



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KIRIM KONGO KANAMALI
ATEŞİ TANISI ALMIŞ HASTALARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Dr. Yücel İŞBİLEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2022



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KIRIM KONGO KANAMALI
ATEŞİ TANISI ALMIŞ HASTALARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Dr. Yücel İŞBİLEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Zafer PARLAK

TOKAT-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin Şener BARUT hocam başta olmak üzere değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren tez hocam Dr. Zafer PARLAK'a, çalışmada desteklerini esirgemeyen hocam Dr. Emine TÜRKOĞLU YILMAZ'a, çalışmanın istatistiklerini gerçekleştiren Osman DEMİR hocama, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma, maddi ve manevi destekleri ile beni yalnız bırakmayan çok kıymetli babam Celal İŞBİLEN'e, annem Şükran İŞBİLEN'e, ablalarım Mine ve Meryem İŞBİLEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“Üniversite hastanesinde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanısı tanısı almış hastaların retrospektif incelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

Amaç: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Tokat yöresinde endemik seyreden, mortal olabilen, kene kaynaklı, viral hemorajik ateş tablosuna yol açan bir enfeksiyon hastalığıdır. Çalışmamızın amacı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde KKKA nedeniyle takip edilen hastalarda prognozu etkileyen faktörleri incelemektir.

Materyal-metod: Çalışmamızda 2018-2021 yılları arasında kliniğimizde KKKA nedeniyle yatışı yapılan 281 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların genel özellikleri, mortalite ilişkili faktörler, yoğun bakım yatış ile ilişkili faktörler ve hastane yatış süresi üzerine etkili faktörler incelendi.

Bulgular: Kas-eklem ağrısı, iştahsızlık, bulantı ($p<0,005$) ve kusma-ishal ($p<0,001$) mortalite ile ilişkili semptomlardı. $PLT \leq 26000/mm^3$, $AST \geq 342$ IU/L, $LDH \geq 1019$ U/L, $CRP \geq 40$ µg/ml, ferritin ≥ 20000 ng/ml, $aPTT \geq 59$ sn, $INR \geq 1,6$, fibrinojen ≤ 113 mg/dl, D-dimer $\geq 5,59$ µg/ml, D vitamini $\leq 8,81$ ng/ml olan olgularda mortalite riski fazlaydı. Mortaliteyle ilişkili semptomlara ek olarak baş ağrısı, iştahsızlık ve kanama bulguları yoğun bakıma yatışla ilişkili semptomlardı. $PLT \leq 26000/mm^3$, $AST \geq 342$ IU/L, $ALT \geq 579$ IU/L, $LDH \geq 1019$ U/L, $CK \geq 357$ IU/L, $CRP \geq 35$ mg/l, prokalsitonin ≥ 0.449 ng/ml, IL-6 ≥ 30 pg/ml, ferritin ≥ 20000 ng/ml, $aPTT \geq 59$ sn, $INR \geq 1.33$, fibrinojen ≤ 119 mg/dl, D-dimer $\geq 8,49$ µg/ml, D vitamini $\leq 8,81$ ng/ml olan olgularda yoğun bakım ihtiyacı gelişme riski fazlaydı. Takip sürecinde ölçülen en yüksek CRP, prokalsitonin, INR, PTT, IL-6, D-dimer değerleri ile en düşük PLT ve fibrinojen değerleri hasta yatış sürelerinin uzamasına neden olan istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerdi.

Sonuç: KKKA takibi yapılan kliniklerde hastanın gidişatını öngörmek için semptomları iyi sorgulanmalı, günlük olarak hemogram, AST, ALT, CK, LDH, INR, aPTT, D-dimer, fibrinojen, ferritin takibi yapılmalıdır. D-vitamini eksikliği tespit edilen olgular replase edilmelidir.

ABSTRACT

Aim: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is an endemic infectious disease in Tokat region, can be mortal, and causes tick-borne viral hemorrhagic fever. The aim of this study is to examine the factors associated with prognosis in patients with CCHF in Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Hospital.

