartonellosis Hemoplasmosis	Viral	Tick-borne encephalitis Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Louping-ill Lumpy skin disease
		Protozoal	Babesiosis Theileriosis Cytauxzoonosis Hepatozoonosis
		Filarial Nematod	Acanthocheilonemasis

Tablo 2. 2:Keneler ile bulaşabilen hastalıklar (4)

Hastalık Adı	Etken	Vektörler	Konaklar
Anaplasmosis	<i>Anaplasma marginale</i> , <i>A. centrale</i>	<i>Boophilus</i> , <i>Dermacentor</i> , <i>Rhipicephalus</i> , <i>Hyalomma</i> , <i>Ixodes</i> , <i>Ornithodoros</i> türleri	Siğir
	<i>A. ovis</i>	<i>Boophilus</i> , <i>Dermacentor</i> , <i>Rhipicephalus</i> , <i>Hyalomma</i> , <i>Ixodes</i> , <i>Ornithodoros</i> türleri	Koyun, keçi, geyik
Monositik anaplasmosis	<i>A. bovis</i> syn. (<i>Ehrlichia bovis</i>)	<i>Amblyomma</i> , <i>Hyalomma</i> , <i>Rhipicephalus</i> türleri	Siğir
Granulositik anaplasmosis	<i>A. phagocytophilum</i> (syn. <i>E. phagocytophilum</i>)	<i>Ixodes</i> türleri	Tek tırmaklılar, ruminantlar, kemiriciler, kuşlar, insan
Canine cyclic thrombocytopeni	<i>A. platys</i>	<i>R. sanguineus</i>	<i>Canidae</i> 'ler
Aegyptianellosis	<i>Aegyptianella</i> spp.	<i>Argas persicus</i>	Kanatlılar
Canine monositic ehrlichiosis	<i>E. canis</i>	<i>R. sanguineus</i>	<i>Canidae</i> 'ler
Human/canine monositic ehrlichiosis	<i>E. chaffeensis</i>	<i>A. americanum</i>	<i>Canidae</i> 'ler, insan
Canine granulositic ehrlichiosis	<i>E. ewingii</i>	<i>Amblyomma</i> , <i>Dermacentor</i> türleri	<i>Canidae</i> 'ler, geyik
Ovine ehrlichiosis	<i>E. ovina</i>	<i>Rhipicephalus</i> türleri	Koyun, keçi
Heart water (cowdriosis)	<i>E. ruminantum</i> (<i>Cowdria ruminantum</i>)	<i>Amblyomma</i> türleri	Ruminantlar
Rocky mountain spotted fever	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Dermacentor</i> türleri, <i>R. sanguineus</i> , <i>A. cajennense</i>	İnsan, köpek, kemiriciler
Q fever	<i>Coxiella burnetti</i>	<i>Amblyomma</i> ve diğer kene türleri	Siğir, koyun, kuşlar, kemiriciler
Lyme disease	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	İnsan
Tick-borne relapsing fever	<i>Borrelia</i> spp.	<i>Ornithodoros</i> türleri	Kemiriciler
Bovine borreliosis	<i>B. theileri</i>	<i>Rhipicephalus</i> türleri	Siğir
Avian borreliosis	<i>B. anserina</i>	<i>Argas persicus</i>	Kanatlılar
Tularaemia	<i>Francisella tularensis</i>	Çeşitli kene türleri	İnsan, koyun, at, domuz, kanatlılar, kemiriciler
Canine hemoplasmosis	<i>Mycoplasma haemocanis</i>	<i>R. sanguineus</i>	Köpek
Crimean-Congo haemorrhagic fever	<i>Bunyaviridae</i>	Çok sayıda kene türü, Türkiye'de temel vektörü <i>H. marginatum</i>	İnsan, siğir, koyun, keçi, tavşan, domuz, geyik ve diğerleri
Tick-borne encephalitis	<i>Flaviviridae</i>	<i>Ixodes</i> spp.	İnsan, siğir, koyun, at, köpek ve diğer memeliler
Colorado tick fever	<i>Reoviridae</i>	<i>Dermacentor</i> spp.	İnsan
African swine fever	<i>Asfarviridae</i>	<i>Ornithodoros</i> spp.	Domuz
Louping ill	<i>Flaviviridae</i>	<i>I. ricinus</i>	Koyun ve diğer birçok konak
Theileriosis	<i>T. parva parva</i>	<i>R. appendiculatus</i>	Siğir, manda
	<i>T. parva lawrencei</i>	<i>R. appendiculatus</i> , <i>Rhipicephalus</i> spp.	Siğir, manda
	<i>T. annulata</i>	<i>Hyalomma</i> spp.	Siğir, su mandası
	<i>T. mutans</i>	<i>Amblyomma</i> spp.	Siğir, manda
	<i>T. velifera</i>	<i>Amblyomma</i> spp.	Siğir, manda
	<i>T. sergenti</i> (syn. <i>T. orientalis</i>)	<i>Haemaphysalis</i> spp.	Siğir, manda
	<i>T. orientalis</i>	<i>Haemaphysalis</i> spp.	Siğir
	<i>T. lestoquardi</i> (syn. <i>T. hirci</i>)	<i>Hyalomma</i> spp.	Koyun, keçi
	<i>T. ovis</i>	<i>Rhipicephalus</i> spp., <i>Hyalomma</i> spp.	Koyun, keçi
	<i>T. equi</i> (syn. <i>B. equi</i>)	<i>Dermacentor</i> spp., <i>Hyalomma</i> spp., <i>Rhipicephalus</i> spp.	Tek tırmaklılar
	<i>B. bigemina</i>	<i>Rhipicephalus</i> (<i>Boophilus</i>) spp.	Siğir, su buffalosı, yabani ruminantlar
	<i>B. bovis</i>	<i>Rhipicephalus</i> (<i>Boophilus</i>) spp., <i>Ixodes</i> spp., <i>R. bursa</i>	Siğir, su buffalosı, yabani ruminantlar
	<i>B. divergens</i>	<i>I. ricinus</i>	Siğir, su buffalosı, yabani ruminantlar
	<i>B. major</i>	<i>Hae. punctata</i>	Siğir
	<i>B. ovis</i>	<i>R. bursa</i>	Koyun, Keçi
	<i>B. motasi</i>	<i>R. bursa</i> , <i>Haemaphysalis</i> spp.	Koyun, Keçi
	<i>B. caballi</i>	<i>Hyalomma</i> spp., <i>Dermacentor</i> spp., <i>Rhipicephalus</i> spp.	Tek tırmaklılar
	<i>B. canis</i>	<i>R. sanguineus</i> , <i>Hae. leachi</i> , <i>D. reticulatus</i>	Köpek ve yabani canideler
	<i>B. microti</i>	<i>Dermacentor</i> spp., <i>Rhipicephalus</i> spp., <i>Ixodes</i> spp.,	Rodent, insan
Canine hepatoozoonosis	<i>Hepatozoon canis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Köpek
	<i>H. americanum</i>	<i>Amblyomma maculatum</i>	Köpek

2.2. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

2.2.1. Tanım

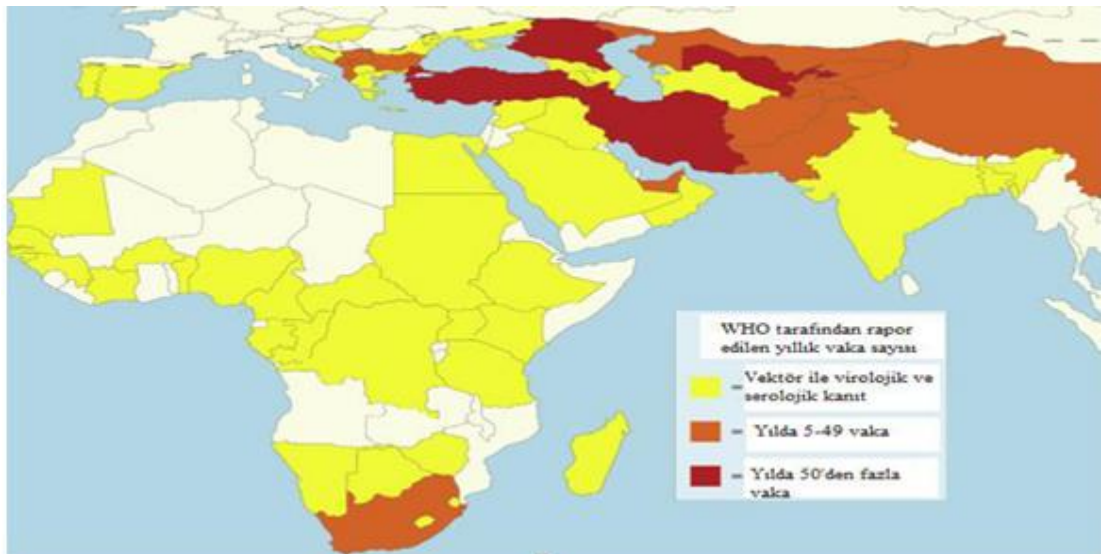
Kırım-Kongo kanamalı ateşi , Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde tarif edilen ölümcül viral enfeksiyondur. Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, *Bunyavirales* grubunun *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirus* genusunda sınıflandırılan bir RNA virüsüdür. İnsanlara başlıca vektörü olan *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşabilir. Enfekte hayvanların kan ve doku ürünlerine temas sonucunda da bulaşabilir ve zoonotik enfeksiyon oluşturur. Hastalık kısa bir kuluçka döneminden sonra, yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, kusma, ishal, miyalji, bazen nöropsikiyatrik ve kardiyovasküler bozuklukların ani başlangıcı ile kendini gösterir. Hastalık; peteşiden mukoza zarlarında ve deride görülen büyük hematoma kadar değişebilen hemorajik bulguları içerir (36-39).

2.2.2. Tarihçe

Hastalığın ilk kez on ikinci yüzyılda bugünkü Tacikistan'ın olduğu bölgede görüldüğü öne sürülmektedir. Modern tıp literatürüne ise ilk kez 1944-45 yılları yaz aylarında Kırım'da Nazi işgalinden kurtulan köylülere yardım eden yaklaşık 200 kadar Sovyet askerinde ateşli bir hastalığın görülmesiyle girmiştir. Hastalığın kenelerle ilişkisi belirlenmiş ve hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi adı verilmiştir. Virüs, 1967 yılında hastalardan alınan kan ve dokuların yenidoğan farelerin beynine inokule edilmesiyle izole edilmiştir. Belçika Kongosu'nda (bugünkü Demokratik Kongo Cumhuriyeti) 1956 yılında ateşli bir hastadan izole edilen ve Kongo Virüs olarak adlandırılan virüsle Kırım Kanamalı Ateşi virüsünün antijenik olarak ayırt edilemediği görülmüştür. Kongo Virüs ile Kırım Kanamalı Ateşi virüsünün 1969 yılında aynı virüsler olduğunun belirlenmesi üzerine virüs Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü, hastalık ise Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olarak yeniden adlandırılmıştır. Türkiye'de ilk olgular 2002 yılı Mayıs ayında Tokat yöresinde görülmüş ve sonradan serolojik olarak KKKA ateşi tanısı koyulmuştur (8,40,41).

2.2.3. Epidemiyoloji

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olguları dünya genelinde üç kıtada ve toplamda 30'dan fazla ülkede görülmektedir. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, kene ile bulaşan virüsler içinde en yaygın coğrafik dağılımı gösteren virüstür. Tıbbi önemi olan Arbovirüsler içinde Dang ateşi virüsünden sonra en yaygın görülen virüstür. Virüsün geniş dağılımı, esas vektörü olan *Hyalomma* kenelerinin geniş dağılımı ile çakışmaktadır. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Afrika, Güneydoğu Avrupa (Balkanlar), Orta Doğu ve 50. kuzey paralelinin güneyinde kalan Asya ülkelerini içine alan otuzdan fazla ülkede endemiktir. Hastalığın Amerika ve Avustralya kıtalarında görüldüğü yönünde herhangi bir bildirim yoktur. Yirminci yüzyılın esas KKKA salgınları, eski Sovyetler Birliği'nde (Kırım, Rostov, Astrakhan), Bulgaristan'da (1953 ve 1974 arasında bildirilen 1105 olguyla) ve Çin'de Xinjiang bölgesinde (1965 ve 1994 arasında 260 çiftçinin enfekte olduğu) %80'lik bir ölüm oranı ile giden olgular şeklinde bildirilmiştir. Dünya genelinde vaka ölüm oranı yaklaşık %30 olarak bildirilmektedir. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ülkeler arası dağılımı şekil 2.3'te gösterilmektedir. Günümüzde ana salgın bölgeleri Orta Doğu'da (Türkiye ve İran) bulunmaktadır ve 2002'den bu yana Türkiye'de 10.000'den fazla olgu belgelenmiştir. Türkiye'de ilk olgu 2002 yılında Kelkit vadisinde yer alan Tokat ilinde gözlenmiştir. Kelkit vadisinde (şekil 2.4) halen yoğun olarak görülmektedir (8,9,39-41).



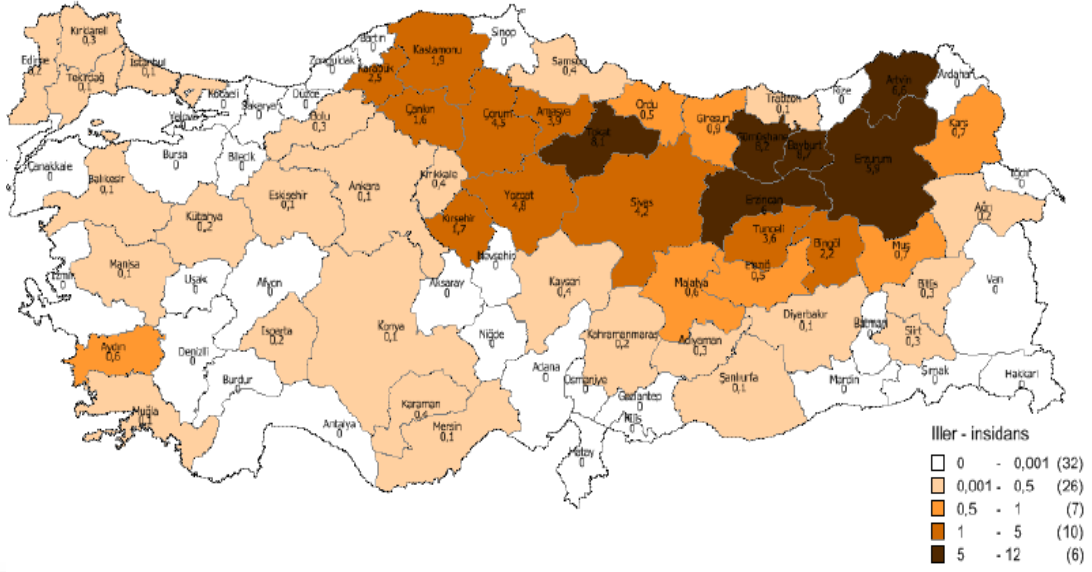
Şekil 2. 3:KKKA ülkeler arası dağılımı (9)



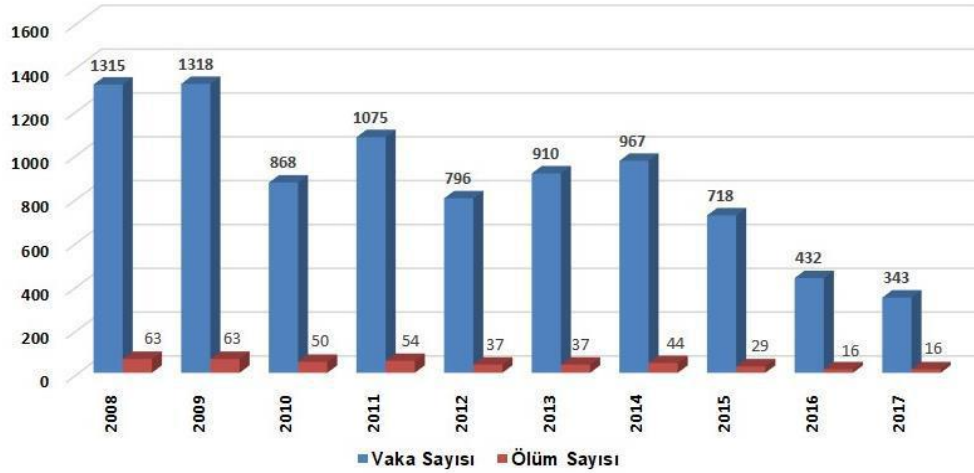
Şekil 2. 4:Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olgularının yoğun olarak görüldüğü Kelkit Vadisi (3)

2003 yılında Tokat ile yakın çevresindeki illerde (Yozgat, Sivas, Amasya, Çorum ve Gümüşhane) benzer olguların tespit edilmesi üzerine hastalık Sağlık Bakanlığı tarafından tanımlanmış ve 2003 yılı Aralık ayından itibaren C Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar arasına dahil edilmiştir. Son çalışmalarla birlikte Karadeniz’den, Marmara bölgesine, Doğu Anadolu’dan, İç Anadolu ve Ege bölgesinde bazı illere kadar saptandığı görülmektedir. Bu yayılımda en önemli nedenlerin vektör kenelerin geniş bir konak ağına sahip olması ve göçmen kuşlar yoluyla dağılımlarının sağlanması olduğu düşünülmektedir (1,5,41).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 2002- 2015 yılları arasında toplam 9787 olgu görülmüştür. Bunlardan 469’unun (%4,79) ölümle sonuçlandığı rapor edilmiştir. Ülkemizde KKKA olguları arasındaki ölüm oranı yaklaşık %5’tir. Hastalığın ülkemizdeki insidansı şekil 2.5’te gösterilmektedir. Hastalık Türkiye’de, kenelerin aktivitesine bağlı olarak genellikle Nisan-Ekim ayları arasında görülmektedir. Olgu sayıları Haziran ve Temmuz aylarında pik yapmaktadır. Olguların ve ölümlerin yıllara göre dağılımları şekil 2.6’da gösterilmektedir (10,41,43).



Şekil 2. 5:KKKA İnsidans Haritası , Türkiye 2017 (4)



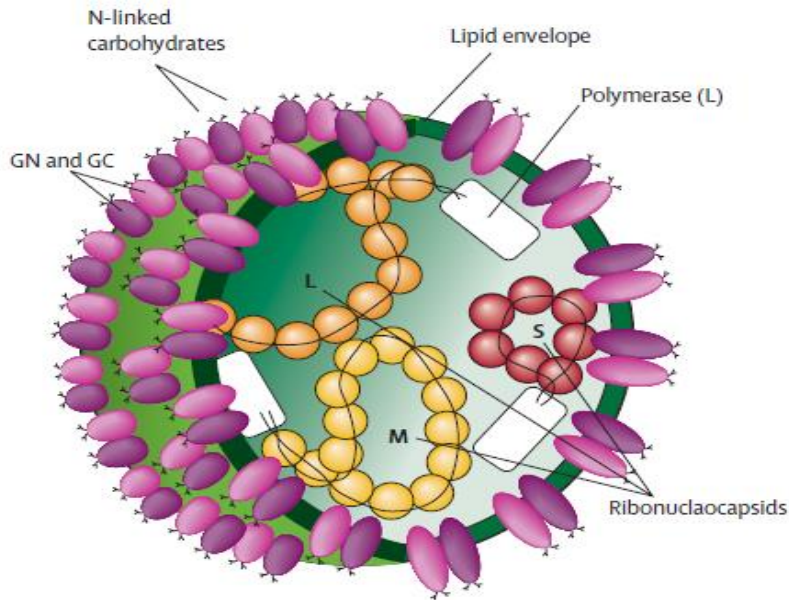
Şekil 2. 6:Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olgularının ve Ölümlerinin Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017 (5)

2.2.4. Etken

Hastalığın etkeni, *Bunyavirales* grubunun, *Nairovirus* ailesine ait *Orthonairovirus* genusunda sınıflandırılan KKKAV'dür. Bunyavirüsler 80-120 nanometre (nm) çapında, sferik veya pleomorfik görünümde, üç segmentli tek sarmallı RNA genomu içeren negatif polariteli ve zarflı virüslerdir. Virüs genomu küçük (small-S), orta (me-

dium-M) ve büyük (large-L) olmak üzere 3 segmentten oluşur. S segmenti viral nükleokapsid proteinini (N), M segmenti ile membran glikoprotein prekürsörlerini (GN ve GC), L segmenti ise RNA polimerazı kodlamaktadır (şekil 2.7). S segment analizine göre virüs 7 ana filocoğrafik gruba (Afrika 1, 2, 3; Asya 1, 2; Avrupa 1, 2) ayrılmıştır. Her üç genomik segment virüsün coğrafi yayılımı ile ilişkili yüksek düzeyde genetik değişkenlik sergilemektedir. Virion, endositoz, hemaglutinasyon ve konak bağışıklık cevabını indüklemekten önce hücre yapışma sürecinde önemli bir rol oynayan GN ve GC glikoproteinlerini içeren bir lipit zarftan oluşur. *Nairovirus* ailesi, 7 ayrı serolojik alt gruba bölünmüş 34 farklı virüs içerir (şekil 2.8). Bu ailedeki sadece 3 virüs insanlarda hastalığa neden olabilir. Kırım Kongo kanamalı ateşi; Dugbe ateşi ve Nairobi koyun ateşinden daha büyük önem taşır (9,10,41,46).

Virüs, çevre koşullarına dayanıklı olmadığı için konak dışında uzun süre yaşayamaz. Kanda 40°C’de 10 gün canlılığını koruyabilirken, donmuş tuzlu suda yıllarca hayatta kalabilir. Düşük pH ve ultraviyole ile hızla inaktive olur. Virüs 75°C’de 5 dakikada (dk), 56°C’de 30 dk’da inaktive olur. Dezenfektanlardan % 1 hipoklorid ve % 2 gluteraldehide duyarlıdır.(6)



Şekil 2. 7:Bunyavirüsün şematik gösterimi (36)

— Subphylum: <i>Polyploviricota</i>	Phylum: <i>Negamaviricota</i>	2 classes	history
— Class: <i>Ellioviricetes</i>	Subphylum: <i>Polyploviricota</i>	1 order	history
— Order: <i>Bunyavirales</i>	Class: <i>Ellioviricetes</i>	12 families	history
+ Family: <i>Arenaviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	4 genera	history
+ Family: <i>Cruliviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	1 genus	history
+ Family: <i>Fimoviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	1 genus	history
+ Family: <i>Hantaviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	4 subfamilies	history
+ Family: <i>Leishbuviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	1 genus	history
+ Family: <i>Mypoviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	1 genus	history
— Family: <i>Nairoviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	15 species 4 genera	history
— Genus: <i>Orthonairovirus</i>	Family: <i>Nairoviridae</i>	15 species	history
Species: <i>Artashat orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Chim orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Dera Ghazi Khan orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
★ Species: <i>Dugbe orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Estero Real orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Hazara orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Hughes orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Kasokero orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Keterah orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
Species: <i>Nairobi sheep disease orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history

Şekil 2. 8:Bunyavirales grubunun filogenetik ağacı (47)

2.2.5. Bulaş Yolları

Hastalığın ülkemizde yayılmasından Ixodidae familyasından *Hyalomma marginatum marginatum* kenisi sorumludur. Virüs insanlara kene ısırması yoluyla bulaşır. Enfekte hayvanların kan ve dokularına temas veya hastalarla yakın temas sonucunda da bulaşabilir. Virüs, daha önce aralarında *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma marginatum rufipes*, *Hyalomma impeltatum*, *Hyalomma impressum*, *Hyalomma. marginatum*, *Haemaphysalis punctata*, *Hyalomma anatolicum*, *Amblyomma variegatum* ve *Boophilus decoloratus* türü de olan 30 civarında keneden izole edilmiştir. Hastalık için esas vektör, virüsün Avrupa'daki ana taşıyıcısı Akdeniz hyalomması olarak bilinen *Hyalomma marginatum marginatum*'dur (3,5,37,48).

Virüsün yaşam döngüsü 'kene-omurgalı-kene' şeklindedir. Enfekte anne keneden yumurtaya transovarial, larva-nimf-erişkin şeklinde de transstadial olarak geçiş gösterirler. Virüs kenelerde devamlı olarak bulunur. Kenelerin kan emmek için omurgalılara ihtiyacı vardır. Çeşitli hayvanlar (koyun, keçi, sığır, devekuşları), büyük yabani otçullar, tavşanlar, kirpi, KKKAV ile enfekte olabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle belirgin olmayan veya subklinik hastalığa neden olur. Görülmektedir ki diğer konaklar

viremik dönemde olduğunda, KKKAV'nün insana bulaşması için tehlikelidirler. Enfeksiyonun oluşması için 1-10 virüs alınması yeterlidir (3,11,48).

2.2.6. Klinik Bulgular

Hastalık; hafif, nonspesifik febril sendromdan, vasküler sızıntı, çoklu organ yetmezliği, şok ve kanamaya kadar gidebilen çeşitli klinik formlarda görülebilir. Ortalama inkübasyon süresi 2-7 gündür. Literatürde uzamış inkübasyon süreleri belirtilmekle beraber en fazla 12 gün olarak kabul edilmektedir (9,49).

Hastalığın seyrinde tipik olarak; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönem olmak üzere 4 evre görülmektedir. Prehemorajik fazda ani başlayan ve ortalama 4-5 gün devam eden ateş (39-41 °C), baş ağrısı, myalji ve baş dönmesi görülür. Ense ağrısı, ense sertliği, boğaz ağrısı, gözlerde ağrı ve fotofobi, yüzde hiperemi, kas, eklem ve sırt ağrıları ortaya çıkarak influenzaya benzer bir tablo oluşur. Ateş intermittant seyirlidir. Başlangıçta bulantı, kusma olabilir ve bunlara karın ağrısı ile kısa süreli sulu ishal eşlik edebilir. Huzursuzluk içindeki hastada çeşitli derecelerde duyuşsal ve emosyonel değışiklikler görülebilir. Birkaç gün içinde hastaların şuur durumu bulanıklaşıp, konfüze ve ajite hale gelebilirler. Olguların çoğunda karaciğer enzim değerlerinde yükselme ile birlikte hepatomegali vardır. Bir kısmında lenfadenopati ve splenomegali de saptanabilir (11,36).

Hemorajik dönem 2-3 gün gibi kısa sürer, hızla gelişir ve hastalığın 3. ile 5. günleri arasında başlar. Ateşin derecesi ile kanamanın başlangıcı arasında bir ilişki yoktur. Hemorajik bulgular peteşi ve yaygın hematomlara kadar değışen formlarda görülebilir. En sık burun, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde kanama görülürken, çekum gibi atipik kanama alanları da mevcuttur (6).

Ölüm genellikle 5. ve 14. günler arasında görülmektedir. Dünya genelinde ölüm oranı yaklaşık %30 olmakla birlikte bazı ülkelerde bu oran %80'lere kadar çıkabilmektedir. Ölüm oranlarındaki bu farklılığın, virüsün filogenetik varyasyonlarına ve bulaşma yoluna, hastalığın tanı ve tedavisine yönelik imkânlar ile toplumun hastalık hakkındaki bilinç düzeyine bağılı olduğu düşünülmektedir. Genellikle, hastane enfek-

siyonu olarak gelişen hastalıkta ölüm oranı, kenelerin kan emmesi ile oluşan enfeksiyonlardakilere göre daha yüksektir. Konvalesans dönem, hayatta kalan bireylerde genellikle hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Hastalığın relapsı yoktur (8).

2.2.7. Laboratuvar Tanısı

Hastalığın erken tanısı, tedavinin başarısı ve hastane enfeksiyonlarına karşı sağlık çalışanlarının korunması açısından önemlidir. Tanıda; virüsün izolasyonu, serolojik yöntemlerle virüs antijenlerinin veya virüse karşı oluşan antikorların gösterilmesi ve viral RNA'nın tespitine yönelik moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Erken dönemde (semptomlar başladıktan sonraki ilk 5 gün) tanı, virüs izolasyonu, viral antijen veya nükleik asitlerin saptanması ile kolaylaşırken, 6. günden itibaren serumda spesifik immunglobulin M (IgM) ve immunglobulin G (IgG) antikorlarının enzimle linked immunosorbent assay (ELISA) ile gösterilmesiyle mümkün olur. Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ve real-time RT-PCR gibi spesifikliği ve duyarlılığı yüksek moleküler tanı yöntemleri ile virüs RNA'sı daha hızlı tespit edilebilmektedir. KKKA hastalarında viremi 10-12 gün kadar sürdüğünden, bu dönemde PCR ile hasta serumunda viral RNA gösterilebilmektedir (41,46).

Hastalığın ilk haftasında hemen hemen olguların tamamına yakın bir bölümünde, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni görülür. Ölümcül olgularda trombosit sayıları son derece düşük olabilir. Hemoglobin seviyesindeki düşüş de ciddi hastalık için tipiktir. Aynı zamanda, protrombin süresinin (PT) uzaması, aktive edilmiş kısmi tromboplastin süresinin (aPTT) uzaması ve yaygın intravasküler koagülasyonun (DIC) göstergesi olan fibrin yıkım ürünlerinin ve d-dimer'in artışı ile pıhtılaşma anormallikleri gelişir. Progresif hepatik tutulum, serumda karaciğer ilişkili enzimler olan alanin aminotransferaz (ALT) , aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinin artmasına neden olur. Ayrıca laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CK) seviyelerinde de artış görülür. Hastalar hipotansif hale geldikçe, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin yükselir. Bu durum böbrek yetmezliğinin bir göstergesi olabilir (11,41,49).

2.2.8. Tedavi

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik, hastaneye yatış ve spesifik tedavi gerektirmeyen nonspesifik ateşli bir hastalığa neden olur. Bu

sebeple tanınması ve izlenmesinde bazı güçlükler söz konusudur. Hastalığın ciddi seyri, sekonder yayılım riski, halk arasında paniğe yol açması, hekimler arasında tanınmaması gibi nedenler bu güçlüklerden bazılarıdır (12,49).

Hastalığın özgün bir tedavisi yoktur. Standart tedavisi yoğun bakım izlemi ve destekleyici tedavidir. Tam kan, trombosit ve taze dondurulmuş plazma transfüzyonları gerekli olabilir. Solunum, dolaşım, diyaliz ve parenteral beslenme desteği sağlanmalı, sıvı-elektrolit dengesi takip edilmelidir (38,41).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) oral ve intravenöz ribavirin kullanımını önermektedir. Bir guanozin analogu olan ribavirin, viral kanamalı ateşlerden özellikle KKKK, Lassa ateşi ve hantavirus enfeksiyonlarında kullanılan tek antiviral ilacıdır. *Bunyaviridae* ailesindeki viruslar genel olarak ribavirine duyarlıdır. Yapılan in vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde KKKAV'ne karşı ribavirinin etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, insanlara yönelik randomize ve kontrollü klinik denemeler olmadığı için kullanımı tartışmalıdır (12,38,41,49).

2.3. Lyme Hastalığı

2.3.1. Tanım

Lyme borreliosis, insanlara kene ısırması yoluyla geçen ve bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi sensu lato*'nun oluşturduğu, kuzey yarımkürenin ılımlı iklimlerinde en sık görülen kene kaynaklı hastalık olarak kabul edilir. Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksinin belirli enfeksiyöz organizmalarının neden olduğu bir hastalığı ifade eder. Lyme hastalığı; bilinen bir nedeni olmayan bir hastalığı tanımlamıştır ve bazen, şu anda kullanıldığı gibi, bulaşıcı bir organizmanın mevcut olduğu anlamına gelmez. Hastalık bulaşına neden olan *Ixodes* türü keneler, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'nın ılıman bölgelerinde yaygın olarak bulunur. *Borrelia* cinsi, flajel bulunduran, 3-10 adet gevşek kıvrımdan oluşan spiral yapıda bakterilerdir. Günümüzde 37 türden oluşur. Üç döneme ayrılan hastalık tablosu görülmektedir. En sık görülen belirtisi olan eritema migrans (EM), kene ısırma bölgesinde oluşan eritematöz, ödemli, kademeli olarak genişleyen halka şeklinde görülen döküntüdür. Hastalık her aşamada farklı klinik bulgularla gider ve kademeli olarak ortaya çıkar. Erken evrelerde spiroket, giriş yerinde çoğalır (erken lokalize enfeksiyon), deride veya diğer

dokularda (erken yayılmış enfeksiyon) enfeksiyon odakları oluşturmak için yayılır. Aylar, yıllar veya daha uzun süren gizli enfeksiyondan sonra, kalıcı bir hastalığa (geç enfeksiyon) neden olabilir (13,50-53).

2.3.2. Tarihçe

Lyme borreliosis'in klinik bulgularının ilk tanımına bakıldığında; Buchwald 1883'te atrofik deri lezyonlarını diffüz idiyopatik deri atrofisi şeklinde nitelendirerek tanımlamıştır. Bu belirtiler daha sonra 1902 yılında Herxheimer ve Hartmann tarafından atrofik kronik akrodermatit olarak yeniden adlandırılmıştır. Karakteristik eritema-töz döküntüsü ilk olarak İsveçli bir doktor olan Afzelius tarafından 1909'da Stockholm Dermatoloji Derneği'nin bir toplantısında tanımlanmış ve eritema migrans terimi icat edilmiştir. Afzelius, bölgedeki bir kene olan *Ixodes reduvius* ısırığı ile ilişki kurulabileceğini önermiştir. Afzelius 1921 yılında, eritema kronikum migrans başlığıyla altı olgu dizisi yayınlamıştır. Avusturya'dan Lipschütz 1921 ve 1923 yıllarında eritema kronikum migrans tanımlamıştır. Sonrasında 1902'de Herxheimer tarafından tarif edilen lezyonların da aynı hastalık seyrinin bir parçası olduğu tanımlanmıştır. Garin ve Bujadoux, kene ısırmasından sonra eritem, ağrı, felç ve beyin omurilik sıvısında pleositoz görülen bir hasta tanımlamıştır. Hellerstrom 1930'da, döküntü ve posterior menenjit olan ve bu iki semptom arasında bağlantı kuran bir olgu bildirmiştir. Bakteriyel etiyolojik ajan ilk olarak 1948'de eritema kronikum migrans cilt biyopsilerinde spiroketlere benzer elementlerin varlığını yayınlayan Lenhoff tarafından ima edilmiştir. Sonrasında Hellerstrom ve Hollstrom, nörolojik bulguları ve EM'ı olan hastalarda penisilini başarıyla kullanmış ve böylece enfeksiyöz etiyoloji teorisini desteklemiştir (13-16,50).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1970'lerde çoklu sistem tutulumu yapan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte Yale Üniversitesi'nden araştırmacılar olağandışı artritli çocukları araştırdıkları bir araştırmayı takiben Connecticut çevresinde bazı yerleşim yerlerinde yaşayan kişilerde en azından 1972'den beri epidemik artrit görüldüğünü bildirmişlerdir (13,14).

Willy Burgdorfer ve meslektaşları 1982'de *Ixodes dammini* kenelerinde bir spiroketin bulunduğunu tanımlamışlardır. Bu spiroketin *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksindeki mikroorganizmalar olduğu anlaşılmıştır (54).

2.3.3. Epidemiyoloji

Lyme borreliosis, kenelerle taşınan hastalıklar arasında en hızlı yayılan enfeksiyon olup etken olan *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Ixodes* genusundaki (*Ixodes ricinus*) sert kenelerle insanlara ve hayvanlara bulaşır. Erkeklerde ve kadınlarda benzer oranlarda görülür. Her yaştan insanı etkileyebilir. Amerika, Avrupa ve Asya'da bulunur, ancak çoğu olgu belirli endemik bölgelerde kümelenir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da vektör kaynaklı en yaygın hastalık olarak kabul edilir. Hastalık için bildirilen en yüksek sayılar Orta Avrupa ve İskandinavya'da, özellikle Almanya, Avusturya, Slovenya ve İsveç'tedir. Rusya, Çin ve Japonya'da da bulunur. Tüm dünyada araştırmacıların ilgisini çekmektedir (17,52,53,55).

Vektör kenelerin türleri coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterir. *Ixodes scapularis*, ABD'de en sık görülen vektördür. Avrupa'da karşımıza vektör olarak *Ixodes ricinus* çıkmaktadır (9).

Lyme borreliosis insidansı ABD'de 1993'ten 2013'e kadar neredeyse üç kat artmıştır. İnsidans artışına paralel olarak hastalığın görüldüğü coğrafi bölge de genişlemiştir. Avrupa'da birçok ülke Lyme borreliosis için endemiktir. Avrupa'nın orta ve kuzeydoğu bölgeleri en çok etkilenen bölgeleridir. Farklı epidemiyolojik raporlama uygulamaları, Avrupa ülkeleri arasındaki insidans karşılaştırmasını zorlaştırmaktadır (9).

Türkiye'de *Ixodes ricinus* türü kenelerin birçok bölgede bulunması hastalığın ülkemizde de yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde ilk olgular 1990 yılından sonra bildirilmeye başlanmıştır. Serolojik çalışmalar ve hasta bildirimleri ülkenin her bölgesinde hastalığın serolojik ve klinik bulgularının bulunduğunu göstermektedir. Hastalığın etkeni, Türkiye'de ilk kez Trakya'nın ormanlık alanlarında bulunan *Ixodes ricinus* türü kenelerden izole edilmiştir. Çalışma için toplanan tüm *Ixodes ricinus* türü kenelerin %4'ü enfekte iken çalışmanın yapıldığı bazı alanlarda bu oran

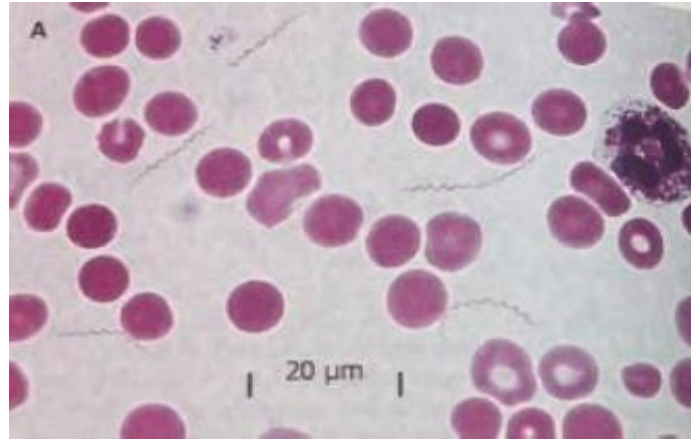
%17'ye kadar yükselmiştir. Türkiye'de Lyme seropozitifliğine bakıldığında, çeşitli çalışmalarda oranlar %2-44 arasında değişmektedir. Yapılan taramalar, Lyme seropozitifliğinin ülkemizde bulunduğunu göstermektedir. Ancak Lyme borreliosisin endemik olmadığını göstermez. Eldeki verilerin azlığı nedeniyle bu konuda bilgilerimiz eksiktir. Lyme borreliosisin yetersiz raporlanması önemli bir konudur ve gerçek insidansın rapor edilenden sekiz kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (14-17).

2.3.4. Etken

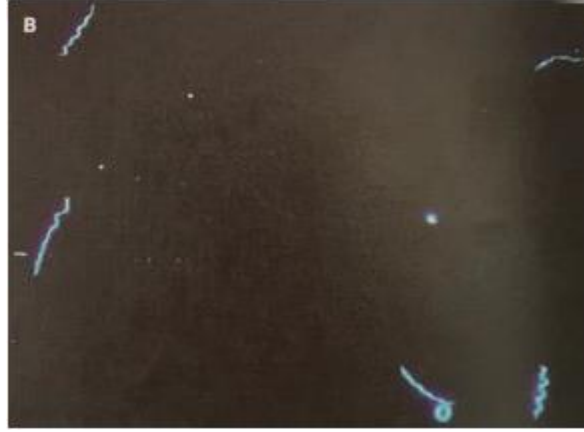
Etken mikroorganizma *Spirochaetales* takımında, *Spirochaetaceae* ailesinde, *Borrelia* cinsi içindedir. *Borrelia* cinsi günümüzde 37 türden oluşmaktadır ve bazı türler insanlar için patojendir (tablo 2.3). *Borrelia* türleri 0,2-0,5 mikrometre (μm) çapında ve 8-20 μm uzunluğundadır. Spiral yapıda 3-10 adet gevşek kıvrımdan oluşan bakterilerdir. Çoğunda 15-30 periplazmik flajel bulunmakta iken *Borrelia burgdorferi* izolatlarında 7-11 tane bulunur. *Borrelia burgdorferi* ve in vitro üreyen diğer türler mikraerofiliktir. Gram boyamada safranin zıt boya olarak kullanıldığında çok zayıf gram negatif boyanması ve gram negatif hücre duvar yapısına benzer bazı özelliklere sahip olmasına rağmen, spiroketler gram negatif veya gram pozitif olarak sınıflandırılmazlar. Giemza ile iyi boyanırlar (resim 2.3). Wright ve metenamin gümüş boyası ile de boyanırlar, karanlık saha mikroskopisiyle gösterilebilirler (resim 2.4). *Borrelia* türlerini üretmek için Barbour- Stoenner-Kelly, modifiye edilmiş Kelly medium veya modifiye Kelly Preac-Mursic besiyerleri kullanılmaktadır. Besiyerinde 30-35°C sıcaklıkta, mikraerofilik veya anaerobik koşullarda ürer. Yavaş üreme özelliği gösteren bakterinin ikiye bölünme süresi yaklaşık 7-20 saattir. Yavaş üremesi nedeni ile klinik örneklerin kültürleri 30-35 °C'de 10 gün - 5 hafta süreyle inkübe edilmelidir. Biyokimyasal açıdan çok aktif değildir ve glukozu fermente ederek laktik asit oluştururlar. İnsanlarda patojen olan türleri kene veya bit gibi vektörlerle bulaşır. Lyme borreliosisin (ixoid keneler, sert keneler) etkeni ve döneke ateş (yumuşak keneler veya bitler) etkeni olan borreliaların artropod vektörleri farklıdır (13,14,56).

Tablo 2. 3:Patojenik *Borrelia Burgdorferi* Sensu Lato Genomatürlerinin Özellikleri (13)

Borrelia sp.	Vektör	Rezervuar	Coğrafya	Hastalık
<i>B. burgdorferi</i> <i>sensu stricto</i>	Ixodidae			Lyme Borreliozu
<i>B. burgdorferi</i>	<i>I. scapularis</i> <i>I. pasificus</i> <i>I. ricinus</i>	Kemirgenler	ABD ABD Avrupa	Lyme Borreliozu
<i>B. garinii</i>	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Kemirgenler	Avrupa, Asya	Lyme Borreliozu
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Kemirgenler	Avrupa, Asya	Lyme Borreliozu
<i>B. spielmanii</i>	<i>I. ricinus</i>	Kemirgenler	Avrupa	Lyme Borreliozu
<i>B. japonica</i>	<i>I. ovatus</i>	Kemirgenler	Japonya	Lyme Borreliozu
<i>B. andersonii</i>	<i>I. dentatus</i>	Tavşanlar	Amerika	Lyme Borreliozu
<i>B. bissettii</i>	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pasificus</i>	Kemirgenler	Amerika	Lyme Borreliozu
<i>B. tanukii</i>	<i>I. tanukii</i> <i>I. ovatus</i>	Kemirgenler	Japonya	Lyme Borreliozu
<i>B. turdi</i>	<i>I. turdus</i>	?	Japonya	Lyme Borreliozu
<i>B. sinica</i>	<i>I. ovatus</i>	?	Çin	Lyme Borreliozu
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i>	Kuşlar	Avrupa, Asya	Lyme Borreliozu
<i>B. lusitaniae</i>	<i>I. ricinus</i>	Sürüngeçler Kuşlar?	Avrupa, Kuzey Afrika	Lyme Borreliozu
<i>B. carolinensis</i>	<i>I. minor</i>	Kemirgenler	Güneydoğu Amerika	?
<i>B. californiensis</i>	?	Kemirgenler	Batı Amerika	?



Resim 2. 3:Giemza ile boyanmış ince yayma kan örneğinde görülen spiroketler (57)



Resim 2. 4:Karanlık saha mikroskobisinde görülen spiroketler (57)

Borrelia burgdorferi genomunun büyük bir kısmı lipoproteinleri kodlar ve üzerinde en çok çalışılanları dış yüzey proteinleridir. Tüm yapı, lipopolisakkarit içermeyen, bunun yerine dış yüzey lipoproteinleri (Osp) ile donatılmış esnek bir dış zarla çevrelenmiştir. Dış yüzey proteinleri olan A ve C (OspA, OspC), Lyme borreliosis için önemlidir. Enfekte kene kanla dolduğunda dış membranın antijenik bileşimi önemli ölçüde değişir. Spiroketin kene içinde kalmasında OspA ve OspB'nin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Kene kanla beslendikten sonra bakteri tükrük bezlerine doğru harekete geçer ve bu sırada OspC üretimi artar. Birçok antijene karşı bağışık yanıt gelişmekle birlikte erken dönemde direkt olarak OspC'ye karşı gelişir. OspC proteini klinik hastalığın gelişiminde önemli bir belirleyicidir. Bu proteinin belirli varyantları sadece kenelerde bulunur. Diğer varyantları sınırlı/lokalize hastalık ilişkilidir veya daha ağır, yaygın enfeksiyonlara neden olabilir (13,53).