Material and Method: In this study, clinical data's of 281 patients with CCHF treated at Infection Clinic of the Faculty Hospital between the years 2018 and 2021 were evaluated, retrospectively. The general characteristics of the patients, factors related to mortality, factors associated with intensive care hospitalization and the factors affecting the length of hospitalization were examined.

Results: Muscle -joint pain, loss of appetite, vomiting ($p<0,005$), and nausea – diarrhea ($p<0,001$), are the symptoms related to the mortality. The cases having laboratory results of $PLT \leq 26000/mm^3$, $AST \geq 342$ IU/L, $LDH \geq 1019$ U/L, $CRP \geq 40$ $\mu g/ml$, $ferritin \geq 20000$ ng/ml, $aPTT \geq 59$ sn, $INR \geq 1,6$, $fibrinogen \leq 113$ mg/dl, $D-dimer \geq 5,59$ $\mu g/ml$, $vitamin D \leq 8,81$ ng/ml had high mortality risk. In addition to the symptoms related to mortality, headaches, loss of appetite, bleeding were the findings led to the patients to the intensive care units. The cases having $PLT \leq 26000/mm^3$, $AST \geq 342$ IU/L, $ALT \geq 579$ IU/L, $LDH \geq 1019$ U/L, $CK \geq 357$ IU/L, $CRP \geq 35$ mg/l, $procalcitonin \geq 0.449$ ng/ml, $IL-6 \geq 30$ pg/ml, $ferritin \geq 20000$ ng/ml, $aPTT \geq 59$ sn, $INR \geq 1.33$, $fibrinogen \leq 119$ mg/dl, $D-dimer \geq 8,49$ $\mu g/ml$, $vitamin D \leq 8,81$ ng/ml had the high risk of requiring intensive care treatment. During the follow up process the measured highest CRP, Procalcitonin, INR, aPTT, IL-6, D-dimer values together with the lowest value of PLT and fibrogen were the statistically significant variables which increased the patient's duration of hospitalization.

Conclusion: In order to predict the course of the illness of CCHF patients treated in the clinics, all symptoms must be examined dexteriously, with everyday testings of hemogramme, AST, ALT, CK, LDH, INR, APTT, D-dimer, fibrogen, ferritin analysis must be conducted, also vitamin D must be supplied to the cases having deficiency of vitamin D.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZGEÇMİŞ.....	iv
BEYAN.	v
ÖZET.	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. TARİHÇE VE KEŞİF	2
3. EPİDEMİYOLOJİ	2
4. ETYOLOJİ	3
4. 1. Etkene Ait Özellikler.	3
4. 2. Vektöre Ait Özellikler.....	5
5. BULAŞ	8
5. 1. Hayvancılık Yapanlarda Bulaş.....	9
5. 2. Gebelikte ve Cinsel Yolla Bulaş.....	9
5. 3. Sağlık Çalışanlarında Bulaş.....	9
6. PATOGENEZ.....	10
7. KLİNİK SEYİR.....	15
7. 1. İnkübasyon Dönemi.....	16
7. 2. Prehemorajik Dönem.....	16
7. 3. Hemorajik Dönem.....	17
7. 4. Konvelesan dönem.....	17
8. TEŞHİS.....	17
9. TEDAVİ.....	19
9. 1. Antiviral Stratejiler	19

9. 1. A. Nükleotid Analogları.....	19
9. 1. A. 1 Ribavirin.....	20
9. 1. A. 2. 2'-Deoksi-2'-Florositidin (2'dFC).....	20
9. 1. A. 3 Favipiravir.....	21
9. 1. B İnterferon (IFN).....	21
9. 1. C Nekahat Dönemi Antikoru.....	22
9. 1. D İmmünomodülatörler.....	22
9. 1. E Skonder Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	23
9. 1. F Ağrı Kontrolü.....	23
10. MATERYAL VE METOD.....	24
ETİK KURUL ONAYI.....	26
11. BULGULAR.....	27
11. 1. Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar Verileri, Tedavi Ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi.....	27
11. 2 Mortalite İle İlişkili Faktörler	30
11. 3 Yoğun Bakım Ünitesine (Ybü) Yatış Üzerine Etkili Faktörler.....	37
11. 4 Hastanede Yatış Süresi İle İlişkili Faktörlerin Arasındaki İkili Korelasyon Analizi	44
12. TARTIŞMA.....	47
13. SONUÇ.....	54
14. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

KKKA	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
CK	Kreatin Kinaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
PT	Protrombin Zamanı
APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
INR	International Normalized Ratio
IL	İnterlökin
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
RT-PCR	Real Time Polimeraz Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
HSGM	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
RNA	Ribo Nükleik Asit
IG	İmmunglobulin
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ICAM	Intersellüler Adesyon Molekülü
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
IFN	İnterferon
ELİSA	Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay
EIA	Enzyme İmmuno Assay
BSL	Biyogüvenlik Seviye Laboratuvarları
TDP	Taze Donmuş Plazma
ES	Eritrosit Süspansiyonu
RVFV	Rift Valley Fever Virüs
COVID	Koronavirüs Hastalığı
WBC	White Blood Cell Lökosit (Beyaz Kan Hücresi)
STAT	Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

TRAIL	TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand
RA	Romatoid Artrit
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
HT	Hipertansiyon
HL	Hiperlipidemi
DM	Diyabetes Mellitus
MSSA	Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus
EY	En Yüksek
ED	En Düşük
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
GİS	Gastrointestinal Sistem
sn	Saniye
ng	Nanogram
ml	Mililitre
µg	Mikrogram
IU	İnternational Unit (Uluslararası Birim)
L	Litre
mm	Milimetre
PLT	Trombosit
Ü	Ünite
mg	miligram
dl	desilitre
pg	pikogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Virüs Yapısının Şematik Gösterimi.	4
Şekil 2. Bunyavirüs Ailesindeki Virüslerin Replikasyon Siklusu.....	5
Şekil 3. Gelişim Evrelerine Göre Keneler.	6
Şekil 4. Kenelerin Yaşam Döngüsü Ve KKKA Virüsünü Taşımaları.....	7
Şekil 5. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün Bulaş Yolu.....	8
Şekil 6. Viral Hemorajik Ateşlerde Patogenez.....	12
Şekil 7. Viral Hemorajik Ateş Hastalıklarının Patogenezi.....	14
Şekil 8. KKKA Klinik Ve Laboratuvar Seyri.....	16
Şekil 9. Hastaların Yaşadıkları İl Ve İlçelere Göre Dağılımı.....	27
Şekil 10. Mortalite İle İlişkili Laboratuvar Parametrelerinin ROC Analizi Grafiği....	36
Şekil 11. YBÜ Yatışı İle İlişkili Laboratuvar Parametrelerinin ROC analizi grafiği...	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların Demografik Ve Klinik Bulguları.....	29
Tablo 2: Mortalite Üzerine Etkili Faktörler 1.....	33
Tablo 3: Mortalite Üzerine Etkili Faktörler 2.....	34
Tablo 4: Mortalite Üzerine Etkili Faktörler İçin ROC Analizi.....	36
Tablo 5: YBÜ Yatışı Üzerine Etkili Faktörler 1.....	42
Tablo 6: YBÜ Yatışı Üzerine Etkili Faktörler 2.....	43
Tablo 7: YBÜ Yatışı Üzerine Etkili Faktörler İçin ROC Analizi	44
Tablo 8: Yatış Süresine Etkili Faktörler.....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) etkeni olan virüs, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsinde yer alır [1]. Ülkemizde KKKA hastalığının bulaşmasında en sık rol alan kene cinsi *Hyalomma marginatum*'dur. Bu hastalık sıklıkla virüsü taşıyan kenenin insana tutunması ile bulaşmaktadır. Hastalık, bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozanın, viremi olan insan ve hayvanların kan, vücut salgıları ve dokularıyla temasa geçmesi durumunda da bulaşabilmektedir [2, 3]. Enfeksiyon tablosu için 1 ila 10 arası virüsün alınmasının yeterli olacağını belirten yayınlar vardır [4].