2.3.5. Bulaş Yolları

Lyme borreliosis zoonotik bir enfeksiyondur. Etkenin bulaşmasından çoğunlukla *Ixodes ricinus* kompleksinin keneleri sorumludur. (resim 2.5,2.6). Hastalığın meydana gelmesi için öncelikle enfekte bir *Ixodes* kenesinin insana tutunması gerekmektedir. İnsanlar, normalde borrelia spiroketlerinin doğal yaşam siklusunun bir parçası olmayıp, tesadüfi konaktır (16,50,58).

Rezervuar olarak birçok hayvan vardır. Beyaz ayaklı fare, sıçanlar, sincaplar, fareler, kuşlar (hastalığın yayılmasına katkıda bulunabilir), sığır, koyun, keçi, tilki,

kaplumbağa bilinen rezervuarlardır. Bu keneler üç aşamalı bir yaşam döngüsüne sahiptir ve enfekte bir rezervuardan beslenerek bakterileri elde eder (14).



Resim 2. 5: *Ixodes ricinus* kenelerinin gelişimsel evreleri; soldan sağa larva, nimf, erişkin dişi ve erişkin erkek (59)



Resim 2. 6: *Ixodes ricinus* soldan sağa larva, nimf, erişkin dişi (60)

Bulaştan sorumlu olan kenelerin larva, nimf ve erişkin olmak üzere 3 aşamaları vardır. Yaşam döngüsünün her aşamasında tek bir kan beslenmesi olur ve enfekte bir rezervuardan kan emdiği herhangi bir aşamada etkeni alabilir. İnsanlar etkeni genelde nimflerden alırlar. Spiroketler kene bağırsağında bulunur ve insanı da içerebilen bir omurgalı konakta beslendiğinde iletilir. Kan emmesi *Borrelia Burgdorferi* Sensu Lato için bir uyarıcıdır ve etken tükürük bezlerine göç eder. Kan emmesi, OspC, DbpA, DbpB ve P66 gibi yüzey proteinlerinin artmasına, OspA ve OspB'nin azalmasına neden olur. Bakteri daha sonra tükürük ile konağa iletilir. Kene tükürüğünde bulunan faktörler, kene ısırığı bölgesindeki lokal immün yanıtı zayıflatarak bakterilerin hayatta

kalma şansını ve ve OspC varyantlarının sıklığını artırır. Bakteri, plazmin ve faktör H gibi çeşitli konak doku bileşenlerine bağlanır ve bu bağlanma doku istilası sürecini kolaylaştırır (14,16,50,58).

Spiroketin enzoonotik yaşam döngüsü , Lyme borreliosisin mevsimselliğini ve coğrafi dağılımını belirler. Lokal iklim olgu insidansına yansır (14,16,58).

2.3.6. Klinik Bulgular

Günümüzde, Lyme borreliosisinde kalıcı semptomları olan hastaların klinik değerlendirilmesine yardımcı olmak için hassas ve spesifik olan, yaygın olarak mutabık kalınan semptomlar, laboratuvar veya görüntüleme bulguları yoktur. Bu nedenle, klinik tanı öncelikle bir dışlama tanısıdır. Mevcut hastalık hem diğer sistemik, inflamatuvar, romatizmal, malign ve enfeksiyöz koşullardan hem de komorbid veya önceden var olan koşulların etkilerinden ayırt edilmelidir. Hastalık çeşitli organ sistemlerini içerebilir ve farklı klinik tablolara sahip olabilir. Deri, Lyme borreliozda en sık tutulan dokudur. Genellikle klinik olarak en karakteristik bulgu deri tutulumudur ve tanı koymak için ipuçları sağlar (50,51).

Enfekte bir kene tarafından ısırıldıktan sonra, spiroketler kene tükürüğü ile konanın derisine göç eder. Çoğu hasta genellikle ağrısız olan ısırıktan habersizdir. Çoğu *Ixodes* kenesi hastalığın endemik olduğu bölgelerde bile enfekte değildir (61).

Klinik seyir üç evrede izlenir. Genellikle her evre farklı klinik bulgularla aşamalı olarak ortaya çıkar. Erken evrelerde spiroket, ısırma yerinde çoğalır (erken lokal enfeksiyon) ve deride veya diğer dokularda (erken yaygın enfeksiyon) enfeksiyon odakları oluşturmak için yayılır. Haftalar, aylar veya daha uzun süren gizli enfeksiyondan sonra, kalıcı bir hastalığa (geç kronik enfeksiyon) neden olabilir (52,55,62,63).

Enfeksiyon başlangıçta ısırık alanı ile sınırlıdır. Tipik olarak, ısırıktan birkaç gün veya hafta sonra karakteristik EM ortaya çıkar. Eritema migrans (resim 2.7) döküntüsü tipik olarak kırmızıdır, sıcak olabilir fakat ağrısızdır. Klasik olarak “öküz gözü” döküntüsü olarak tanımlanmaktadır. Merkezi soluk olup periferde doğru genişledikçe halka tarzında bir eritem şeklini alır. Eritema migrans, ABD’de Lyme borrelioz hastalarının yaklaşık %80’inde görülen ortaya çıkış şeklidir. Hastaların yaklaşık

%15'inde spesifik olmayan semptomlar cilt lezyonu olmaksızın ortaya çıkar. Hastaların %5'inde nöroborrelioz veya artrit gibi daha sonraki evrelerin semptomları ile ortaya çıkabilir. Bu aşamada spesifik olmayan grip benzeri semptomlar da görülebilir. Enfeksiyon tedavi edilmezse, spiroketler konak organizmada yayılır. Çeşitli organlarda, özellikle eklemlerde, sinir sisteminde, kalp kasında ve gözlerde enfeksiyona neden olabilir (13,50,64).



Resim 2. 7:Sırtta ve bacak ön yüzünde eritema migrans (50)

Evre 1 (erken lokal enfeksiyon); kene ısırmasından 3-30 gün sonrasında görülen klinik belirtileri kapsar. Ateş (genellikle 37.6°C) ve gezici ağrılar ile ortaya çıkar. Eritema migrans ve kene ısırığı anamnezi olmaması durumunda özgül olmayan semptomlar soğuk algınlığını düşündürebilir. En belirgin klinik bulgu EM'tır. Olguların yaklaşık %75-80'inde görülür. Eritema migrans'ın görülmesi bu dönem için patognomoniktir (17,65).

Evre 2 (erken yaygın enfeksiyon); antibiyotiklerle sağaltımı yapılmayan olguların bazılarında enfeksiyonun başlangıcından birkaç hafta ile yaklaşık bir yıl arasındaki dönemde görülen klinik belirtileri kapsar. Mikroorganizmanın yayılımı ile kalp, sinir sistemi, deri bozuklukları, endomiyokardit, perikardit, kalpte ileti bozukluğu, menenjit, meningoradikülonevrit (Bannwarth sendromu), meningoensefalit, Bell's paralizisi, artralji, miyalji, miyozit, genel lenfadenopati, hepatit, korioidit, lenfositoma, eritema migrans benzeri lezyonlar gelişebilir. Bu dönemde ortaya çıkan klinik belirtilerin

en önemli deri bulgusu lenfositomadır. Lenfositoma özellikle meme ya da kulakta lokalize olduğunda Lyme borrelioz için karakteristiktir (17,65).

Evre 3 (geç kronik enfeksiyon); enfeksiyonun başlangıcından bir ya da birkaç yıl sonrasındaki dönemde ortaya çıkan klinik belirtileri kapsar. Bu dönemde ortaya çıkan klinik belirtilerin en göze çarpanları Lyme artriti ve akrodermatitis kronika atrofikans'tır. Akrodermatitis kronika atrofikans ve bağlantılı geç miyozit ile kemik iliğinde reaktif hiperplazi, kronik artrit, kıkırdak ve kemik erozyonu, kardiyomiyopati, kronik lenfadenopati, kronik ensefalit/ensefalomiyelit, serebral vaskülit, periferik nöropati, spastik parezi gelişebilir. Tanıda akrodermatitis kronika atrofikans'ın vasküler bozukluklardan ayırt edilmesi gerekir (17,65).

Lyme borreliosisin tanısında semptomlar, objektif fizik muayene bulguları (EM, fasiyal paralizi, artrit gibi) ve kene ile karşılaşma öyküsü önemlidir. Tanı amacıyla çeşitli mikrobiyolojik incelemeler de kullanılmaktadır (65).

2.3.7. Laboratuvar Tanısı

Endemik bir bölgede yaşayan veya endemik bir bölgeye seyahat eden kişide *Ixodes* cinsi kene ısırık hikâyesinin olması ve uyumlu klinik bulgular ile Lyme borreliosis akla gelebilir. Hastalığın ilk aşamadaki tanısız deri lezyonu dışında diğer klinik belirti ve bulgularının özgün olmaması nedeni ile tanı koymak zaman alıcı olabilir. Olası bir vakaya tanı koymak, epidemiyolojik öykü, rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testleri, radyolojik tetkikler ve *B. burgdorferi*'ye özgü testler olmak üzere çeşitli yaklaşımların bir arada değerlendirilmesini gerektirir. Bu hastalığın insanlarda tanısının temeli özgün laboratuvar testleridir. Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler genellikle normaldir ve tanı için yardımcı değildir. *Borrelia burgdorferi*, Warthin-Starry gümüş boyama, spesifik floresan boyama tekniği veya Giemsa ile boyanmasıyla direk mikroskopide görülebilmesine rağmen klinik örneklerde etkenin az sayıda bulunması nedeniyle tanıda yardımcı değildir. *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonunun erken evrelerinde eritema migrans lezyonundan, daha az oranda da plazmadan ve menajitli hastaların beyin omurilik sıvısından (BOS) Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde üretilebilir ve pozitif kültür kesin tanı sağlayabilir. Ancak pahalı ve zor olmasının

yanısıra çok geç ve düşük oranda sonuç vermesi nedeniyle, günümüzde Lyme tanısında kullanışlı bir yöntem değildir. *Borrelia* cinsinin düşük kopya sayılarının ve Lyme borrelioz yapan türlerin tespiti için PCR yöntemleri mevcuttur. Geleneksel PCR kültürün aksine, hem canlı hem de canlı olmayan organizmaların nükleik asit dizilerini tespit ettiğinden, enfeksiyonun aktif olup olmadığını belirleyemez (50,52,62,66).

Lyme borrelioz tanısında benimsenen yaklaşım iki aşamalı seroloji ile desteklenmiş klinik tanıdır. İki aşamalı serolojide, ELISA / immün floresan antikor testi (IFA) ve western blot (WB) testleri kullanılır. Şüpheli tüm olgularda iki aşamalı test yaklaşımı uygulanır. ELISA ve IFA ilk aşamada uygulanan testlerdir. Şüpheli olgularda ilk basamakta bu testler ile antikor tayini yapılır. ELISA, IFA'ya nazaran daha yaygın olarak tercih edilir. Eritema migrans görüldükten 2-4 hafta sonra IgM, 4-8 hafta sonra IgG bu testlerle saptanabilir düzeye ulaşır. Olgunun serumu bu testlerden biri ile negatif bulundursa mevcut örnek için inceleme sonlandırılır. Eğer serum pozitif veya ara bir değerde pozitif bulundursa ikinci aşamaya geçilir ve immüno blotting test (WB) uygulanır. Pozitif sonuçlar; semptomlar ≤ 30 gün ise Ig M ve Ig G için , >30 gün ise Ig G yönünden WB ile test edilmelidir. Western blot kitleri geniş bir ürün yelpazesi oluşturmaktadır. Her bir kitle kullanılan antijenlerin farklı olması nedeniyle WB çalışması ve testin değerlendirilmesi üretici firma önerilerine göre yapılmalıdır. Western Blot testi için piyasada bulunan ürünlerde genel olarak bulunan bantlar tablo 2.4'te gösterilmektedir. Lyme borreliosis tanısında iki aşamalı serolojik test stratejisinin uygulaması tablo 2.5'te gösterilmektedir (18,62).

Klinik bulgusu olan ve ELISA pozitifliği saptandığı halde WB ile doğrulanmayan olguların Lyme borrelioz olmadığı söylenemez. Western blot'un özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (%65 civarında). ELISA pozitif olguların bir kısmını (yaklaşık 1/3'ünü) saptayamamaktadır. Yine iki aşamalı test sisteminde duyarlılığın %50 civarında olduğu, bu nedenle negatif sonuçların Lyme borreliozu dışlayamayacağı belirtilmektedir. Bu düşük duyarlılığın nedeni, kit duyarlılığının düşük olması, kişide immun kompleks oluşumu ya da antibiyotik kullanımı olabilmektedir. Serolojik testlerin standardizasyonu genel olarak iyi değildir. Değerlendirmede dikkatli olunmasını gerektirirler. Hastalığın ilk haftalarında duyarlılıkları düşüktür. Pozitif bir serolojik test, bir hastanın mutlaka aktif Lyme borreliosis olduğu anlamına gelmez. Testlerin pozitifliği klinik tablo varlığında anlamlı olabilmektedir. Tedavi edilmemiş

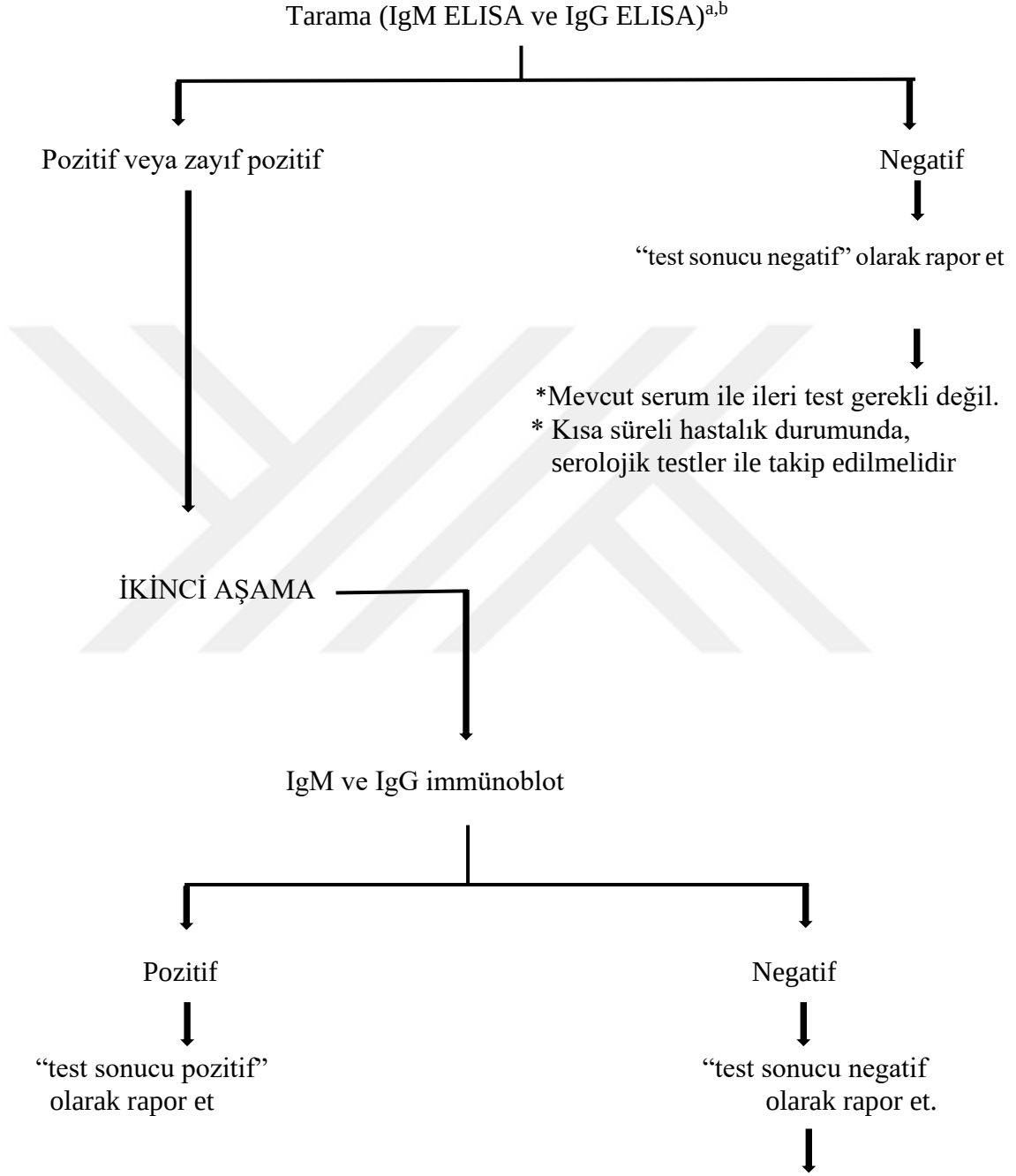
olgularda klinik evre antikor yanıtı durumu şekil 2.9'da gösterilmektedir. Antibiyotik tedavisinden sonra, antikor titreleri yavaş yavaş azalır, ancak Ig G ve hatta Ig M yanıtları uzun yıllar devam edebilir. Çeşitli çalışmaların sonuçları, *Borrelia*'ya özgü IgM ve IgG antikorlarını tespit etmek için VlsE ve OspC'yi antijen olarak kullanan ELISA sistemlerinin, iki aşamalı test prensibinin yerini alacak kadar duyarlı ve özgül olduğunu göstermektedir. Food and Drug Administration (FDA) onaylı, VlsE ve altıncı değişmez bölgesi olan C6 peptidine karşı bağışıklık tepkisini hedef alan iki testin erken Lyme borrelioz tanısında etkili olduğu bulunmuştur. Gelecekte, bu tahliller, tek başına veya kombinasyon halinde, şu anda kullanılan serolojik testleri destekleyebilir. Bununla birlikte, iki aşamalı test prensibi değiştirilmiş veya terk edilmiş olsa bile, aktif enfeksiyonun tanımlanması için hala bir yöntem veya teknik yoktur (14,18,52,58,61,65).

Tablo 2.4: WB testi için piyasada bulunan ürünlerde genel olarak bulunan bantlar (18)

BANT	ANTİJEN	ÖZGÜLLÜK
VlsE	Variable major protein-like sequence, expressed	Özgül
83kDa	Membran vezikal protein, p83	p100'un yıkım ürünü, özgül
41 kDa	Flagellin, p 41	Cinse özgül; diğer spiroketler ve flagellalı bakteriler ile çapraz reaksiyon
39 kDa	BmpA, p 39	Özgül
31 kDa	OspA, p 31	Dış membran protein A, özgül
30 kDa	p 30	Özgül
25 kDa	OspC, p 25	Dış membran protein C akut enfeksiyon için gösterge
21 kDa	p 21	Özgül
19 kDa	p 19	Özgül
17 kDa	p 17	Özgül

Tablo 2. 5:Lyme borrelioz tanısında iki aşamalı seroloji stratejisinin uygulanışı (18)

İLK AŞAMA

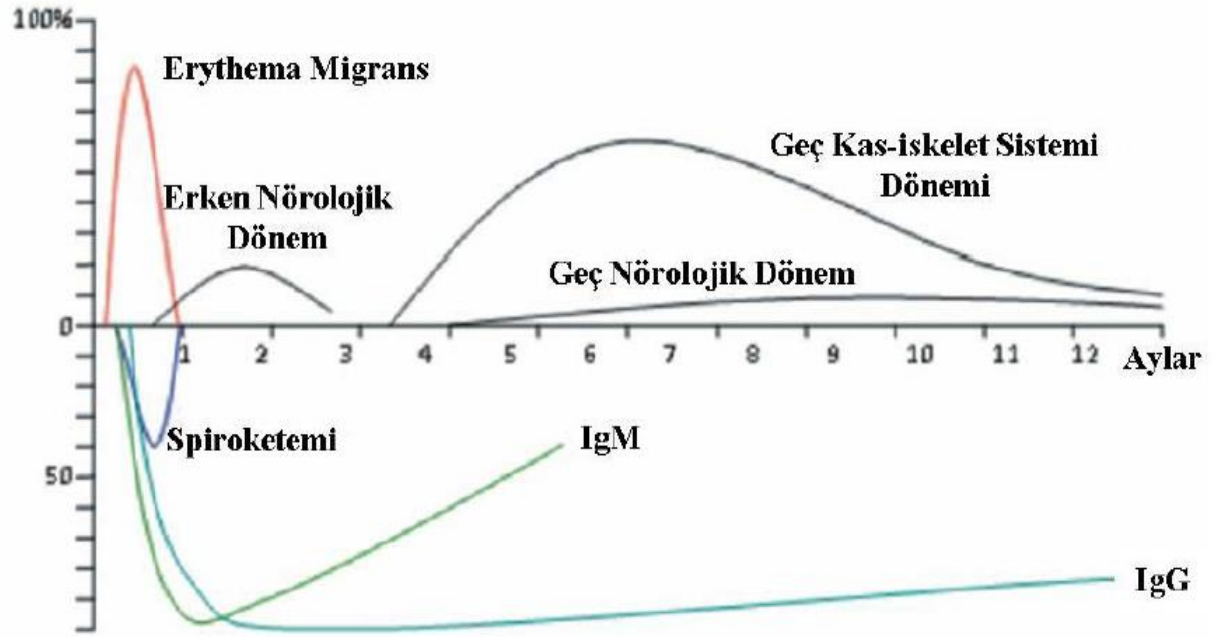


Kısa süreli hastalık durumunda eğer halen Lyme borrelioz'den şüpheleniliyorsa, serolojik testler ile takip edilmelidir.

Nöroborrelioz şüphesinde, BOS örneği mevcut ise serum ile birlikte çalışılmalıdır.

^a Nöroborrelioz şüphesinde, intratekal antikor üretimi olup olmadığının gözlenmesi amacıyla hastadan aynı gün alınmış serum ve BOS örnekleri incelenmelidir (BOS antikor/serum antikor indeksi)

^b ELISA yerine IFAda kullanılabilir.



Şekil 2. 9: Tedavi edilmemiş Lyme borreliosis olgularında klinik evre ve antikor yanıtının zaman içerisindeki değişimi (65)

2.3.8. Tedavi

Lyme borreliosisin erken belirtileri, parenteral tedavi gerektiren objektif nörolojik bozukluklar ve Lyme artritli bazı hastalar dışında, oral verilebilen amoksisilin, doksisiklin veya sefuroksim ile etkin şekilde tedavi edilebilir. Antibiyotik tedavisi ile geç komplikasyonların oluşma ihtimali ve şiddeti azalır. Erken dönem lokalize veya dissemine Lyme borreliosis tedavisinde; gebeler ve sekiz yaş altındaki çocuklar dışında, 14-21 gün süreyle günde iki kez 100 mg doksisiklin önerilmektedir. Doksisiklin tedavisi, muhtemel koenfeksiyon şüphesinde Lyme borreliosis kadar Anaplasma phagocytophilum (eski adı, human granulocytic ehrlichiosi)’a etkili olması nedeniyle avantajlıdır (19,20).