Hastalığın en sık görülen belirtileri ateş, halsizlik, kas-eklem ağrısı ve kanamalardır. KKKA, klinik özellikleri ile Bruselloz, Leptospiroz ve Hantavirüs enfeksiyonları gibi birçok enfektif hastalık etkeni ile karışabilmektedir [5]. KKKA enfeksiyonunda mikrovasküler düzeyde hasar ve hemostazın bozulması sonucunda ortaya çıkan klinik semptomlar septik şok ve multiorgan fonksiyon bozukluğuna kadar ilerleyebilmektedir [6].

Laboratuvar bulgularına bakıldığında, lökopeninin yanı sıra aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinin artması; protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, fibrinojen seviyelerinde düşme ve fibrin yıkım ürünlerinde artma tespit edilebilir. KKKA hastalarında esas problem trombositopenidir ve enfeksiyon tablosunun değişmez parametrelerinden birisidir [6].

KKKA enfeksiyonuna bağlı asıl patolojik bozukluklar, virüs etkisi ile oluşan konak humoral ve hücrel immün yanıtının doku ve organlarda oluşturduğu hasara bağlıdır. Vasküler endotel, virüsün direkt ve indirekt hedefleri arasında önemli bir yer tutar. Mononükleer fagositik hücreler de virüsün hedeflerinden olup virüs ve immün sistemden salınan sitokinler tarafından uyarılırlar. Virüsün etkisi ile salınan inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinler damar duvar endoteli, hedef hücre ve dokularda inflamatuvar immün yanıtı sebep olur. İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin KKKA'da yükselmesi ve TNF- α ile IL-6'nın ağır vakalarda ve ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiş olması bu sitokinlerin patogeneizde önemli rol aldığını düşündürmektedir [7, 8].

Bu veriler altında çalışmamızın amacı, kesin tanısı konulmuş KKKA hastalarının, hastalık sürecindeki klinik semptomlarının ve klinikteki takipleri sırasında elde edilen laboratuvar verilerinin prognoz üzerindeki prediktif yerini incelemek ve diğer çalışmalarda yer almayan bazı parametreler ile hastalığın farklı klinik tabloları hakkında klinisyenlere fikir vermektir.

2. TARİHÇE VE KEŞİF

On ikinci yüzyıldan itibaren Tacikistan'da KKKA'ya benzeyen birkaç hastalık vakası bildirilmiş olmasına karşın, hastalığa ilişkin ilk belgelenmiş raporlar 1944'te Sovyet Silahlı Kuvvetleri'nin Kırım'da Alman ordusuyla çatışmaya girmesiyle tanımlanmıştır [9].

KKKA ilk olarak 1944-1945 yılı yaz mevsiminde Batı Kırım steplerinde, çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden Sovyet askerlerinde fark edilmiş ve hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi ismi verilmiştir. Takriben 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilen ve Kongo virüsü olarak isimlendirilen etkenin, Kırım Kanamalı Ateşi virüsü ile aynı etken olduğu 1969 yılında fark edilmiştir. Hastalık bu tarihten itibaren Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olarak adlandırılmıştır [10].

Chumakov-Butenko ve ark. virüs izolasyonunu ilk kez 1967'de, Poliomyelit ve Viral Ensefalitler Enstitüsü'nde yenidoğan beyaz fare ve ratlarda gerçekleştirmiş olup elde edilen veriler daha sonra kompleman fiksasyon testleriyle doğrulanmıştır [11].

3. EPİDEMİYOLOJİ

KKKA 1970 yılından önce özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinde (Kırım, Tacikistan, Özbekistan, Bulgaristan, Kazakistan) görülürken; ilerleyen yıllarda Doğu Avrupa, Orta Asya ve Afrika (Kongo, Uganda), daha sonra Arabistan, Pakistan, İran, Uzakdoğu (Çin) ve Kenya'dan vakalar bildirilmiştir [5].