2.4. Q Ateşi

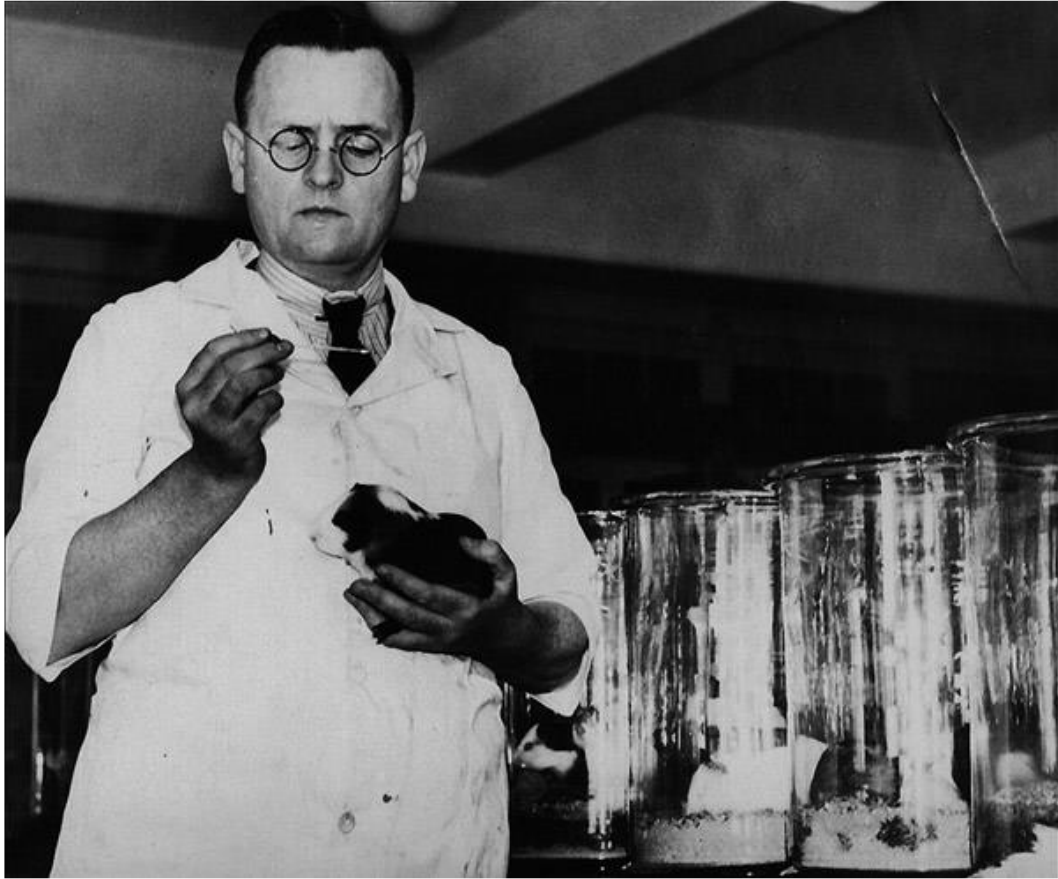
2.4.1. Tanım

Q ateşi (Q humması), sporadik olgular olarak veya belirli bir bölgede salgınlar yoluyla ortaya çıkabilen, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu, dünya çapında dağılımı olan ve insanlarda sistemik hastalık yapabilen bir zoonotik hastalıktır. Keneler, sığır, koyun ve keçi vektör olarak rol alabilen hastalık kaynaklarıdır. Q ateşi terimi, ilk olarak 1935 yılında Avustralya'nın Queensland bölgesindeki Brisbane şehrinde mezbaha çalışanlarında ortaya çıkan ateşli hastalığı tanımlamak için Derrick tarafından 1937'de ileri sürülmüştür. Şüpheli anlamına gelen "query" ve ateş anlamına gelen "fever" kelimeleri alınarak "Q fever" (Q humması , Q ateşi) olarak isimlendirilmiştir. *Coxiella burnetii*, zorunlu hücre içi mikroorganizmadır. Yaşam döngüsünü enfekte hücrenin fagozomlarında tamamlar. Gram negatif bakteriye benzer bir membrana sahip küçük (0.2–0.4 µm genişliğinde, 0.4–1.0 µm uzunluğunda) pleomorfik basildir. Gram boyası ile iyi boyanmaz ancak Gimenez metodu ile iyi boyanabilir. Etkenin insana bulaşında temel yol, aerosol şeklindeki enfekte partiküllerin solunmasıdır. Hayvan ile direkt temas olmaksızın, rüzgarla, kontamine bölgeden yaklaşık 16 km kadar uzağa dağılabilen enfeksiyon etkeni ile bulaş mümkündür. Daha nadir olarak çiğ süt tüketilmesi, mesleki maruziyet (veteriner, çiftçi, kasap, mezbaha ve laboratuvar çalışanları), intradermal inokülasyon ve kene ısırığı ile bulaş söz konusu olabilir. Asemptomatik geçirilebileceği gibi, akut hastalık formunda; ani başlangıçlı ateş, halsizlik, titreme, baş ağrısı gibi semptomlar sık görülebilmektedir. Bazı hastalarda ise kronikleşerek kalp ve damar patolojilerine sebep olabilmektedir (21-27,67).

2.4.2. Tarihçe

Q ateşi ilk olarak, 1935'te Avustralya'nın Brisbane kentinde 20 mezbaha çalışanında görülen ateşli bir hastalığı araştırmaktan sorumlu olan Edward Derrick tarafından tanımlanmıştır. Derrick, etkilenen herkesi muayene etmiş, hastaların öyküsünden, fizik muayenesinden ve yaptığı birkaç incelemeden netice alamamıştır. Sonuç olarak, şüpheli olan bu hastalık için "Query", " Q" terimini kullanmıştır. Bazı işçiler Q'nun hastalığın ilk tarif edildiği devlet olan Queensland'tan kaynaklandığını ileri sür-

müştür (McDade, 1990). Daha sonra Gine domuzlarına hastalardan alınan idrar ve serum örneklerini aşılamış ve bu durum hayvanlarda ateş geliştirmiştir (resim 2.8). Frank MacFarlane Burnet ile işbirliği içinde, bir mikroorganizmayı izole etmiş ve *Rickettsia burnetii* adını vermiştir. Hastalar cilt belirtileri göstermemesine rağmen, rickettsial bir hastalık olduğuna inanmıştır. Derrick'in Queensland'den dokuz Q fever olgusu açıklaması, Avustralya Tıp Dergisi'nden en çok alıntı yapılan dördüncü makaledir. Herald Cox tarafından, ABD, Montana, Rocky Mountain Laboratuvarı'nda “Nine mile creek” çevresinde bulunan kenelerden aynı anda izole edilen “Nine mile” suşu ile karşılaştırıldığında, bunun gerçekten aynı mikroorganizma olduğu gösterilmiştir. Bu katkının onuruna, bakteri daha sonra *Coxiella burnetii* olarak yeniden adlandırılmıştır (25,68-70).



Resim 2. 8:Edward Derrick Q ateşi ile enfekte edilmiş kobayların sıcaklığını ölçerken (70)

2.4.3. Epidemiyoloji

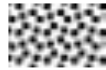
Q ateşi, Yeni Zelanda dışında tüm dünyada görülür. Klinik bulgular nonspesifik olduğu için, olguların tanınması hekimin ilgisine, titizliğine ve bir referans laboratuvarın varlığına bağlıdır. Hastalığın insidansı değişkendir. Fransa (milyon kişi başına 500 olgu) ve Avustralya'daki (milyon kişi başına 38 olgu) oranlar, ABD'ndeki (milyon kişi başına 0.28 olgu) oranlardan daha fazladır. Bu durum büyük olasılıkla ülkeler arasındaki hayvan konaklarının farklılığını yansıtmaktadır. Q humması 1999 yılında ABD'nde raporlanabilir bir hastalık haline gelmiştir. 2000 yılından 2004'e kadar her yıl 21, 26, 61, 71 ve 70 olgu sayıları ile tanımlanan insan olgularında doğrusal bir artış olmuştur ve 2005 yılı için tahmini olgu sayısı 110'dur. Kuzey Amerika'da, Nova Scotia'daki olguların önemli bir yeri olmuştur. Irak'tan dönen silahlı kuvvetler personeline Q ateşi olguları bildirilmiştir. Avrupa'da akut Q ateşi olguları ilkbahar ve yaz başlarında daha sık görülür. Bask ülkesi, İsviçre, İngiltere, Almanya ve Güney Fransa'da büyük Q ateşi salgınları bildirilmiştir. Çoğu salgın sınırlı sayıda hasta içerir, ancak birkaç büyük salgın tarif edilmiştir. Et işletme tesisi çalışanları arasında 1956 yılında klinik olarak 1358'i şüpheli, serolojik olarak 814'ü doğrulanmış olgular görülmüştür. İsviçre Alp Vadisi olan Bagnes'da, 1983 yılında, köy sakinlerinin dağ meralarından inen 900 koyun sürüsünden kaynaklı aerosollere maruz kalmasından sonra 415 akut Q ateşi olgusu bildirilmiştir. Almanya'da bir çiftçi pazarında 2003 yılında olan bir kuzulama 299 satıcıyı ve ziyaretçiyi enfekte etmiştir. Hollanda'da 2007'den başlayarak Eylül 2010'a kadar yaklaşık 4.000 olgu içeren büyük bir Q ateşi salgını olmuştur. O zamandan önce, yılda 10-20 Q ateşi olgusu rapor edilmiştir. Bir seroprevalans çalışması, 2007'den önce enfeksiyon oranının düşük olduğunu göstermiştir (%2.4). 2007 yılında, bölgedeki yoğun keçi yetiştiriciliği ile bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Muhtemel kuzulama mevsimi ve *Coxiella*'nın havadan yayılmasını kolaylaştıran kuru hava ile ilgili güçlü bir mevsimsel varyasyon gözlenmiştir. Q ateşi herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir, ancak 30 ve 70 yaşları arasında daha yaygındır. Erkekler kadınlardan daha sık enfekte olurlar. Maruziyet sonrası, kadınlar ve çocuklar sırasıyla erkeklerden ve yetişkinlerden daha sık asemptomatiktir (25,28,70,71).

Ülkemizde hayvanlarda (ruminantlarda) *C.burnetii* enfeksiyonunun enzootik olduğu kabul edilmektedir ancak Q ateşinin insan ve hayvanlardaki epidemiyolojisi çok az anlaşılmıştır. Hayvanlarda görülen *C.burnetii* enfeksiyonu halk arasında “eski

hastalık” olarak bilinmektedir. Ülkemizde *C.burnetii*’nin varlığı, 1947 yılındaki Q ateşi salgını ile Payzın tarafından gösterilmiştir. Aslında daha öncesine bakıldığında 1946 yılında Yunanistan’a ihraç edilen 127 kıl keçisinin 12’sinde *C.burnetii* antikorların Caminepetros tarafından saptanmış olması ülkemizde Q ateşi varlığına yönelik ilk bulgudur. Türkiye’deki ilk salgın 1947 yılında Aksaray, Ozancık Köyünde tanımlanmıştır. Mayıs ve ağustos ayları arasında toplam 21 olgu saptanmıştır. Bölgedeki hayvanlarda da serolojik olarak *C. burnetii* varlığı gösterilmiştir. Hastalığın bulaşma yolu kesin olarak belirlenememiş olmakla beraber enfekte kene dışkıları ile kontamine olan yünlerin inhalasyonu ile geliştiği öne sürülmüştür. Ülkemizde Q humması nedeniyle bilinen tek ölüm olgusu bu salgında saptanmıştır. Yaşlı bir kadında sıtma hastalığına bağlı vasküler yetmezlik nedeniyle ölüm görülmüştür. Q ateşinin tanımlanmasıyla birlikte 1948 ve 1955 yılları arasında insan ve hayvanlarda *C.burnetii*’nin yaygınlığı saptamak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bakteri, 1948 yılında Ankara kaynaklı 36 süt örneğinde yürütülen bir çalışmada iki örnekten izole edilmiştir. İnsanlarda Q ateşinin varlığı, altısı Ankara’dan ve biri İzmir’den olmak üzere farklı nedenlerle Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsüne gönderilmiş hasta serumlarında *C.burnetii* antikorlarının gösterilmesiyle desteklenmiştir. Q ateşi şüpheli ilk klinik olgu 1947 yılı şubat ayında atipik pnömoni tanısı konulan Ankara Numune Hastanesi bakteriyoloğu olan Dr. Ali Korur’dur. Mikrobiyolojik incelemelerde etken saptanamamış, penisilin ve sülfonamid tedavisine de yanıt alınamamıştır. Olguya serolojik testlerle Q ateşi tanısı koyulmuştur. 1948- 1953 yılları arasında yurt çapında 20 ilde Q ateşi olgularının saptanması (şekil 2.10) o tarihlerde bile hastalığın ülkemizde yaygınlığını gösteren önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (29,72,73).



İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgeler



Olguların bildirildiği bölgeler

Şekil 2. 10:1947-1953 yılları arasında Q humması olgularının saptandığı bölgeler (72)

Ülkemize baktığımızda genel popülasyonda ve kan bağışçılarında yapılan çalışmalarda *C.burnetii* faz II IgG seropozitifliği; Orta Anadolu Bölgesinde %28-32.3, Ege Bölgesinde (İzmir) %4.5-39.3, Antalya ve Çukurova Bölgesinde %13.2-14.6, Doğu Anadolu Bölgesinde %7.8-9.2, Güney Doğu Anadolu Bölgesinde (Diyarbakır) %6, Karadeniz Bölgesinde %1.8-20.8 olarak saptanmıştır. Çalışmalardan elde edilen veriler değerlendirildiğinde; Ege Bölgesinde (İzmir ve çevresinde) seroprevalansın zamanla arttığı (1975 %4.5 ve 2005 %39.3) gözlenmiş, iç Anadolu Bölgesinde (Ankara ve çevresinde) ise belirgin farklılık saptanamamıştır (1963 % 28 ve 2008 %32.3). Ancak, geçen 30-40 yıllık zaman içerisinde kentsel yerleşim artmış, kırsal bölgelerde tarım ve hayvancılık azalmış, hayvan yetiştirme koşullarında ve hijyende kısmi ilerlemeler kaydedilmiştir. Büyük entegre tesislerin kurulmasıyla et ve süt üretimi bu işletmelerde yapılmış, 1950’li yıllara göre (sadece dört ilde, Ankara, İstanbul, İzmir ve Bursa’da pastörizasyon olanağı) pastörize süt ve süt ürünlerinin tüketimi yaygınlaşmış ve veteriner hekimlik hizmetleri gelişmiştir. Buna rağmen enfeksiyon prevalansında

bir azalma eğilimi gözlenmemiş olması daha geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır (22,29,72,73).

2.4.4. Etken

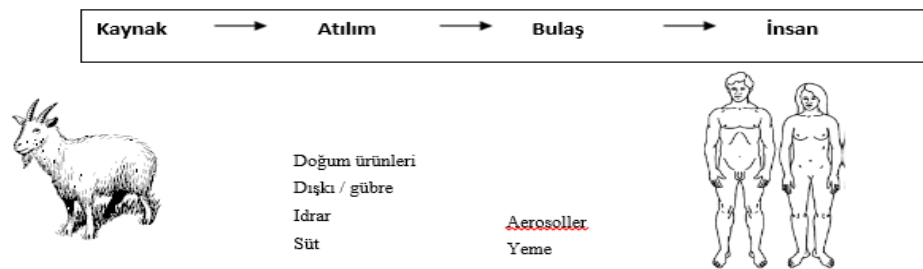
Coxiella burnetii, *Rickettsia* benzeri bir mikroorganizma olarak bilinmesine rağmen, 16S rRNA gen dizilimi ve genom analizine dayanarak *Rickettsia* cinsinin yer aldığı *Proteobacteria* ailesinin alfa1 ($\alpha 1$) alt grubunda değil, *Proteobacteria* ailesinin gama (γ) alt grubundaki *Legionellales* takımında sınıflandırılmaktadır. *Coxiellaceae* ailesindeki tek tür *C.burnetii*'dir. *Francisella spp.*, *Legionella spp.* ve *Rickettsiella grylli* ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genomunda fakültatif olarak plazmidlere sahiptir. *Coxiella.burnetii* zorunlu hücre içi, küçük (0.2-0.4 μm ile 0.4-1.0 μm), pleo-morfik, hareketsiz, flajellasız ve kapsülsüz bir bakteridir. İnkübe zamanı 20-45 saat-tir. Hücre duvar yapısı Gram negatif bakterilerde görüldüğü gibi peptidoglikan, protein ve lipopolisakkaritten (LPS) oluşmaktadır. Gram negatif bakterilere benzer dış memb-rana sahiptir. Buna rağmen Gram boyama ile değil Castaneda ve Gimenez boyası ile boyanırlar. Hücre duvar yapısı her biri 6.5 nm kalınlığında olan iki membrandan oluşur ve bu katmanlar arasında elektron yoğun bir tabaka mevcuttur. *Coxiella burnetii*'nin LPS tabakası; hidrofilik-hidrofobik bölgeler, lipid A ve dış membran karbonhidrat bi-leşenlerinden oluşmuştur. Lipopolisakkarit tabakasının iç katmanları ise yine Gram negatif bakterilerin LPS yapısına yapısal benzerlik gösterir. *Coxiella burnetii*, konağa bağlı faz varyasyonu geçiren bir bakteridir. İnsan, hayvan veya artropotlardan izole edildiğinde oldukça enfeksiyöz olan faz I antijenleri eksprese ederken, hücre kültürü ve embriyonlu yumurtadaki tekrarlayan seri pasajlardan sonra faz I'den düşük enfek-siyözite gösteren faz II formu gelişir. Gram negatif bakterilerde görülen rough (R) ve smooth (S) varyasyonuna benzeyen bu fenomen, temel olarak *C.burnetii*'nin majör virulans determinantı olan LPS sentezleyen enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyona bağlıdır. Faz I'den faz II varyasyonu kromozomal delesyon sonucu gelişen mutasyona bağlı olduğu için kalıcı iken, faz II mikroorganizmalar deney hayvanlarına enjekte edildiğinde hızla faz I'e dönüşürler. Genomik olarak farklı alt grupların akut ve kronik enfeksiyon gelişmesinde rol aldıkları ileri sürülmekle birlikte, konak faktörleri de bu aşamada etkili olmaktadır. *Coxiella burnetii*'nin persistan enfekte olan hücrelerin

içinde metabolik aktif yapıda olan büyük hücreli formları (LCV) ve metabolik inaktif yapıda olan çevre koşullarına daha dayanıklı küçük hücreli formları(SCV), küçük, dirençli, spor benzeri oluşumları gösterilmiştir. Olumsuz çevre koşullarının sporulasyon benzeri yapısal dönüşüme yol açtığı düşünülmektedir. Bu spor benzeri yapıları yün üzerinde 15-20° C’de 7-10 ay, 60°C’de 60 dakika, soğukta saklanan taze ette bir aydan fazla, yağsız sütte oda ısısında 40 aydan fazla canlılığını koruyabilmektedir. Hücre dışı formu dış etkenlere oldukça dayanıklıdır ve yoğun formaldehite uzun süre maruz bırakılmakla inaktive olur. Artropodlarla ilişkisine bakıldığında zorunlu hücre içi büyümesi, boyanma özelliği ve küçük genom içermesi ile *Rickettsiae* cinsindeki bakterilerle ortak özellikler gösterirler. *Coxiella burnetii*’nin *Rickettsiae*’lardan ayrı bir cins olarak kabul edilmesinde önemli olan özellikleri arasında; *Rickettsiae*’ların geçemediği filtrelerden geçebilmesi, endospor benzeri yapıları nedeniyle fiziksel ve kimyasal etkenlere dayanıklı olması, hücre içi çoğalma yerinin farklılığı (riketsiyalar konak hücre sitoplazmasında veya nükleusunda çoğalırken, *C.burnetii*’nin fagolizozomlarındaki asidik vakuoller içinde çoğalır), oluşturduğu enfeksiyonun genellikle pnömoni ile seyretmesi ve döküntüsüz olması, deney hayvanlarında toksik etki yapmaması, yaşamını sürdürebilmek için bir artropod vektöre gereksinim duymaması ve faz değişikliğine bağlı olarak virulansının değişmesi sayılabilir. Zorunlu hücre içi bakteri olmasına karşın sınırlı bir oksidatif metabolizmaya da sahiptir. Ancak bu özellik diğer bakterilerde olduğu gibi pratik sınıflandırmalarda kullanılmamaktadır (22-25,27,69,74).

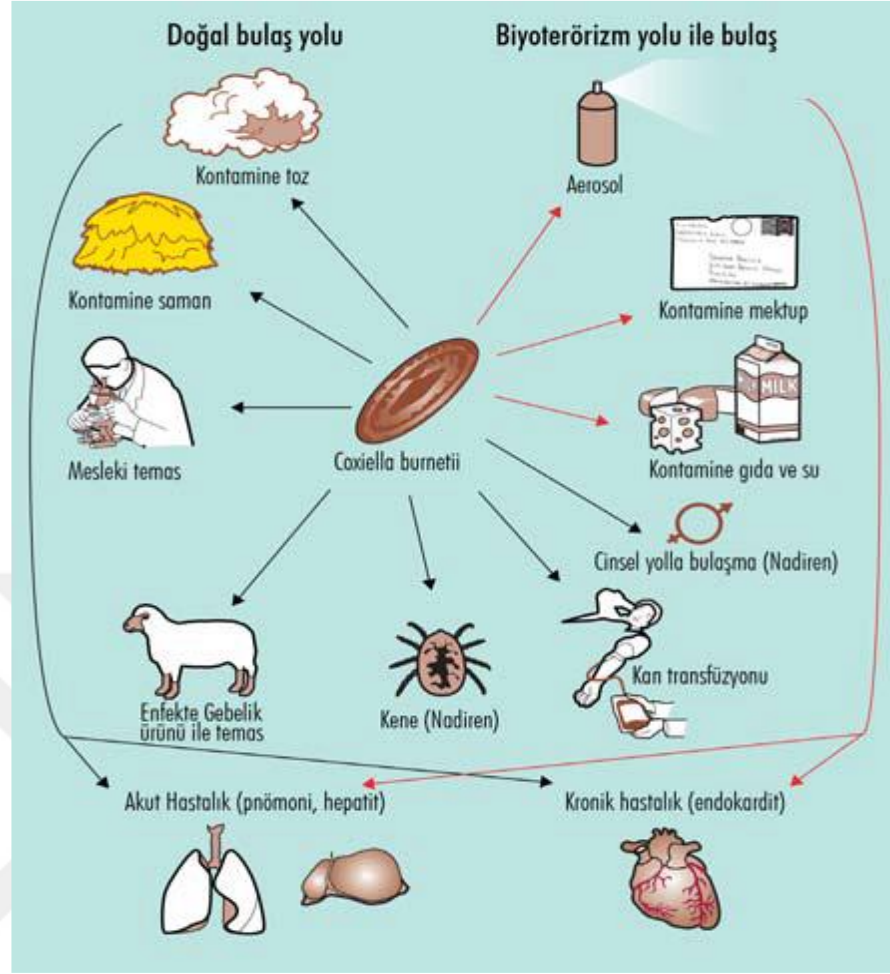
2.4.5. Bulaş Yolları

Keneler, *C.burnetii*’nin ana rezervuarı ve vektörü olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar kırktan fazla kene türünden *C.burnetii*’nin izole edildiği bildirilmiştir. Özellikle *Ixodidae* (sert keneler, mera keneleri) ailesi; *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Boophilus* ve *Rhipicephalus* soyları ile *Argasidae* (yumuşak keneler, mesken keneleri) ailesindeki *Ornithodoros* ve *Argas* cinsindeki kenelerin *C.burnetii*’yi taşıdığı bilinmektedir. Tüm yaşamları boyunca enfekte olan keneler, etkeni transovaryal şekilde kuşaktan kuşağa aktarırlar. *Coxiella burnetii*, enfekte olan kenelerin orta bağırsağında ve midesindeki hücrelerde çoğalır. Keneler, ısırık ile veya yüksek düzeyde bakteri (10^{10} kob/ml) içeren dışkıları aracılığıyla bakterinin vahşi hayvanlar ara-

sında ve vahşi hayvanlardan evcil hayvanlara bulaştırılmasında rol alırlar. Bu özellikleri nedeniyle hastalığın enzootik döngüsünde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında akarlar, bitler ve sineklerin de bakterinin doğal yaşamdaki bulaşında rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Enfekte hayvanların genitoüriner sistemine yerleşen bakteri, idrar, dışkı, süt ve özellikle de doğum ürünleri (plasenta ve amniyotik sıvı) ile dış ortama atılmaktadır. Doğum ürünleri yüksek konsantrasyonda (10^9 bakteri/gr) bakteri içermesi nedeniyle mera ve topraklara bakterinin bulaştırılmasında en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir. Q ateşi çiftlik hayvanlarıyla yakın temas sonucu gelişen mesleki bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, son yıllarda şehirlerde kedi ve köpek kaynaklı Q ateşi salgınları da bildirilmiştir. enfeksiyonun insanlara temel bulaş yolu genellikle doğum ürünleri ve vücut sekresyonlarından gelişen taze aerosoller veya kontamine gübre, enfekte plasenta, fekal materyal ve diğer sekresyonların kurumasıyla oluşan tozların inhalasyonudur (şekil 2.11,2.12). Hayvanla direkt temas olmaksızın, rüzgârla, kontamine bölgeden 16 km kadar uzağa dağılan enfeksiyon etkeni ile de bulaş mümkündür. Farklı olarak kontamine yün, saman, ot, gübre veya enfekte hayvan çıkartıları ile kirlenmiş giysilerle temas sonucunda deri ve mukozal yolla etken konağa girebilir. İnsana bulaşta rol oynayan en önemli kaynak sığırlar, keçiler ve koyunlardır. İnsanlarda kene kaynaklı direkt bulaşma olabileceği öne sürülmesine rağmen bu konuda yeterli epidemiyolojik kanıt bulunmamaktadır. Direkt olarak kene ısırığı veya ısırtık yerinde kene dışkısı ile inokülasyon sonucu enfeksiyon gelişiminin çok nadir olduğu kabul edilmektedir(22-24,26-28,70,75).



Şekil 2. 11:Q humması'nın bulaşı (70)



Şekil 2. 12: *C. burnetii*'nin epidemiyolojisi ve ana klinik tabloları (76)

2.4.6. Klinik Bulgular

Q ateşinin ortaya çıkış şekli son derece değişkendir. Bulaş sonrası kişilerin %60'ı enfeksiyonu belirtisiz olarak geçirmektedir. Enfeksiyon asemptomatik serokonversiyona, akut hastalığa (flulike sendromundan şiddetli pnömoniye kadar) veya kronik hastalığa (esas olarak endokardit olarak görülür) yol açabilir. Yaş, cinsiyet ve bazı tıbbi durumlar dahil olmak üzere konak faktörlerinin hastalığın kliniğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Onbeş yaşından büyük hastaların semptomatik olma ihtimali daha yüksektir. Çocuklarda nadiren görülmekle birlikte, spesifik olmayan klinik bulguları nedeniyle tanı atlanabilir. Çocuklarda semptomlar ortaya çıktığında, akut veya kronik olsun, yetişkinlerdekine benzer bir klinik tablo oluşturur. Erkek cinsiyet semptomatik hastalık için bir risk faktörüdür. Q ateşi olan gebe kadınlarda, enfeksiyonun yanı sıra

erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve spontan abortus bildirilmiştir. Kronik hastalık tekrarlayan düşüklerle de ilişkili olabilir. İmmün baskılanmış konaklar ciddi hastalık veya kronik enfeksiyon gelişme riski altındadır. Kronik enfeksiyonlardan endokardit en büyük riski oluşturur ve pnömoni de sıklıkla görülür (27,28).

Akut Q ateşi genellikle değişen derecelerde pnömoni, hepatit ve influenza benzeri bir hastalık olarak ortaya çıkar. Kuluçka süresi alınan inokulum miktarına göre değişmekle birlikte yaklaşık 20 gündür (ortalama 14-39 gün). En yaygın klinik tablolar grip benzeri hastalık, pnömoni ve hepatittir. Sporadik veya salgın olarak ortaya çıkabilir. Semptomlar değişken ve nonspesifik olduğu için tanı genellikle kaçırlır. Ateş her zaman mevcut değildir, bu durum tanıyı daha zor hale getirir. Derrick'in yaptığı hastalığın orijinal açıklamasında ateş, gözlerin arkasında hissedilen şiddetli baş ağrısı, sırlı sıkılam terleme, miyalji, artralji, anoreksi ve akut kilo kaybı vardır. Döküntü olguların %5-20'sinde görülür. İnfluenza benzeri semptomlara ek olarak, Q ateşi pnömonisi genellikle üretken olan öksürük ve plöritik göğüs ağrısı ile ortaya çıkar. Göğüs radyografisindeki değişiklikler nonspesifiktir. Pnömoni genellikle hafiftir, ancak mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan solunum sıkıntısı da görülebilir. Grip benzeri hastalık baskın olmasına rağmen, çeşitli raporlar coğrafi bölgeler arasındaki klinik tablolarda farklılıklar olduğunu göstermektedir. Örneğin, Yunanistan, İspanya'nın Bask bölgesi, Japonya, İtalya, Almanya ve Hollanda'dan yapılan çalışmalar, en yaygın klinik tablonun pnömoni olduğunu bildirirken, Endülüste, Avustralya ve Kaliforniya'da hastalık genellikle bilinmeyen uzun süreli ateş olarak ortaya çıkmaktadır. Pnömoni, immün sistemi baskılanmış hastalarda akut hastalığın birincil formu olduğundan, coğrafi değişkenliğin yanı sıra, konak faktörlerin de önemli bir rolü olduğu görülmektedir. Vaka ölüm oranı %1-2'dir. Miyokardit nadirdir (%1) ancak daha yaygın ölüm nedenlerinden biridir (26,27,69,77).

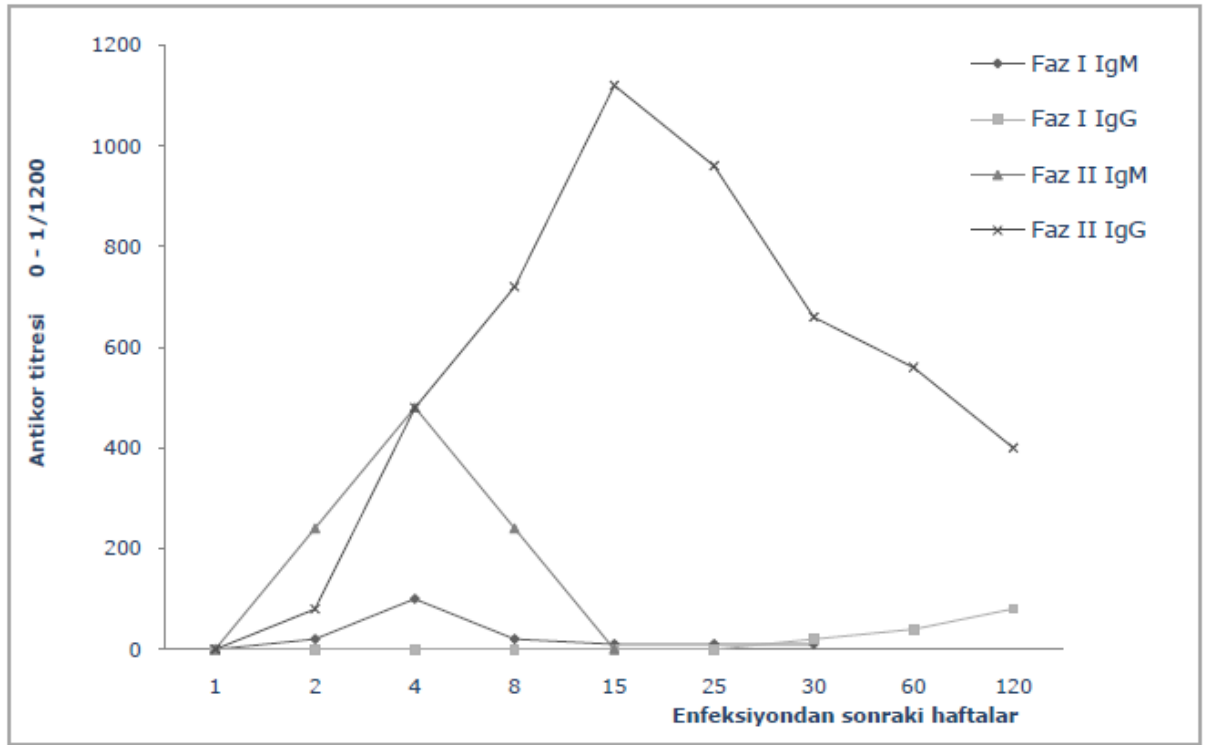
Kronik Q ateşi, 6 aydan uzun süren enfeksiyon olarak tanımlanır ve yüksek IgG faz I antikor titrelerinin varlığı ile karakterizedir. Kronik hastalık, akut hastalıktan bir ay veya yıl sonra ortaya çıkabilir veya akut hastalık öyküsü olmayabilir. En sık görülen form, tüm kronik Q ateşi enfeksiyonlarının %60-70'ini ve tüm endokardit olgularının %3-5'ini oluşturan enfektif endokardittir. Marsilya, Fransa'da endokarditin %15'ine *C.burnetii* neden olur. Ateş genellikle yoktur. Vejetasyonlar genellikle yoktur

veya küçüktür. Başlangıç ve tanı arasında ortalama 12 ay vardır ve bu gecikme morbiditeye önemli katkıda bulunur. Kültür negatif endokarditli tüm hastalarda Q humması hariç tutulmalıdır. Endokardit genellikle antibiyotik tedavisi olmazsa ölümcüldür. Endokardit sıklıkla altta yatan hastalığı olan kişilerde gelişir. HIV enfeksiyonu endokardit ile ilişkili değildir, ancak *C.burnetii*'ye maruz kalan bireylerde daha yüksek bir akut hastalık oranı ile ilişkilidir. Kronik Q ateşinin daha az görülen formları vasküler enfeksiyonlar, osteoartiküler enfeksiyonlar ve kronik yorgunluk sendromudur (26,69,77).

2.4.7. Laboratuvar Tanısı

Q ateşinin akut ve kronik formları iki ayrı antijenik faza karşılık gelen antikor yanıtı tipleriyle ayırt edilir. Akut enfeksiyon sırasında, *C. burnetii* faz-II antijene karşı antikor yanıtı baskındır ve faz-I antijene karşı olan yanıtın daha yüksektir. Kronik enfeksiyon faz-I IgG titrelerinin yüksekliği ile karakterizedir. *Coxiella burnetii* 'nin faz varyasyonlarına göre antikor yanıtı şekil 2.13'de gösterilmektedir. Akut Q ateşinin laboratuvar tanısı öncelikle serolojiye dayanır. IFA referans test olarak kabul edilmektedir. Kesin tanı için akut ve konvalesan serumlar arasında faz-II IgG antikor titrelerinin 4 kat arttığının gösterilmesine gerek vardır. Bu durum pratik anlamda geriye dönük tanıya imkan verir. *C.burnetii* faz-II IgM antikorları ise hızla ortaya çıkar, 14 günde en yüksek titrelere ulaşır ve 10-12 hafta kalır. Negatif serolojik sonuç Q ateşini dışlamaz. Akut hastalığın erken dönemlerinde IFA negatif bulunabilir. Akut Q humması'nın erken dönemlerinde kesin tanı için serolojik testin PCR ile paralel uygulanması da önerilmektedir. Semptomların başlangıcında, oldukça erken dönemlerde tam kan veya serumdan PCR pozitif bulunabilir ancak antikorların gelişmeye başlaması veya antibiyotik tedavisi ile birlikte negatif hale gelir. Etken kültürden izole edilebilir ancak özel laboratuvar koşulları (biyogüvenlik düzey 3) gerekmektedir. Serolojik testler kronik hastalığa dönüşümü saptamak için akut hastalıktan sonraki iki yıl süresince olgunun takip edilmesinde de kullanılır. Kronik Q ateşinde ise tanı, belirlenmiş bir kronik enfeksiyonun (örnek; endokardit) varlığında faz-I IgG antikorlarının yüksekliğinin (IFA'da >1:800 titre) gösterilmesine dayanır. Etkilenen dokudan alınan örnekten çalışılan PCR, yapılan immünohistokimyasal boyama ya da kültür ile de *C.burnetii* enfeksiyonu doğrulanabilir (28,76).

Günümüzde Q ateşinin serolojik tanısında IFA referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Kolayca uygulanabilir, hızlıdır, test için çok az miktarda antijene gereksinim gösterir. Her iki faza karşı gelişen antikorları sınıflarına göre (IgM, IgG, IgA) ayrı ayrı saptayarak hastalığın evresinin belirlenmesini de sağlayan bir yöntemdir. IFA ile 2-4 hafta (en az 14 gün) ara ile alınan çift serum örneğinde faz-II antikor titresinde negatiften pozitif değişim (serokonversiyon) veya dört kat titre artışı akut Q ateşi tanısını koydurur. Sonuçların etkilenmemesi için her iki serum örneği aynı testte (aynı zamanda ve aynı laboratuvar) incelenmelidir. Bu yapılamadığında, testler veya laboratuvarlar arası farklar sonuçların hatalı değerlendirilmesine neden olabilir. Serokonversiyon sonucunun beklenmesi tanıda gecikmeye neden olur. Öte yandan, genellikle hastalardan tek bir serum örneği alınmakta ya da alınabilmektedir. Bu durumda tek serum örneğinde gözlenen titreler üzerinden değerlendirme yapılması gerekebilir (28,76,78).



Şekil 2. 13: *C. burnetii*'nin faz varyasyonlarına göre antikor yanıtı (78)

Yüksek duyarlılığı, otomatize edilebilmesi ve seroepidemiolojik çalışmalarda kolay uygulanabilmesi nedeniyle ELISA avantajlı bir yöntemdir. Özellikle akut enfeksiyon tanısında IgM antikorlarını göstermek için ELISA'ya başvurulabilir. Son yıllarda ELISA kitlerinin ticari olarak üretilmesi ile laboratuvarlar arası standardizasyon sorunları da giderilmiştir. Ancak ELISA ile akut ve kronik Q humması ayırımı konusunda kabul edilmiş kriterler bulunmamaktadır. Titre verilememesi nedeniyle ELISA yönteminin tedavinin takibinde kullanılması uygun değildir (28,76,78).

2.4.8. Tedavi

Coxiella burnetii yetmiş yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmış olmasına rağmen, farklı klinik tablolar oluşturmaları nedeniyle tedavisinde zorlanılmaktadır. Çoğu akut enfeksiyon (%60) subklinikdir. Q ateşi şüphesinde tetkik sonuçları beklenmeksizin tedavi başlanmalıdır. Semptom başlangıcından sonraki 3 gün içinde tedavi başlatılmadığında tedavi etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Ancak, bir haftaya kadar tedavi edilen hastaların da kliniklerinde hızlı iyileşme gözlenmiştir. Tercih edilen tedavi, 14 gün boyunca her 12 saatte bir 100 mg oral doksisisiklidir. Doksisisiklin direnci saptanmamıştır. Bu nedenle tedaviye yanıtızlık durumunda diğer nedenler gözden geçirilmelidir. Akut enfeksiyonda standart tedavi süresi iki haftadır, kalp kapak lezyonu saptananlarda enfektif endokarditten korunmak amacıyla tedavi süresi 12 ay olmalıdır. Patojen; rifampin, tetrasiklin ve minosikline duyarlı bulunmuştur. Seftriakson in vitro bakteriyostatiktir ve bazı olgularda klinik etkisi de gözlenmiştir. Makrolidlerin faydası belirsizliğini korumaktadır. Eritromisinin güvenilirmez olduğu gösterilmiştir. Ancak in vitro ve klinik değerlendirmelerde diğer makrolid formülasyonlarının (örneğin, klaritromisin, roksitromisin) etkin olduğu belirtilmektedir. Florokinolonların etkinliği hem in vitro hem de akut enfeksiyonda gösterilmiştir, ancak klinik veriler sınırlıdır. Beyin omurilik sıvısına daha fazla nüfuz etme kapasiteleri nedeniyle, florokinolonlar meningoensefalit tedavisinde teorik bir avantaja sahiptirler. Mevcut kanıtlara dayanarak hastalara (8 yaşından küçük (kotrimoksazol), hamile, veya alerjisi olanlar hariç) akut hastalık için doksisisiklin önerilmektedir (76-78).

Endokardit, kronik Q ateşinin en sık görülen şeklidir. Hastaların önemli kapak hasarı veya kalp yetmezliği bulguları varsa cerrahi, tedavinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Bu kararlar bulaşıcı hastalık uzmanları, kardiyologlar ve kardiyotorasik cerrahlarla birlikte verilmelidir. Monoterapi semptomları azaltır, ancak bakterisidal aktiviteden yoksun olduğu için nadiren klinik tedavi sağlar. Tek başına tetrasiklin veya doksisisiklin, %50'den fazla mortalite ile ilişkilidir. İn vitro çalışmalar, doksisisiklin ve hidroksiklorokin kombine rejiminin bakterisidal aktivite sergilediğini göstermiştir. Bu rejimin standart alternatif bir kombinasyondan (tetrasiklin artı florokinolon) daha büyük klinik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki rejim %5 mortalite ilişkili olmasına rağmen, doksisisiklin-hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda tedavi süresi daha kısa (2.5 yıl kadar) ve nüks daha azdır. Kombinasyon tedavisi, *C.burnetii* endokarditi olan hastalar için standart tedavi olarak düşünülmelidir. Q humması endokarditinin tedavisi için mevcut öneri, en az 18 ay boyunca oral doksisisiklin (günde iki kez 100 mg) artı hidroksiklorokin (günde 3 kez 200 mg) kullanımıdır. Bununla birlikte, tedavi süresinin uzatılması da gerekebilir. Hidroksiklorokini tolere edemeyen hastalar için, en az 3 - 4 yıl boyunca alternatif bir doksisisiklin ve florokinolon rejimi önerilmiştir. Doksisisiklin artı rifampin de alternatif bir tedavi olarak önerilmiştir ancak ilaç etkileşimleri bu kombinasyonun faydasını sınırlayabilir. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Tedavi sırasında, IgA ve IgG antikor titreleri her 3 ayda bir, 1:200'den daha düşük olana kadar takip edilmelidir. Tedavi kesildikten sonra, nüks göstergesi olarak 4 kat titre artışını izlemek için her 3 ayda bir titre takibi yapılmalıdır. Uzun süreli hidroksiklorokin tedavisi alan hastalar her 12 ayda bir oftalmolojik muayene yaptırmalıdır. Hidroksiklorokin tedavisi verilmeden önce risk altındaki popülasyonlar glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği açısından taranmalı ve doksisisiklin tedavisi gören hastalara ışığa duyarlılık gelişebileceği hatırlatılmalıdır. Akut Q ateşi enfeksiyonu geçiren ve altta yatan valvülopatileri olan hastalarda, endokardit gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Transtorasik ekokardiyografi akut Q ateşi olan tüm hastalar için önerilir. Valvülopati gözlenirse, 12 aylık doksisisiklin artı hidroksiklorokin tedavisi önerilir. Endovasküler komplikasyonlar (mikotik anevrizma, vasküler greft) bir başka önemli kronik enfeksiyon grubudur (76-78).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-868 nolu proje ile desteklenen çalışmamız için, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 07.08.2019 tarih ve 2019-08/07 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.1. Çalışmaya alınan serum örnekleri

Çalışmada Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına KKKA etkeninin tanımlanması için gönderilen hasta serumlarından anamnezinde kene ısırma öyküsünü net olarak belirten 84 hastanın örnekleri kullanıldı.

Serum örnekleri laboratuvara geldikten sonra 30 dk oda ısısında bekletilerek 4000 rpm de 5 dk santrifüj edildi. Serumları ayrılarak çalışmaya alınana kadar -80 derecede muhafaza edildi.

Örnekler KKKA açısından real time RT-PCR , *C.burnetii* açısından ELISA yöntemi, *B.burgdorferi* açısından ELISA ve WB yöntemi kullanılarak test edildi.

3.2. Çalışma yöntemi

3.2.1. Elisa

Coxiella burnetii faz-II IgM ve IgG antikorları, *Borrelia burgdorferi* IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemi ile çalışıldı. Test kiti olarak *Coxiella burnetii* için NovaTec Immunodiagnostica GmbH (Dietzenbach,Germany), NovaLisa *Coxiella burnetii* faz-II IgM ve IgG kullanıldı. Triturus (Grifols, İspanya) mikroelisa cihazında işlemlerden geçirildi. Sonuçlar 450 nm ve 620 nm dalga boyunda ölçülerek optik dancite (OD) ve NovaTec Unit (NTU) olarak ifade edildi.