Afrika, Asya, Güneydoğu Avrupa ve Ortadoğu başta olmak üzere 30'dan fazla ülkede görülen bu viral hastalık etkeni Türkiye'de ilk olarak 2002 yılında tespit edilmiştir [12, 13]. Ülkemizde ilk kez Tokat ilinde bildirimi yapılan KKKA olguları,

İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ile Doğu Anadolu'nun kuzeyinde endemik olarak görülmektedir [14]. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) kayıtlarına göre 2008-2017 yılları arasında 8742 olgu bildirimi yapılmış ve hastalığa bağlı ölüm oranı % 4,6 olarak bulunmuştur [14].

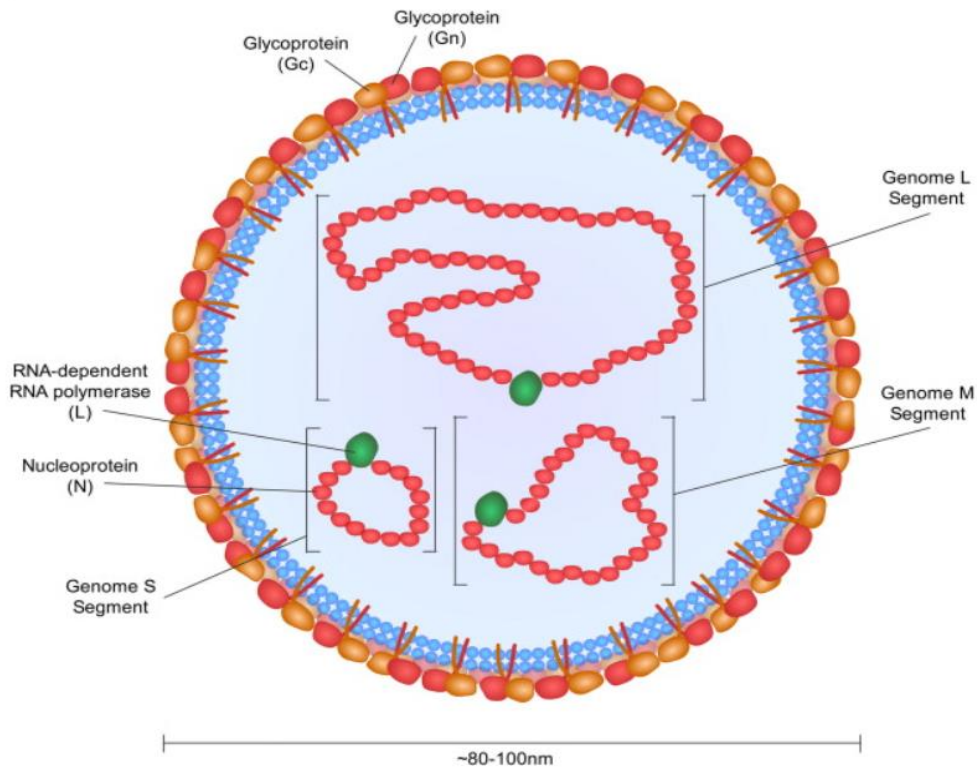
Ülkemizin iklim koşulları kenelerin yaşam döngüleri için oldukça elverişlidir. Son yıllarda hastalığın artmasında önemli rol oynayan faktörler arasında iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler, ortalama sıcaklık değerlerinin artması, bitki örtüsü ve tarım arazilerinin farklılaşması, yaban domuzu gibi vahşi hayvan popülasyonundaki artışlar sayılabilir [15, 16]. Türkiye'de keneler Mart-Ekim ayları arasında aktif etkinlik göstermekte, Ekim-Mart ayları arasında ise kış uykusuna geçmektedir. Bu nedenle özellikle kenelerle mücadelenin kış uykusu döneminde yapılması önem arz etmektedir [17]. Ayrıca göçmen kuşların da kenelerin ülkeler arasında taşınmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir [18].