Borrelia burgdorferi için ORGENTEC Diagnostika GmbH (Mainz, Germany), Alegria test strips Anti-Borrelia IgM ve IgG test kiti kullanıldı. Tam otomatik rastgele erişim Alegria analizörü ile çalışmalar gerçekleştirildi. Tam bir reaktif seti içeren, 8 gözlü, barkodlu Alegria ölçüm stripleri ile çalışmalar üretici firma önerilerine uygun

olarak gerçekleştirildi. Sensotronic Memorized Calibration (SMC) teknolojisi sayesinde, barkodda kodlanmış veriler test strubinden cihaza aktarılarak test otomatik olarak işlenip değerlendirildi. Sonuçlar ünite / ml (U/ml) olarak ifade edildi. ELISA sonuçları pozitif veya şüpheli olarak değerlendirilen örnekler için doğrulama testi Düzen Laboratuvarlar Grubunda EUROIMMUN (Almanya) Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT kiti kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar üretici firma önerilerine uygun olarak değerlendirildi.

3.2.1.1. *Coxiella burnetii* Elisa

1. Tüm reaktifler oda ısısına getirildi.
2. Tüm örnekler uygun örnek seyreltici ile 1/100 oranında seyreltildi ve vortekslendi.
3. A1 kuyucuğu kör kontrol, B1 negatif kontrol, C1 ve D1 cut-off kontrolü ve E1 pozitif kontrol kuyucuğu olarak kullanıldı. 100 µl kontrol solüsyonları ilave edildi. Geri kalan kuyucuklara ise 100 µl hasta serumları dağıtıldı.
4. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. 3 kez yıkama işlemi yapıldı.
6. 100 µl Konjugat eklendi (A1 hariç tüm kuyucuklara).
7. Oda ısısında (20-25 °C) 30 dk inkübe edildi.
8. 3 kez yıkama işlemi yapıldı.
9. Tüm kuyucuklara 100 µl 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMB) solüsyonu ilave edildi.
10. Oda ısısında (20-25 °C) 15 dk karanlıkta inkübe edildi.
11. Tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendi.
12. Çalışma plağı 450 ve 620 nm dalga boyunda spektrofotometrede okutuldu, sonuçlar optik dansite ve NTU olarak ifade edildi.

Sonuçların değerlendirilmesi için test prsopektüsünde belirtilen aşağıdaki kriterlerin karşılanmış olması göz önünde bulunduruldu. Cut-off değeri iki kuyucuğun ortalaması alınarak hesaplandı.

- A1 kör: Absorbans değeri (OD) < 0.100
- B1 negatif kontrol: Absorbans değeri (OD) < 0.200 ve < cut-off
- C1 ve D1'de cut-off kontrol: Absorbans değeri (OD) 0.150-1.30
- E1'de pozitif kontrol : Absorbans değeri (OD) > cutoff

NTU değeri hesaplanırken kullanılan formül:

- Hasta (ortalama) absorbans değeri x 10/cut-off = NTU

NTU değerlerine uygun olarak değerlendirme yapılırken kullanılan kriterler:

- Cut-off : 10 NTU
- Pozitif: >11 NTU
- Şüpheli: 9-11 NTU
- Negatif: <9 NTU

3.2.1.2. *Borrelia burgdorferi* Elisa

Kullanılan Alegria test stripleri 8 çukur içerir (resim 3.1).



Resim 3. 1:Alegria test stribi

- Çukur 1 ve 2, boş ve kaplamasızdır. Serumun seyreltilmesine ilişkin çukurlardır.
- Çukur 3 ve 4, ilgili antijen (VlsE, OspC, Flagellin intern) ile kaplanmıştır. Reaksiyon çukurlarıdır.
- Çukur 5, dahili cut off kontrol çukurudur.
- Çukur 6, enzim konjugat içerir.
- Çukur 7, örnek tamponudur.
- Çukur 8, TMB substrat içerir.

Testin çalışılma prensibi;

1. Her birinde 8 çukur bulunan test striplerinden bir hasta örneği için bir adet kullanıldı.
2. İlk 4 çukurun üzerinde bulunan folyo kaldırıldı.
3. İlk çukurun (1.çukur) içerisine seyreltilmemiş 10 µl hasta serumu eklendi.
4. Strip taşıyıcı modüle takıldı.
5. Taşıyıcı modül cihaza yüklendi.
6. İlgili ürün isimleri, partiye özgü ve tam standart eğri, dahili cut off kontrolü, yeniden hesaplama algoritması için sınır değerleri, test sribi ve son kullanma tarihi için üretim bilgileri hakkında bilgi içeren SMC teknolojisi sayesinde, barkodda kodlanmış veriler test sribinden cihaza aktararak test otomatik olarak işlenip değerlendirildi. Sonuçlar ünite / ml (U/ml) olarak ifade edildi.

Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi için aşağıdaki kriterler kullanıldı.

- Negatif: < 20 U/ml
- Şüpheli: 20-25 U/ml
- Pozitif: > 25 U/ml

3.2.2. Western Blot

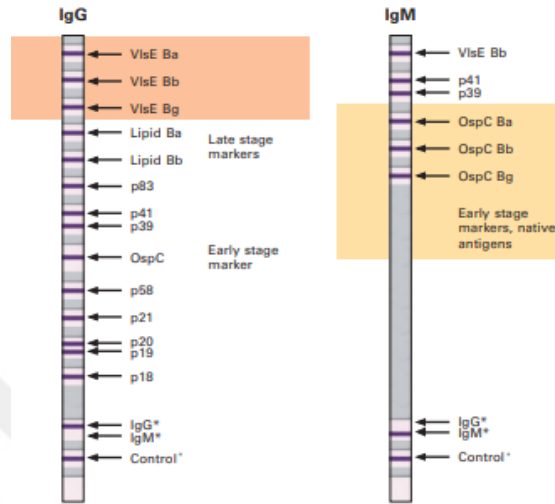
3.2.2.1. *Borrelia burgdorferi* Western blot

Western blot testi doğrulama testi olarak, Düzen Laboratuvarlar Grubu tarafından, EUROIMMUN (Almanya) Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT kiti kullanılarak çalışıldı. Test sonuçları üretici firma önerilerine uygun olarak değerlendirilerek tarafımıza iletili.

Kit içeriğinde saflaştırılmış antijenler ile kaplanmış test şeritleri bulunmaktadır. Western blot yönteminde *B.burgdorferi* IgM için; VlsE Bb (*B.burgdorferi*'nin saflaştırılmış VlsE antijeni), p39 (*B. Afzelii*'den elde edilen BmpA), OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg antijenlerine karşı antikolar aranmaktadır.

Borrelia burgdorferi IgG için WB yönteminde; VlsE Ba (*B.afzelii*'nin saflaştırılmış VlsE antijeni), VlsE Bb (*B.burgdorferi*'nin saflaştırılmış VlsE antijeni), VlsE Bg (*B.garinii*'nin saflaştırılmış VlsE antijeni), Lipid Ba, Lipid Bb (*B.afzelii* ve *B.burgdorferi* membran lipidleri), p83 (*B.afzelii* spesifik native protein), p39, OspC, p58, p21,

p20, p19, p18 spesifik *B.burgdorferi* antijenlerine karşı antikorlar aranmaktadır (şekil 3.1). Testin IgM ve IgG için referans değerlendirme kriterleri bulunmaktadır (tablo 3.1,3.2).



Şekil 3. 1:Test şeridi ve antijenler

Tablo 3. 1:IgM referans değerlendirme kriterleri

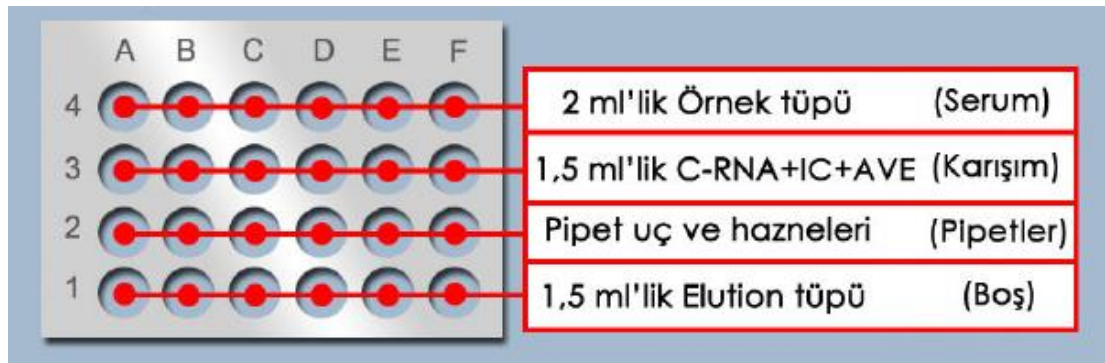
ANTİKOR SONUCU		Spesifik antijen bantları: p39,VlsE Bb	
		1 bant pozitif	Bant yok
OspC Ba veya OspC Bb Veya OspC Bg	Antijen bandı pozitif	Pozitif	Pozitif
	OspC Ba veya OspC Bg şüpheli	Pozitif	Şüpheli
	Antijen bandı negatif	Pozitif	Negatif

Tablo 3. 2: IgG referans değerlendirme kriterleri

ANTİKOR SONUCU		Spesifik antijen bantları: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Bb, Lipid Ba			
		≥ 2 bant pozitif	1 bant pozitif	Bant yok	
VlsE Ba	Antijen bandı pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	
veya VlsE Bb	Antijen bandı şüpheli	Pozitif	Pozitif	Negatif	
veya VlsE Bg	Antijen bandı negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	

3.2.3. Real Time RT-PCR

1. Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü'nü tespit etmek için ayrılan serum örneklerine EZ1 Advanced, EZ1 Virüs mini kit v2.0 (QIAGEN) ile izolasyon ve ekstraksiyon uygulandı.
2. EZ1 Virüs mini kit v2.0 izolasyon kiti kullanım öncesi 15-25 °C 'ye getirildi.
3. Elution bufferdan alınarak taşıyıcı RNA içeren tüpe 310 µl eklendi ve kullanım için alikotlara ayrılarak -20 °C'ye kaldırıldı.
4. Elution bufferdan 49 µl/örnek, RNA stok solüsyonundan 3,8 µl/örnek ve internal kontrolden 7,2 µl/örnek tüplerinden sırasıyla ve belirtilen miktarlarda 1,5 ml'lik tüpler içe-risine dağıtılarak her bir örnek için karışım hazırlandı.
5. Hazırlanan karışım şekil 3.2'de gösterildiği biçimde cihaza yüklendi.



Şekil 3. 2: Viral RNA izolasyonu

6. Çalışma protokolünün tamamlanmasının ardından 1,5 ml'lik elution tüpleri numaralandırıldı.
7. Real time PCR için, Real Star KKKA RT-PCR Kiti 1.0, Altona Diagnostics (Mörkenstr,Hamburg) ve Rotor-Gene Q5/6 plex Platform (QIAGEN) kullanıldı.
8. Kit içerisinde bulunan Master A solüsyonundan 5 µl/örnek, Master B solüsyonundan 10 µl/örnek olacak şekilde master karışımı hazırlandı.
9. Her bir hasta ve 1 pozitif ile 1 negatif kontrol için tüplere 15 µl master karışımından dağıtıldı.
10. Hasta örnekleri için kullanılan tüplere izolasyon ve ekstraksiyonu yapılan örnekten 10 µl, 1'er tüpe de ayrı ayrı 10 µl pozitif ve negatif kontrol örneklerinden ve 1'er µl internal kontrol eklendi.
11. Hazırlanan örnekler ve Rotor-Gene Q5/6 plex Platform (QIAGEN)'e yüklenerek PCR işlemi gerçekleştirildi.
12. Sonuçlar üretici firma önerilerine uygun şekilde pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.
13. Hasta örneği ve internal kontrolün negatif olduğu sonuçlar değerlendirmeye alınmadı ve süreç yenilendi.
14. Hasta örneği pozitif ve internal kontrol pozitif ise sonuç pozitif olarak değerlendirildi.
15. Hasta örneği pozitif ve internal kontrol negatif ise sonuç pozitif olarak değerlendirildi. Örnekteki yüksek viral RNA yükü azalmış internal kontrol sinyaline neden olabilmektedir.

3.3. İstatistiksel Metod

İstatistiksel olarak, elde edilen veriler SPSS (ver 22.0) programına yüklenerek, 2x2 ve çok gözlü düzenlerde Khi-Kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, KKKA açısından Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında tetkik edilen hastalardan anamnezinde kene ısırma öyküsü olan 84 hasta örneği kullanıldı. Kene ısırma öyküsü ile başvuran hastalarda, bölgemizde sıklıkla görülen ve ilk aşamada tetkik edilen etken KKKAV'dür. Çalışmamızda bunun yanı sıra kene ile bulaşabilen *C.burnetii* ve *B.burgdorferi* etkenlerinin kene teması olan hasta grubunda seropozitifliklerinin araştırılması amaçlandı.

Örnekler laboratuvara ulaştığında ilk önce KKKA açısından PCR testi yapıldı. Çalışma sonrası her bir serum örneği 2 tüp halinde ayrılarak -80 derecede muhafaza edildi. Sonrasında birer tüp çözülürülerek ELISA testleri çalışıldı.

Çalışmaya alınan tüm örnekler Enfeksiyon Hastalıkları bölümünden gönderilen örneklerdi. Hastaların %35.7'si (n=30) kadın, %64.3'ü (n=54) erkekti (tablo 4.1). Çalışmaya alınan hastaların tamamı 18 yaş üzeri olup %78.6'sı (n=66) 18-65 yaş arası, %21.4'ü (n=18) 66 yaş ve üzerinde idi (tablo 4.2). Yaşları 18-86 arasındaydı (ortalama 48.4).

Tamamında kene ısırma öyküsü mevcuttu. Hastalar çoğunluğu Sivas ili ve ilçelerinden olmak üzere 5 farklı ilden başvurmuş idi (tablo 4.3). Olguların %88'i (n=74) Sivas merkez, bağlı ilçeler ve köylerden, %12'si (n=10) farklı illerin ilçe ve köylerinden başvurmuş idi. Olguların %84.5'i (n=71) çiftçilik-hayvancılık ile uğraşmakta idi (tablo 4.4).

Tablo 4. 1:Cinsiyet dağılımı

CİNSİYET	SAYI (n)	(%)
Kadın	30	35.7
Erkek	54	64.3
TOPLAM	84	100

Tablo 4. 2:Yaş dağılımı

YAŞ ARALIĞI	SAYI (n)	(%)
18-65	66	78.6
≥66	18	21.4
TOPLAM	84	100

Tablo 4. 3:İkamet dağılımı

İKAMET	SAYI (n)	%
Yıldızeli	15	17.9
Zara	15	17.9
Merkez köy	8	9.5
Hafik	5	6.0
Şarkışla	5	6.0
Yozgat	5	6.0
İmranlı	4	4.8
Suşehri	4	4.8
Gemerek	4	4.8
Sivas Merkez	4	4.8
Doğanşar	4	4.8
Koyulhisar	3	3.6
Giresun	3	3.6
Ulaş	2	2.4
Gölova	1	1.2
Tokat	1	1.2
Bayburt	1	1.2
TOPLAM	84	100

Tablo 4. 4:Meslek dağılımı

MESLEK	SAYI (n)	%
Çiftçi hayvancı	71	84.5
Ev hanımı	4	4.8
Öğrenci	4	4.8
Emekli	3	3.6
Çoban	1	1.2
Kamu personeli	1	1.2
TOPLAM	84	100.0

Kırım Kongo kanamalı ateşi tanısı alıp tedavisi tamamlanan hasta grubunda taburculuk için hastanın trombosit sayılarının 100000'in üzerinde olması beklenir. Çalışmaya dahil edilen örnekler ile eş zamanlı alınıp tetkik edilmiş olan hemogramlarında trombosit sayısı hastaların %45.2'sinde (n=38) 100000 hücre/ml'in altında, %54.8'inde (n=46) 100000 hücre/ml ve daha yüksek idi (tablo 4.5). Laboratuvar referans değerlerine göre hastaların %84.5'inde (n=71) trombositopeni vardı. Trombosit sayısı en düşük 11000 hücre/ml en yüksek 313000 hücre/ml idi. (Laboratuvar referans değer aralığı: 150000-450000 hücre/ml). Çalışmamızda bir sınır oluşturabilmek için CRP değerini 35 mg/lt olarak seçtik. Çalışmaya dahil edilen örnekler ile eş zamanlı alınıp tetkik edilmiş olan C Reaktif Protein (CRP) değeri hastaların %72.6'sında (n=61) 35 mg/lt'den düşük, %27.4'ünde (n=23) 35 mg/lt'ye eşit ve yüksekti (tablo 4.6). En küçük CRP 1 mg/lt, en yüksek CRP 417 mg/lt idi (laboratuvar referans değer aralığı: 0-8 mg/lt).

Hastaların %33.3'ü (n=28) kene teması sonrası ilk 7 gün içinde, %66.7'si (n=56) 7 gün ve sonra başvurmuş idi. En erken başvuran 4 gün, en geç başvuran 30 gün sonra başvurmuş idi (ortalama 9.3 gün), (tablo 4.7). Başvurudaki uç değerler tablo 13'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 5:Başvuru trombosit değerleri dağılımı

TROMBOSİT SAYISI (hücre/ml)	SAYI (n)	(%)
<100000	38	45.2
≥100000	46	54.8
TOPLAM	84	100

Tablo 4. 6:Başvuru CRP değerleri dağılımı

CRP(mg/lt)	SAYI (n)	(%)
<35	61	72.6
≥35	23	27.4
TOPLAM	84	100

Tablo 4. 7:Temas sonrası başvuru günü

GÜN	SAYI (n)	(%)
<7 gün	28	33.3
≥7 gün	56	66.7
TOPLAM	84	100

Tablo 4. 8:En küçük ve en büyük değerler

	YAŞ	BAŞVURU TROMBOSİT (hücre/ml)	BAŞVURU CRP (mg/lt)	BAŞVURU GÜNÜ (gün)
En Küçük	18	11000	1	4
En Büyük	86	313000	417	30

Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışılan KKKA RT-PCR sonuçlarına göre örneklerin %73.8'inde (n=62) pozitif , %26.2'sinde (n=22) negatif sonuç saptandı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığına gönderilen aynı örneklerin %76.2'sinde (n=64) pozitif , %23.8'inde (n=20) negatif sonuç saptandı (tablo 4.9). Sağlık bakanlığı bünyesinde negatif sonuç alınan örneklerle uygulanan farklı serolojik testler sonucunda laboratuvarımızda negatif saptanan 2 örnekte IgM pozitifliği tespit

edilmiş olup aradaki fark bundan kaynaklanmaktadır. Değerlendirmeler toplam 64 örneğin pozitifliği üzerinden yapıldı.

Coxiella burnetii seropozitiflik taraması için yapılan ELISA testinde örneklerin %8.3'ünde (n=7) IgM pozitif, %91.7'inde (n=77) IgM negatif, %34.5'inde (n=29) IgG pozitif, %65.5'inde (n=55) IgG negatif saptandı (tablo 4.9). Test plağı resim 4.1'de gösterilmektedir.

Borrelia burgdorferi seropozitiflik taraması için yapılan ELISA testinde örneklerin %3.6'sında (n=3) IgM pozitif, %96.4'ünde (n=81) IgM negatif, %6'sında (n=5) IgG pozitif, %94'ünde (n=79) IgG negatif bulundu (Tablo 4.9). Test stripleri resim 4.2'de gösterilmektedir. İmmunoglobulin pozitifliği saptanan örneklerden WB ile doğrulama testi çalışıldı. ELISA IgM pozitifliği olan 3 hastadan 2'si pozitif bulunurken 1'i negatif bulundu. ELISA IgG pozitifliği olan 5 hastanın tamamı doğrulama testinde negatif olarak saptandı (tablo 4.9). Seropozitiflik oranı IgM için %2.4 olarak saptandı. Değerlendirmelerde WB testi ile elde edilen sonuçlar kullanıldı. Western blot test şeritleri resim 4.3 ve resim 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. 9: Etkenlerin sonuç dağılımı

	KKKA		<i>C.burnetii</i>				<i>B.burgdorferi</i> (ELISA)				<i>B.burgdorferi</i> (WB)			
	PCR		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pozitif	64	76.2	7	8.3	29	34.5	3	3.6	5	6	2	2.4*	0	0
Negatif	20	23.8	77	91.7	55	65.5	81	96.4	79	94	1	1.2*	5	100
TOPLAM	84	100	84	100	84	100	84	100	84	100	3	3.6*	5	100

*Verilen yüzdeler toplam hasta sayısına oranlanarak belirtilmiştir.



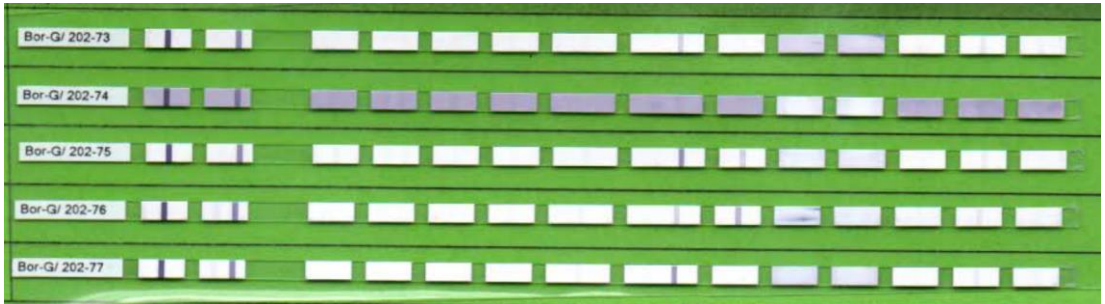
Resim 4. 1: *C. burnetii* test plağı



Resim 4. 2: *B. burgdorferi* ELISA test sribi



Resim 4. 3: *B. burgdorferi* Western blot IgM test şeridi



Resim 4. 4: *B. burgdorferi* Western blot IgG test şeridi

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi yönünden pozitif saptanan 64 örneğin %9.3'ünde (n=6) *C.burnetii* IgM, %32.8'inde (n=21) *C.burnetii* IgG aynı anda pozitif olarak saptandı.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi yönünden pozitif saptanan 64 örneğin 1 tanesinde (%1.5) *B.burgdorferi* IgM pozitif saptandı.

Coxiella burnetii ve *B.burgdorferi* immünglobulinlerinden birlikte pozitif olan yoktu.

Her etkenin en sık pozitif saptandığı meslek grubu çiftçi hayvancı idi (tablo 4.10). Meslek grubu ve etkenlerin pozitifliği arasında sayılar çok küçük olduğu için uygun istatistiki analiz uygulanamadı.

Tablo 4. 10:Meslek Grupları ve Etkenler

MESLEK	KKKA				<i>C.burnetii</i> IgG				<i>B.burgdorferi</i> IgM				<i>C.burnetii</i> IgM			
	Pozitif		Negatif		Pozitif		Negatif		Pozitif		Negatif		Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Çiftçi hayvancı	55	85.9	16	80	27	93.1	44	80	2	100	69	84.1	7	100	64	83.1
Çoban	1	1.6	0	0	0	0	1	1.8	0	0	1	1.2	0	0	1	1.3
Ev hanımı	1	1.6	3	15	0	0	4	7.3	0	0	4	4.9	0	0	4	5.2
Emekli	2	3.1	1	5	1	3.4	2	3.6	0	0	3	3.7	0	0	3	3.9
Öğrenci	4	6.3	0	0	1	3.4	3	5.5	0	0	4	4.9	0	0	4	5.2
Kamu personel	1	1.6	0	0	0	0	1	1.8	0	0	1	1.2	0	0	1	1.3
TOPLAM	64	100	20	100	29	100	55	100	2	100	82	100	7	100	77	100

Başvuru trombosit sayısı ve KKKA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (tablo 4.11).

Tablo 4. 11:KKKA ve Başvuru Trombosit Sayısı

		Başvuru Trombosit (hücre/ml)		
		<100000	≥100000	Toplam
KKKA	Pozitif	36	28	64
	Negatif	2	18	20
Toplam		38	46	84

p=0.00 , p<0.05

Başvuru trombosit sayısı ile *C.burnetii* IgM ve *B.burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.12), p değerleri sırasıyla 0.44 ve 1 (p>0.05) idi.

Tablo 4. 12:C.burnetii IgM, B.burgdorferi IgM ve Başvuru Trombosit Sayısı

		Başvuru Trombosit (hücre/ml)	
		<100000	≥100000
<i>C.burnetii</i> IgM	Pozitif	2	5
	Negatif	36	41
<i>B.burgdorferi</i> IgM	Pozitif	1	1
	Negatif	37	45

Başvuru günü ile kene teması arasında geçen gün sayısı 7 günden az ve 7 gün ve daha fazla olarak iki grupta incelendi. Temas sonrası kaçınıcı günde başvurulduğu ile KKKA, *C.burnetii* IgM ve *B.burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.13), p değerleri sırasıyla 0.31, 1 ve 0.5 (p>0.05) idi.

Tablo 4. 13:Temas Günü ve KKKA, *C.burnetii* IgM, *B.burgdorferi* IgM

		KKKA		<i>C.burnetii</i> IgM		<i>B.burgdorferi</i> IgM	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Temas günü	<7 Gün	19	9	2	26	0	28
	≥7Gün	45	11	5	51	2	54

Temas sonrası geçen gün sayısı ve başvuru CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.14).

Tablo 4. 14:Temas Günü ve Başvuru CRP Düzeyi

		CRP (mg/lt)		Toplam
		<35	≥35	
Temas Günü	<7 gün	23	5	28
	≥7 gün	38	18	56
Toplam		61	23	84

$$\chi^2=1.916, p=0.166, p>0.05$$

Temas sonrası geçen gün sayısı ve başvuru trombosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu (tablo 4.15).

Tablo 4. 15:Temas günü ve Başvuru Trombosit Sayısı

		Başvuru Trombosit (hücre/ml)		Toplam
		<100000	≥100000	
Temas Günü	<7 gün	8	20	28
	≥7 gün	30	26	56
Toplam		38	46	84

$$\chi^2=4.709, p=0.03, p<0.05$$

Başvuru CRP değerleri ile KKKA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (tablo 4.16).

Tablo 4. 16:KKKA ve Başvuru CRP Düzeyi

		CRP (mg/Lt)		Toplam
		<35	≥35	
KKKA	Pozitif	43	21	64
	Negatif	18	2	20
Toplam		61	23	84

$$\chi^2=3.98, p=0.04, p<0.05$$

Başvuru CRP değerleri ile *C.burnetii* IgM ve *B.burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.17), p değerleri sırasıyla 1 ve 0.5 ($p>0.5$) idi.

Tablo 4. 17:*C.burnetii* IgM , *B.burgdorferi* IgM ve Başvuru CRP Düzeyi

		Başvuru CRP (mg/Lt)	
		<35	≥35
<i>C.burnetii</i> IgM	Pozitif	6	1
	Negatif	55	22
<i>B.burgdorferi</i> IgM	Pozitif	2	0
	Negatif	59	23

Cinsiyet ile KKKA, *C.burnetii* IgM ve IgG, *B.burgdorferi* IgM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.18), p değerleri sırasıyla 0.84, 0.6, 0.6 ve 1 ($p>0.05$) idi.

Tablo 4. 18:Cinsiyet ve KKKA, *C.burnetii* IgM , IgG, *B.burgdorferi* IgM

		KKKA		<i>C.burnetii</i> IgM		<i>C.burnetii</i> IgG		<i>B.burgdorferi</i> IgM	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
CİNSİYET	Kadın	22	8	3	27	9	21	1	29
	Erkek	42	12	4	50	20	34	1	53

Cinsiyet ve başvuru trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.19).

Tablo 4. 19:Cinsiyet ve Başvuru Trombosit Sayısı

		Başvuru Trombosit (hücre/ml)		
		<100000	≥100000	Toplam
Cinsiyet	Kadın	14	16	30
	Erkek	24	30	54
Toplam		38	46	84

$\chi^2=0.00$, $p=1.00$, $p>0.05$

Cinsiyet ve başvuru CRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.20).

Tablo 4. 20:Cinsiyet ve Başvuru CRP Düzeyi

		CRP (mg/lt)		
		<35	≥35	Toplam
Cinsiyet	Kadın	21	9	30
	Erkek	40	14	54
Toplam		61	23	84

$\chi^2=0.161$, $p=0.688$, $p>0.05$

Cinsiyet ve temas sonrası başvuru gün sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.21).

Tablo 4. 21:Cinsiyet ve Temas Günü

		Temas günü		
		<7 gün	≥7 gün	Toplam
Cinsiyet	Kadın	9	21	30
	Erkek	19	35	54
Toplam		28	56	84

$\chi^2=0.5$, $p=0.8$, $p>0.05$

Hastaların 18-65 yaş arasında veya 66 yaş ve üzeri olması ile KKKA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (tablo 4.22).

Tablo 4. 22:Yaş ve KKKA

		KKKA		
		Pozitif	Negatif	Toplam
Yaş	18-65	55	11	66
	≥66	9	9	18
Toplam		64	22	84

$p=0.01$, $p<0.05$

Hastaların 18-65 yaş arasında veya 66 yaş ve üzeri olması ile temas sonrası başvuru günü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 4.23).

Tablo 4. 23:Yaş ve Temas Sonrası Başvuru Günü

		Temas Günü		
		<7 gün	≥7 gün	Toplam
Yaş	18-65	20	46	30
	≥66	8	10	54
Toplam		28	56	84

$\chi^2=0.7$, $p=0.3$, $p>0.05$

5. TARTIŞMA

Keneler, dünyanın birçok yerinde yaygın olarak bulunan, başta memeliler ve kuşlar olmak üzere tüm omurgalı canlılardan, gelişme dönemlerinin tamamında kan emmek zorunda olan ektoparazitlerdir. Patolojik etkilerine bakıldığında; vektörlük, toksikasyon, felç, kene ısırması sonucu oluşan yaralardan farklı patojenlerin girmesi, iş gücü kaybı ve hatta ölüm sayılabilir. Günümüzde kenelerin gerek mekanik gerekse biyolojik vektör olarak 200'den fazla etkeni taşıması önemlerini artırmaktadır (1). Türkiye'de son yıllarda KKKA görülme sıklığının artması sebebiyle insanlarda kene tutması konusunda duyarlılık gelişmiştir. Kişiler bazen üzerlerinde buldukları çeşitli böcekleri, kopardıkları yara kabuklarını da kene tutmuş olabilir endişesi ile hastanelere getirmektedirler (79).

Yılmaz ve ark.'nın (80) Türkiye genelinden gönderilen serum örneklerinden çalışılarak KKKA tanısı alan 1670 olgunun klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik bulgularını incelediği çalışmalarında olguların %53'ünün erkek %47'sinin kadın olduğu bildirmişlerdir. Över ve ark.'nın (79) kene tutunması ile başvuran 273 olgunun demografik özellikleri, kene ısırmasına bağlı bulguları, kene ile bulaşan hastalıkları düşündürebilecek verileri yanında çıkarılan kenelerin türleri, ayrıca ilgili yerleşim alanlarındaki kene popülasyonunu incelediği çalışmalarında cinsiyet bilgilerine ulaşılan olguların 127'sinin (%47.9) kadın, 138'inin (%52.1) erkek olduğu saptanmış olup, sekiz hastanın (%2.9) cinsiyet bilgisine ulaşılamadığını bildirmişlerdir. Olguların kene tutmasını fark ettikten sonra hastaneye başvurma sürelerine bakıldığında 214'ünün (%78.4) kene tutmasını fark eder fark etmez hastaneye başvurdıkları, 15'inin (%5.5) bir günden az sürede, 12'sinin (%4.4) bir-üç gün içinde, üçünün (%1.0) ise üç günden fazla sürede hastaneye başvurdıkları bildirilmiş olup olguların 29'unda (%10.7) başvurma süresine ulaşamamıştır. Al ve ark.'nın (81) kene tutunması ile başvuran 39 hastanın demografik, klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmasında olguların 14'ünün (%35.9) kadın, 25'inin (%64.1) erkek olduğu, hastaneye başvuruların 6 kişide (%15.4) kene görüldükten sonra 16 saat içinde, 33 kişide (%84.6) kene görüldükten 6 saat sonra olduğu bildirmişlerdir. Çıtıl ve ark.'nın (82) kene teması ile başvuran 840 hastanın epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmasında olguların 504'ünün (%60) erkek, 336'sının (%40) kadın olduğu bildirilmiştir.

Uluğ'un (83) kene ısırması ile başvuran 61 olgunun epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmasında olguların 41'i (%67.2) kene teması sonrası ilk 24 saatte, 12'sinin (%19.7) ikinci günde, 5'inin (%8.2) üçüncü günde sağlık kuruluşuna başvurduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kene tutunması nedeniyle hastaneye başvuran 84 hasta değerlendirildi. Hastaların 30'u kadın (%35.7) kadın, 54'ü (%64.3) erkekti. Hastaların 28'i (%33.3) kene teması sonrası ilk 7 gün içinde, 56'sı (%66.7) temastan 7 gün ve sonra başvurmuştu (en erken 4 gün, en geç 30 gün, ortalama 9.3 gün). Çalışmamızla benzer olarak kene tutunma olgularının erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildiren veya her iki cinsten benzer oranlarda görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Kene tutunma vakaları açık, kırsal alanlarda veya hayvan bakımı yapanlarda daha sık görülmektedir. Bu nedenle mesleki deneyimlerden ve iş paylaşımlarından kaynaklı bölgesel olarak cinsiyet farkı görülmesi olağandır. Çalışmamızda, yayınlardan farklı olarak olguların 56'sının (%66.7) temas sonrası başvuru süresi 7 gün veya daha uzundur. En erken başvuru farklı olarak 4 gün sonra olmuştur. Bölgemizde kene ile bulaşan KKKA yaygınlığı yüksek olduğu için başvuru süresinin daha kısa olacağını düşünmekteydik. Bölgesel olarak toplumda bilinç düzeyinin artırılması gerektiğini, öncelikle kene temasının önlenmesi için koruyucu önlemlerin alınması gerekliliği ile birlikte temas sonrası sağlık kuruluşuna erken dönemde başvurunun öneminin anlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Korkmaz ve ark.'nın (84) kene tutunması ile başvuran 451 olgunun demografik özellikleri, kene tutunmasının gerçekleştiği yer, kenenin tutunduğu vücut bölgesi, KKKA tanısı alma durumunu araştırdığı çalışmasında, olguların 339'unun (%74.8) 20 -61 yaş aralığında, 61'inin (%13.7) 61 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir. Uluğ'un (83) çalışmasında 61 hastanın 37'sinin (%60.7) erişkin yaş grubunda (17 yaş ve üzeri) olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürle benzer olarak olguların 66'sının (%78.6) 18-65 yaş arası erişkin yaş grubunda ve yaşlı gruptan fazla olarak bulundu.

Yılmaz ve ark.'nın (80) Türkiye genelinden gönderilen serum örneklerinden KKKA tanısı alan 1670 olgunun klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik bulgularını incelediği çalışmasında olguların 1508'inin (%90,3) köy ve ilçelerde ikamet ettiği belirtilmiştir. Çıtlı ve ark.'nın (82) Tokat ilinde kene teması ile başvuran 840 hastanın epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmasında olguların 455'inin (%54,3) köy ve ilçelerden başvurduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu

olarak olguların 74'ünün (%88) köy ve ilçelerden başvurduğu tespit edildi. Bölge-mizde hayvancılık faaliyetlerinin yoğun olması, bu faaliyetlerin köy ve ilçelerde yo-ğunlukla sürdürülmesinin temas olasılığını arttırabileceği, bu sebeple de temas sonrası başvurunun sıklıkla bu bölgelerden olduğunu düşünmekteyiz.

Yılmaz ve ark.'nın (80) Türkiye genelinden gönderilen serum örneklerinden KKKA tanısı alan 1670 olgunun klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik bulgularını in-celediği çalışmasında olguların 1150'sinin (%68.9) kene tutunması veya kene teması öyküsü olduğu bildirilmiştir. Kene teması dışında 1031'inde (%61.7) hayvanlarla ya-kın temas , 165'inde (%9.9) hayvan kan, doku ve vücut sıvıları ile temas, 6'sında (%0.4) KKKA hastasının vücut sıvısı ile veya laboratuvarında çalışırken temas öyküsü bildirilmiştir. Başol ve ark.'nın (85) kene teması olan 251 olgunun klinik, demografik ve laboratuvar bulgularını araştırdığı çalışmasında KKKA ön tanısı ile hastaların 82'sinden (%36) RT-PCR çalışılmış ve 63'ü (%76.8) pozitif saptanmıştır. Çalışma-mızda olguların tümünde kene tutunma öyküsü vardı. Olguların 64'ünde (%76.2) ben-zer olarak KKKA RT-PCR sonucu pozitif saptandı. Başvuruda hastaların teması ha-tırlamaması, kene tutunmasının kenenin salgıladığı anestezi etkili madde nedeniyle fark edilmemesi nedeniyle her zaman kene teması öyküsü vermeyebilir. Hayvancılık işlerinden kaynaklı yakın temas, sağlık personelinde iş kaynaklı temas gibi farklı bulaş yolları mevcuttur. Her kene türünün KKKA bulaşına sebep olmaması nedeniyle kene teması ile başvuran her hastada KKKA gelişmeyecektir. Ancak temas öyküsü verme-yen grupta da pozitiflik saptanabilir.

Güneş ve ark.'nın (86) Sivas yöresinde *B. burgdorferi* vektörleri ve Lyme se-ropozitifliğini araştırdığı çalışmasında kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılıkla uğra-şan 270 kişilik çalışma grubunda 1 (%0.4) , 135 kişilik kontrol grubunda 1 (%0.7) *B. burgdorferi* ELISA IgG pozitifliği saptanmıştır. Ancak bu serum örneklerinin Rapid Plazma Reagin (RPR) ile pozitif sonuç vermesi nedeniyle çapraz reaksiyon olarak de-ğerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında toplanan 10303 adet kenenin hiç biri ixodes cinsi olarak bulunmamış dolayısıyla bölgenin Lyme hastalığı yönünden endemik ol-madığı düşünülmüştür. Kaya ve ark.'nın (87) Düzce bölgesinde orman işçileri ve çift-çilerde *B. burgdorferi* seropozitifliğini araştırdığı çalışmasında, risk grubundaki 349 hastanın 181'inin (%51.9) kene teması, 303'ünün (%86.8) hayvan teması öyküsü mev-

cut olduğu saptanmıştır. ELISA ile olguların 38'inde (%10.9) *B. burgdorferi* IgG pozitif saptanmış olup IgM'lerin tümü negatif olarak bulunmuştur. Western blot ile ELISA IgG'si pozitif olan 38 örnekten 4'ü pozitif olarak saptanmıştır. Risk grubunda seropozitiflik oranı %1.1 bulunmuştur. Pozitif grubun tamamında kene tutunması ve hayvan temas öyküsü mevcuttur. Başbulut ve ark.'nın (88) Samsun kırsalında *B. burgdorferi* seroprevalansını araştırdığı 419 kişinin katıldığı çalışmasında ELISA ile olguların 17'sinde (%4.1) IgG pozitifliği saptanmış olup WB ile doğrulama çalışmasında olguların 14'ünde (%3.3) pozitiflik tespit edilmiştir. Seropozitiflik oranı %3.3 olarak belirlenmiştir. Olguların 4'ünde (%4.3) kene temas öyküsü olup kene teması ve seropozitiflik arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bucak ve ark.'nın (89) Bolu bölgesinde 196 kişide *B. burgdorferi* seroprevalansını araştırdığı çalışmasında ELISA ile olguların 29'unda (%14.8) IgM, 27'sinde (%13.7) IgG pozitifliği saptanmıştır. Western blot sonuçlarına göre IgG seropozitifliği %4.6, IgM seropozitifliği %3.8 olarak bulunmuştur. Ülkemizde sınırlı sayıdaki seroprevalans çalışmalarında *B. burgdorferi* antikor pozitifliği; riskli gruplarda %6-35, normal popülasyonda %2-6 olarak bulunmuştur (87,90-92). Çalışmamızda kene teması olan 84 hastanın *B. burgdorferi* IgM ve IgG ELISA pozitiflik oranları sırasıyla %3.6 (n=3) ve %6 (n=5) olarak bulundu. Western blot testinde ise ELISA IgM pozitif örneklerin 2'si (%2.4) pozitif saptanmış olup IgG pozitif olan örneklerin tamamı negatif olarak tespit edildi. Seropozitiflik oranı IgM için %2,4 olarak saptanmış olup IgG seropozitifliği bulunmadı. Sivas bölgesinde yapılan çalışma ile benzer şekilde IgG seropozitifliği çalışmamızda bulunmadı. Düzce, Samsun ve Bolu bölgelerinde yapılan çalışmalarda IgG seropozitiflik oranları sırasıyla %1.1 , %3.3, %4.6 olarak bulunmuştur. Ancak IgG seropozitifliği ülkemizin diğer bölgelerinden farklı olarak çalışmamızda saptanmadı. Çalışmamızda 1 olguda *B. burgdorferi* IgM ve KKKA birlikte pozitif saptandı. Kene teması sonrası erken dönemde alınan kan örneklerinden çalışma yapılmış olması nedeniyle çalışmamızda sadece IgM pozitifliği tespit edilmiş olabilir. Bölgemizin KKKA açısından endemik olduğunu bilmekteyiz. *B. burgdorferi* seropozitifliğinin saptanmış olması nedeniyle *B. burgdorferi* vektör kene türlerinin de bölgemizde var olduğunu ve *B. burgdorferi* enfeksiyonunun bölgemiz için göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Ertürk ve ark.'nın (93) Sivas ve Tokat yöresinde yaşayan kene ısırma ve kene temas öyküsü olan 330 kişilik olgu grubunda *C.burnetii* seropozitifliğini ELISA yöntemi kullanarak araştırdığı çalışmalarında, olguların %15.5'inde faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. Sadece kene ısırma öyküsü olan 220 kişilik grupta ise %15.9 faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Antikor prevalansının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde *C.burnetii* antikor pozitifliği erkeklerde %18.9, kadınlarda %13.45 olarak bildirilmiştir ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kireççi ve ark.'nın (94) Kahramanmaraş yöresinde hayvan teması olan veteriner hekim, mezbaha kasabı ve celeplerden oluşan risk grubunda *C.burnetii* seropozitifliğini ELISA yöntemiyle araştırdığı ve 40 olgu ile yaptığı çalışmasında %10 faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. Olguların tamamı erkektir. Eyigör ve ark.'nın (95) Aydın yöresinde veteriner hekim, celep ve kasaplardan oluşan risk grubunda *C.burnetii* seropozitifliğini ELISA ve IFA yöntemleriyle araştırdığı 92 olgunun bulunduğu çalışmalarında, %7.6 faz II IgM, %42.4 faz II IgG seropozitifliği saptamışlardır. En yüksek oranda veteriner hekimlerde ve hayvan bakanlarda pozitiflik belirlenmiştir. Arabacı ve ark.'nın (96) Gaziantep yöresinde *C. burnetii* antikor pozitifliğini araştırdığı, çiftçi, veteriner, kasap, mezbaha işçisi ve laboratuvar personeli içeren 300 kişilik risk grubunda ELISA ve IFA yöntemlerini kullanarak yaptığı çalışmaları %2 faz II IgM, %40 faz II IgG pozitifliği saptamışlardır. Risk ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. *Coxiella burnetii* antikor pozitifliği erkeklerde %39.7, kadınlarda %36 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda olguların tümünün kene temas öyküsü vardı ve diğer çalışmalarla benzer olarak %84.5'i (n=71) çiftçilik hayvancılık ile uğraşmaktaydı. Yapılan taramada %8.3 IgM ve %34.5 faz II IgG pozitifliği saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde daha yüksek oranda IgG seropozitifliği saptandı (%37 erkek, %30 kadın). Faz II IgG pozitifliği saptanan olguların %93.1'i çiftçilik hayvancılık ile uğraşmaktaydı. Toplam 6 olguda *C. burnetii* IgM ve KKKA birlikte pozitif saptandı. Bu birlikteliğin koenfeksiyon veya süperenfeksiyon yönünden klinik olarak değerlendirilmesiyle veya kene teması olan hastalarda kenenin etken yönünden taşıyıcılığının belirlenmesi ile etkenin bölgemiz kene faunasında mevcudiyetinin belirlenebileceği düşünmekteyiz. Çalışmamızda *C.burnetii* faz II IgG seropozitifliği literatürdeki diğer çalışmalardan

daha yüksek veya onlara benzer oranda saptanmıştır. Seropozitif olguların tamamının kene temas öyküsü olması yanında diğer çalışmalarla benzer olarak çoğunluğunun çiftçilik ve hayvancılık ile uğraşıyor olmasından kaynaklı da yüksek bir oran elde edilmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ülkemizde farklı yörelerde yapılan çalışmalarda *C.burnetii* seropozitifliği çalışmamızdan daha düşük veya daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bölgesel farklılıklar, incelenen hasta grubu ve hasta sayısındaki değişikliklerden kaynaklanan oransal farklılıklar olduğunu düşünmekteyiz.