4. ETYOLOJİ

4. 1. Etkene Ait Özellikler

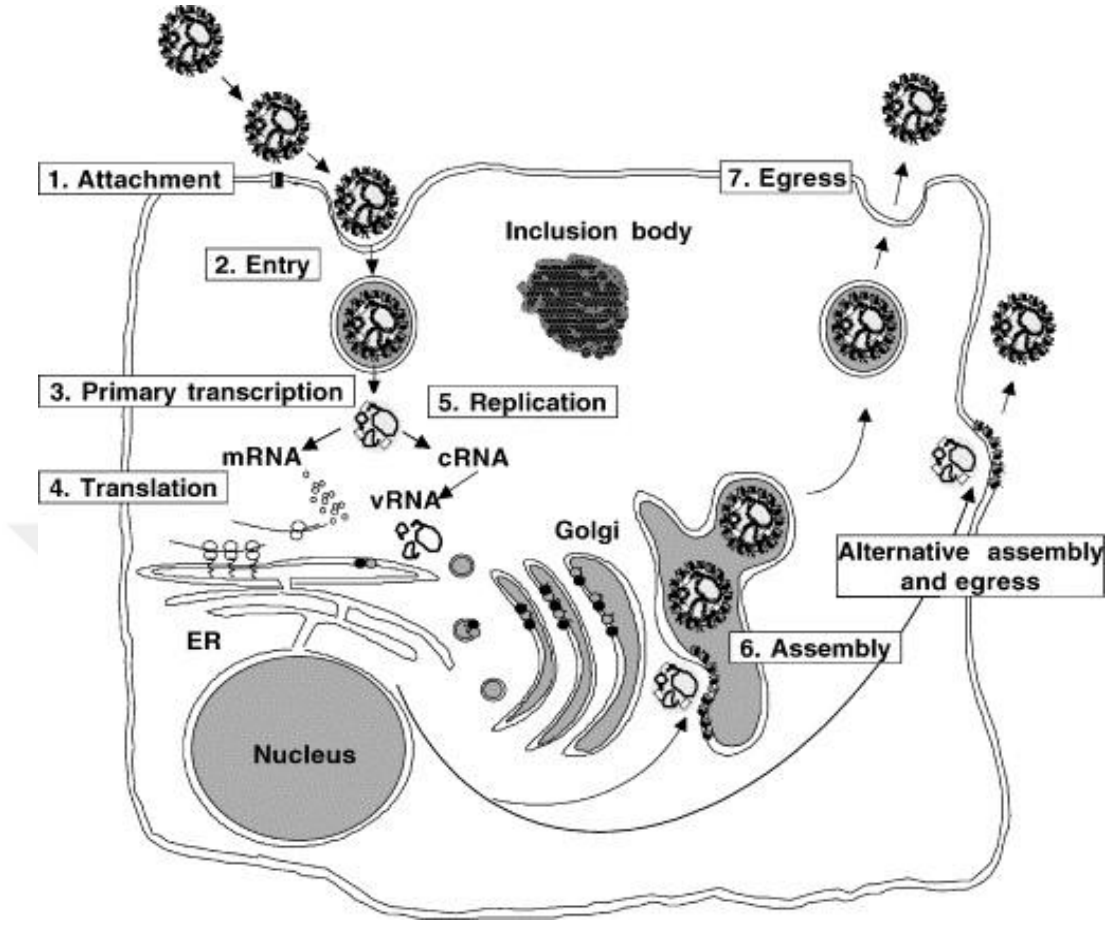
KKKA virüsü, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsinden bir RNA virüsüdür. Nairovirüs 34 farklı suşa sahip olup yedi serogruba ayrılır [19]. KKKA; bu virüsü taşıyan *Hyalomma marginatum* isimli kene türlerinden 1960'lı yıllarda izole edilmiştir [20].

Nairovirüsler dış ortamlara dayanıksız olup 56 °C'de 30 dakika sürede ve ultraviyole ışınların etkisiyle hızlı bir şekilde inaktif hale gelir. Virüs, %1 hipoklorit ve %2 gluteraldehite son derece hassastır [21]. Virüsün genetik yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Virüs yapısının şematik gösterimi [22].