Başol ve ark.'nın (85) kene teması olan 251 olgunun klinik,demografik ve laboratuvar bulgularını araştırdığı çalışmasında KKKA yönünden PCR pozitif grupta PCR negatif gruba göre trombosit düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Erdağ ve ark.'nın (97) kene ısırması ile başvuran 542 olgunun klinik, demografik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmasında olguların hiçbirinde KKKA klinik bulgularının gelişmediği ve yine hiçbir olguda trombositopeni saptanmadığı bildirilmiştir. Çıtıl ve ark. (82) kene teması ile başvuran 840 hastanın epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmalarında hastaların %56'sında trombositopeni olduğunu ve olguların 504'ünün (%60) erkek, 336'sının (%40) kadın olduğunu bildirmişlerdir. Erişkin yaş grubundaki 758 hastanın 611'inin (%80,6) 18-65 yaş, 147'sinin (%19,4) 65 yaş üzeri olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ve trombositopeni arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bucak ve ark.'nın (98) kene ısırma öyküsü ile başvuran 161 hastanın demografik,klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirdiği çalışmasında başvuruda hastaların %5'inde trombositopeni saptandığını, toplamda 2 olguda klinik uyum ve bunların 1'inde KKKA PCR pozitifliği saptandığını bildirmişlerdir. Uluğ'un (83) kene ısırması ile başvuran 61 olgunun epidemiyolojik,klinik ve laboratuvar bulgularını incelediği çalışmada başvuru sırasında hiçbir olguda trombositopeni saptanmadığı ve tamamının KKKA yönünden negatif olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda başvuru sırasında olguların %84.5'inde trombositopeni saptandı. Literatürde kene ısırması ile başvuran hastalarla yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda çalışmamızda başvuruda trombositopeni oranı daha yüksekti. Bu farklılığın KKKA'nin çalışmamızdaki hastalarda yüksek oranda pozitif olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bölgemizin KKKA yönünden endemik bir bölge olması nedeniyle uygun öyküsü olan hasta grubunun KKKA yönünden değerlendirilmesi, hasta-

lıktan şüphe ettirici niteliği nedeniyle başvuruda trombosit sayılarının dikkatle değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda literatürle benzer olarak, KKKA PCR pozitif olan hastalarda başvuru trombosit sayısı anlamlı olarak düşüktü. Trombositopeni KKKA enfeksiyonunun değişmez bulgusu olarak bilinmektedir ve çalışmamızdaki veriler bu bilgiyle uyumludur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak cinsiyet ve trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürle benzer olarak çalışmamızda olguların 66'sı (%78.6) 18-65 yaş, 18'i (%21.4) 65 yaş üzeridir ve yaş grubu ile pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Erişkin yaş grubunda kırsal alanda çalışma, hayvancılık işleriyle uğraşmanın daha sık olabileceğini ve bu sebeple kene temaslarının daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla, *B.burgdorferi* ve *C.burnetii* seropozitifliklerinin trombosit sayısı ile ilişkisinin gösterildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında KKKA tespiti açısından gönderilen ve anamnezinde kene ısırma öyküsü bulunan 84 hastanın serum örnekleri kullanılarak *C. burnetii* ve *B. burgdorferi* seropozitifliği ile KKKAV araştırıldı. Çalışma sonuçları şöyleydi:

- 1- Tamamında kene ısırma öyküsü olan 84 hastanın %35.7'si kadın, %64.3'ü erkekti. Tüm hastalar 18 yaş veya üzerinde idi.
- 2- Olguların %88'i Sivas il merkezi, ilçeleri ve köylerinden, %12'si farklı illerin ilçe ve köylerinden başvurmuş idi. Sivas için en fazla başvuru %17.9 oranla Yıldızeli ve Zara ilçeleri ile köylerinden olduğu saptandı.
- 3- Olguların %84.5'i çiftçilik-hayvancılık ile uğraşmakta idi.
- 4- Olguların %84.5'inin trombositopenisi vardı.
- 5- Olguların %72.6'sında CRP 35mg/lt'nin altındaydı.
- 6- Olguların %66.7'si kene teması sonrası en erken 7 günde hastaneye başvurmuş idi.
- 7- Örneklerin %76.2'sinde KKKA RT-PCR sonuçları pozitif bulundu.
- 8- Örneklerle *C. Burnetii* immünoglobulinleri tespiti yönünden uygulanan ELISA testinde IgM ve IgG pozitiflikleri sırasıyla %8.3 ve %34.5'ti.
- 9- Örneklerle *B.burgdorferi* immünoglobulinleri tespiti yönünden uygulanan ELISA testinde IgM ve IgG pozitiflikleri sırasıyla %3.6 ve %6 idi.
- 10- ELISA ile *B.burgdorferi* immünoglobulin pozitifliği saptanan örneklerle uygulanan WB testinde %66.7 IgM pozitifliği saptanırken IgG pozitifliği saptanmadı.
- 11- Örneklerin %9.3'ünde *C.burnetii* IgM ve KKKA, %32.8'inde *C.burnetii* IgG ve KKKA birlikte pozitif saptandı.
- 12- Örneklerin %1.5'inde *B.burgdorferi* IgM ve KKKA birlikte pozitif saptandı.
- 13- Örneklerde *B.burgdorferi* ve *C.burnetii* birlikte pozitif olan yoktu.
- 14- Her etkenin en sık pozitif saptandığı meslek grubu çiftçi hayvancı idi.
- 15- KKKA pozitifliği ile başvuru trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- 16- Temas sonrası hastaneye başvuruya kadar geçen gün sayısı ve başvurudaki trombosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı.
- 17- KKKA pozitifliği ile başvurudaki CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı.

18- Hastaların 18-65 yaş arasında veya 66 yaş ve üzeri olması ile KKKA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Kene teması olan hasta grubunun sıklıkla hayvancılık işleriyle uğraşıyor olması nedeniyle hayvan teması ile bulaşabilen enfeksiyonlardan ayırımını yapmak gereklidir. Tutunan kenede hastalık etkeninin varlığının gösterilmesi ile etkenin bölgesel kene faunasında mevcudiyeti belirlenebilir. Çalışmamızda hastalara tutunan kenelerin elde edilememiş olması nedeniyle böyle bir test yapma imkanı olmamış ve bu bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmıştır.

Bölgemizde ve ülkemiz genelinde büyük olgu serilerinde *C.burnetii*'nin araştırılmamış olması, yapılan çalışmalarda farklı serolojik yöntemlerin kullanılması (IFA, Kompleman birleşme testi veya ELISA) ve IFA'da kullanılan tanısız titre farklılığı nedeniyle çalışma sonuçlarını karşılaştırmak pek mümkün olmamıştır.

Aynı şekilde bölgemizde ve ülkemizde *B.burgdorferi* sıklığını belirleyen çok sayıda olgu içeren çalışmaların yapılmasının gerektiği düşünülmektedir. Çalışmamızda *B.burgdorferi* yönünden pozitif olduğu saptanan olgular mevcut olup, bölgemiz kene faunasında etkenin var olabileceğini düşündürmüştür. Fakat çalışmamızın retrospektif yapılmış olması nedeniyle hastalığın klinik gidişatı takip edilememiştir. Laboratuvar destekli klinik tanı koyulamamıştır.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi viral kaynaklı bir enfeksiyon hastalığı olup standart bir antibiyotik tedavisi tanımlanmamıştır. Ribavirin kullanımı önerilmekle birlikte tedavinin bel kemiğini semptomatik tedavi oluşturmaktadır. Bakteriyel etkenlerle gelişen Q ateşi ve Lyme borreliosis tedavisinde ise antibakteriyel tedavi uygulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, bölgemizde KKKA'nın endemik olarak görülmesi nedeniyle kene teması öyküsü olan hasta grubunda öncelikle değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak kene temasının yalnızca KKKA için değil diğer hastalıklar içinde bir işaret ve bulaş yolu olduğu akılda tutulmalıdır. Klinik değerlendirmesi yapılan hasta grubunda KKKA yönünden negatif saptanan olguların diğer etkenler için araştırılması ve uygun antibiyoterapinin sağlanması hem bölgesel verilere hem de hasta tedavisine katkı sağlaması yönünden önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Gazyağcı AN, Aydenizöz M. Keneler ve Kenelerin Taşıdığı Bazı Önemli Hastalıklar. Türkiye Parazitol Derg. 2010;34(2):131–6.
2. Tanır G, Özgelen Ş, Tuysun N. Kenelerin Biyolojik Özellikleri , Kene ile Bulaşan Hastalıklar ve Türkiye ’ deki Epidemiyolojik Veriler. Çocuk Enf Derg. 2008;3:117–23.
3. Nuhoğlu I, Aydın M, Türedi S, Gündüz A, Topbaş M. Kene İle Bulaşan Hastalıklar. TAF Prev Med Bull. 2008;7(5):461–8.
4. Dumanlı N, Altay K, Aktaş M. Keneler ve kenelerle taşınan hastalıklar. Manas J Agr Vet Life Sci. 2016;6(2):45–54.
5. Aydın MF, Coşkun A. İnsanlarda kene ile bulaşan hastalık etkenleri ve Türkiye’deki mevcut durumu. J Adv VetBio Sci Tech. 2019;4(1):26–32.
6. Gargılı A. Kenelerin vektörlüğü ve Türkiye’de durum. Ankem Derg. 2009;23(Ek 2):249–52.
7. İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, Doğanay M, Aksoy S. Tick-Borne Diseases in Turkey: A Review Based on One Health Perspective. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(12):1–12.
8. Gözalan A, Esen B, Fitzner J, Tapar FS, Özkan AP, Georges-Courbot, et al. Crimean-congo haemorrhagic fever cases in Turkey. Scand J Infect Dis. 2007;39(4):332–6.
9. Fillâtre P, Revest M, Tattévin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. Med Mal Infect. 2019;49(8):574–85.
10. Leblebicioğlu H, Özaras R, Irmak H, Şencan İ. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. Antiviral Res. 2016;126:21–34.
11. Özkurt Z. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Yoğun Bakım Derg. 2007;7(1):85–90.
12. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşi tedavisi ve ribavirin kullanımı.

- Klimik Derg. 2016;29(1):2–9.
13. Procop G, Deirdre C, Hall G, Janda W, Elmer K, Schreckenberger P, et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe Baskısı, Spiroket Enfeksiyonları. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe Baskısı. 2017. p. 1269–313.
 14. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(2):201–8.
 15. İşeri L, Durmaz B. Borrelia ve Lyme Hastalığı. Turgur Özal Tıp Merk Derg. 2000;7(3).
 16. ÖNCEL S. Türkiye'de Lyme Hastalığı. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2018;4(3):103–6.
 17. Şen E. Lyme hastalığının epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2006;36(1):55–66.
 18. Klinik Bakteriyoloji Tanı Standartları Çalışma Grubu. Lyme Hastalığının Mikrobiyolojik Tanısı. In: Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. 2015. p. B-MT-24.
 19. Köksal İ. Lyme Hastalığı : Tanı ve Tedavi. Türkiye Klin J Inf Dis-Special Top. 2014;7(2):48–51.
 20. Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. Treponema, Borrelia, Leptospira. In: Tıbbi Mikrobiyoloji. 2016. p. 355–60.
 21. Alende-Castro V, Macía-Rodríguez C, Novo-Veleiro I, García-Fernández X, Treviño-Castellano M, Rodríguez-Fernández S, et al. Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(3):1–15.
 22. Kılıç S, Çelebi B. 1. Bölüm: Genel Bilgiler. Türk Hij Den Biyol Derg. 2008;65(18):1–20.
 23. Günaydin E, Müştak HK. Q Humması. 2013;(30):26–32.

24. Özbey G, Kalender H, Muz A. Epidemiology and Diagnosis of Q Fever. *Sağlık Bilim Derg.* 2009;18(2):100–10.
25. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol.* 2010;140(3–4):297–309.
26. Kazar J. Coxiella burnetii infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1063:105–14.
27. Yıldırım T. Q atesi. *Türkiye Klin J Inf Dis-Special Top.* 2014;7(2):79–84.
28. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):574–9.
29. Kılıç S, Çelebi B. Türkiye’de C.Burnetii’nin Epidemiyolojisi. *22 Türk Hij Den Biyol Derg.* 2008;65(3-ek 3):21–31.
30. Gündüz A, Türedi S, Aydın M, Eroğlu O, Topbaş M. Kene Isırması. *Kor Hek.* 2008;7(2):173–8.
31. Gargılı A, Peñad AE-, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies. *Antivir Res.* 2018;144:93–119.
32. İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö. The Current Status of Ticks in Turkey: A 100-Year Period Review from 1916 to 2016. *Türkiye parazitolojii Derg.* 2016;40(3):152–7.
33. Akyazi R, Ecevit O. Ticks and crimean congo haemorrhagic fever. *OMÜ Zir Fak Derg.* 2006;21(3):340–9.
34. Çiçek Sert H. Keneler ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Kocatepe Vet J.* 2009;2:61–4.
35. Černý J, Lynn G, Hrnková J, Golovchenko M, Rudenko N, Grubhoffer L. Management options for Ixodes ricinus-associated pathogens: A review of prevention strategies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):1–18.
36. Ergönül Ö. Crimean-congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(4):203–14.

37. Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateş Epidemiyolojisi. C Ü Tıp Fakültesi Derg. 2004;26(4):185–90.
38. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(SUPPL. 1):43–6.
39. Anagnostou V, Papa A. Evolution of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus. Infect Genet Evol. 2009;9(5):948–54.
40. Engin A. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi : Etken ve Epidemiyoloji. Türkiye Klin J Inf Dis-Special Top. 2014;7(2):9–13.
41. Ser Ö, Çetin H. Kırım kongo kanamalı ateşi'nin güncel durumu. TAF Prev Med Bull. 2016;15(1):58–68.
42. Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoğlu MA, Safran A, Irmak H, Com S, et al. A Preliminary report on Crimean -Congo haemorrhagic fever in Turkey , March - June. EUROSURVEILLANCE. 2008;13(7–9):8–9.
43. Tanyel E, Sunbul M, Fletcher TE, Leblebicioglu H. Aetiology of PCR negative suspected Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in an endemic area. Pathog Glob Health. 2016;110(4–5):173–7.
44. <https://hsgm.saglik.gov.tr/zoonotikvektorel-kkka/zoonotikvektorel-kkka-sunum>.
45. Uyar Y, Çarhan A. Kırım kongo kanamalı ateşi'nin ülkemizdeki epidemiyolojisi. Türk Hij Den Biyol Derg. 2009;66(2):13–6.
46. Gökahmetoğlu S. Hemorajik Ateş Etkeni Viruslar. Enfeksiyon Derg. 2006;20(2):137–44.
47. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (26.12.2020).
48. Chinikar S, Ghiasi SM, Hewson R, Moradi M, Haeri A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries. J Clin Virol. 2010;47(2):110–4.
49. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis,

- clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013;100(1):159–89.
50. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(3):233–58.
51. Rebman AW, Aucott JN. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Front Med.* 2020;7(February):1–16.
52. Bağcı IS, Ruzicka T. Keneler, *Borrelia burgdorferi* ve lyme hastalığı. *Türk Dermatoloji Derg.* 2016;10(3):116–21.
53. Aberer E. Lyme-borreliose - Update. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2007;5(5):406–14.
54. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E DJ. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science (80-).* 1982;216(4552):1317–9.
55. Steere A. Lyme Disease. *N Engl J Med.* 2001;345(2):115–25.
56. Kılıç S. Lyme Hastalığı : Etken ve Epidemiyoloji. *türkiye Klin J Inf Dis-Special Top.* 2014;7(2):29–41.
57. Versalovic J, Carrioll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D. Schrieffer ME. *Borrelia.* In: *Manual Of Clinical Microbiology.* 2011. p. 924–40.
58. Russell ALR, Dryden MS, Pinto AA, Lovett JK. Lyme disease: Diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2018;18(6):455–64.
59. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012;379(9814):461–73.
60. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* 2019;49(5):318–34.
61. Schoen RT. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(1).

62. Yemişen M, Mete B, Balkan İİ. Lyme hastalığı. *Ondokuz Mayıs Univ Tıp Derg.* 2012;29:S169–74.
63. Carriveau A, Poole H, Thomas A. Lyme Disease. *Nurs Clin North Am.* 2019;54(2):261–75.
64. Brodziński S, Nasierowski T. Psychosis in *Borrelia burgdorferi* infection – part I: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of neuroborreliosis. *Psychiatr Pol.* 2019;53(3):629–40.
65. Yazgı H, Hamidullah M. Lyme Borreliyozu Tanısında Kullanılan Mikrobiyolojik Testlerin Yorumlanması. *İnfeksiyon Derg.* 2009;23(3):141–9.
66. Önal U, Aytaç Erdem H, Uyan Önal A, Reşat Sipahi O. Systematic review of Lyme disease in Turkey. *Trop Doct.* 2019;49(3):165–70.
67. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): Epidemiology and pathogenesis. *Res Vet Sci.* 2004;77(2):93–100.
68. Cutler SJ, Bouzid M, Cutler RR. Q fever. *J Infect.* 2007;54(4):313–8.
69. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet.* 2006;367(9511):679–88.
70. Delsing CE, Adilia Warris and CPB-R. Q Fever: Still More Queries than Answers. *Hot Top Infect Immun Child VIII, Adv Exp Med Biol* 719. 2011;133–43.
71. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q Fever. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):505–14.
72. Payzın S. Epidemiological Investigations on Q fever in Turkey. *Bull World Hlth Org.* 1953;9:553–8.
73. Payzın S. Orta Anadolu’da bir köyde Q humması salgını. *Türk İji Tec Biyol Derg.* 1949;3:116–24.
74. Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanska S. Q fever at the turn of the century. *Polish J Microbiol.* 2012;61(2):81–93.
75. Mori M, Mertens K, Cutler SJ, Santos AS. Critical Aspects for Detection of

- Coxiella burnetii*. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2017;17(1):33–41.
76. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Review Q fever : a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis. 2003;3:709–21.
77. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C. Q fever: Clinical manifestations and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(5):529–39.
78. Klinik Bakteriyoloji Tanı Standartları Çalışma Grubu. Q Ateşinin (*Coxiella burnetii* enfeksiyonunun) Mikrobiyolojik Tanısı. In: Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. 2015. p. B-MT-22.
79. Över L, İnceboz T, Yapar N, Bakırcı S, Günay T, Akısü Ç. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ne Kene Tutması Yakınması ile Başvuran Olguların Araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 2012;36(2):75–81.
80. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Çevik MA, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. Int J Infect Dis. 2009;13(3):380–6.
81. Al B, Yıldırım C, Söğüt Ö, Yeşilkaya A. Batman devlet hastanesi acil servisine yedi ayda başvuran 39 kene ısırığının değerlendirilmesi. Akad Acil Tıp Derg. 2008;7:40–3.
82. Çıtıl R, Çolak İY, Esen M. 2012-2018 Yılları Arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Acil Servisine Kene Teması İle Başvuran Olguların Epidemiyolojik İncelenmesi. J Contemp Med. 2020;10(2):253–60.
83. Uluğ M. The Evaluation of Epidemiological, Clinical and Laboratory Findings of Cases Admitted for a Tick Bite. Klimik Dergisi/Klimik J. 2011;24(1):40–3.
84. Korkmaz T, Sırmatel F, Boztaş G. Evaluation of the patients applying to the hospital for a tick bite. Klimik Derg. 2011;24(1):44–7.
85. Başol N, Duygu F, Ayan M. Detailed evaluation of patients admitted to emergency department with a tick bite complaint. Med. 2013;49(8):367–71.
86. Güneş T, Poyraz Ö, Kaya S, Genç L, Alim A. sivas yöresinde borrelia

- burgdorferi vektörlerinin ve lyme seropozitifliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2005;39:503–8.
87. Kaya AD, Parlak AH, Ozturk CE, Behcet M. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Duzce, north-western Turkey. New Microbiol. 2008;31(2):203–9.
88. Aslan Başbulut E, Gözalan A, Sönmez C, Cöplü N, Körhasan B, Esen B, et al. Samsun Kırsalında *Borrelia burgdorferi* ve Kene Ensefaliti Virusu Seroprevalansının Araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2012;46(2):247–56.
89. Bucak Ö, Koçoğlu ME, Taş T, Mengeloğlu FZ. Evaluation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence in the province of Bolu, Turkey. Turkish J Med Sci. 2016;46(3):727–32.
90. Tülek N, Aydınтуğ O, Tokgöz G, Düzgün N, Tutkak H. Nedeni belirlenemeyen artrit olgularında Lyme hastalığının serolojik olarak araştırılması. Mikrobiyol Bul. 1998;32(2):131–6.
91. Hızıl K, Ulutan F AF. Lyme hastalığı ile uyumlu bulgusu olan hastalarda *Borrelia burgdorferi* antikorlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg. 1997;11(2):87–91.
92. Mutlu G, Gultekin M, Ergin C, Sayin F KE. Investigation of *Borrelia burgdorferi* antibodies and vectors in Antalya region. Mikrobiyol Bul. 1995;29(1):1–6.
93. Ertürk R, Poyraz Ö, Güneş T. Serosurvey of *coxiella burnetii* in high risk population in turkey, endemic to crimean-congo haemorrhagic fever virus. J Vector Borne Dis. 2017;54(4):341–7.
94. Kireççi E, Uğuz MT. Kahramanmaraş ilindeki risk gruplarında *coxiella burnetii*’ye karşı oluşan faz ıı ıgg antikorlarının serolojik olarak incelenmesi. Sağlık Akad Kastamonu. 2019;4(2):90–7.
95. Eyigör M, Tekbıyık S, Kırcan Ş, Aydın N, Gültekin B, Yaman S. Q humması için risk gruplarında *coxiella burnetii*’ye karşı oluşan antikorların elisa ve ifa testleri ile saptanması. Turkish J Infect. 2006;20(1):31–6.

96. Arabacı P, Ekşi F, Bayram A. Investigation of Brucella and Coxiella burnetii antibodies among humans at risk and control groups living in southeastern Turkey. Eur J Ther. 2017;23(3):111–6.
97. Erdağ GÇ, Akın Y, Çetinkaya E, Erkul Y, Ergen G, Tokuç G. Kene ısırması şikayeti ile başvuran olgular. Kartal Eği tim ve Araştırma Hastan Tıp Derg. 2007;18(2):64–70.
98. Bucak İH, Temiz F, Tümgör G, Canöz PY, Demir A, Kişi E, et al. Evaluation of 161 tick bite cases in a tertiary health center. Çocuk Enfeksiyon Derg. 2013;7(1):3–6.



7. ÖZGEÇMİŞ

09.08.1991 yılında Sivas'ta doğan Kübra FIRTINA TOPCU Sivas Celal Bayar İlköğretim Okulu ve Sivas Fen Lisesi'ni bitirdi. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2016 yılında mezun oldu. 2016-2017 yılları arasında 6 ay Van Çaldıran Devlet Hastanesinde acil servis hekimliği yaptı. 2017 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Tıbbi Mikrobiyoloji asistanlığına başladı. Uzmanlık eğitimi halen devam etmektedir.