Virüs dört yapısal protein salgılayan üç genomik yapıdan oluşmaktadır ve bu proteinler hassas hücre reseptörleri sayesinde virüsü tanımlamaktadır: Large segment (L): RNA-depended RNA polimeraz (L proteini kodlanır), medium segment (M): GN ve GC (önceleri G1 ve G2) glikoproteinleri kodlanır, small segment (S): nükleokapsid proteini (N) kodlanır [23]. Virüs hücreye bağlandıktan sonra virionlar (virüsün tüm yapılarını barındıran tek bir virüs) sitoplazmada bölünerek çoğalır ve olgunlaşarak endoplazmik retikulumun golgi alanındaki vezikülü içine yerleşirler. Nükleik asit sekans analizlerine göre, çoğu S segmentindeki farklılıklardan, daha az oranla da M segmentindeki farklılıklardan dolayı sekiz farklı genetik tür saptanmıştır. Virüs, yeterli imkanlara sahip laboratuvarlarda, hücre kültürlerinde ve yeni doğmuş fare beyinde üretilebilir. Virüsün biyoterör ajanı olarak kullanılabilme potansiyeli de vardır [17].



Şekil 2. Bunyavirüs ailesindeki virüslerin replikasyon siklusu.

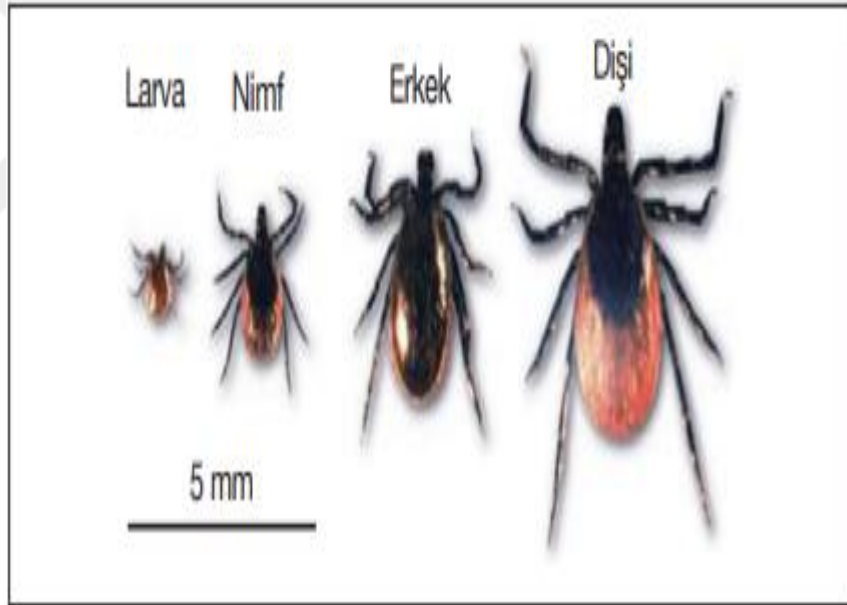
Replikasyon döngüsü (şekil 2) aşağıdaki gibi sıralanmıştır: (1) hücre yüzey reseptörlerine virüsün tutunması; (2) membran füzyonu sonrasında endositoz aracılı giriş, viral ribonükleokapsidlerin ve RNA'ya bağımlı RNA polimerazın sitoplazmaya erişmesine izin vermesi; (3) primer transkripsiyon; (4) viral proteinlerin translasyonu; (5) vRNA'nın bir cRNA ara maddesi yoluyla replikasyonu; (6) virionların Golgi veya plazma zarında toplanması; (7) Golgi cisimciği ve plazma zarından ekzositozla veya tomurcuklanarak çıkışı [24].

4. 2. Vektöre Ait Özellikler

Bugün için bilinen 878 kene türünden yaklaşık 30 tanesinin hastalık etkeni taşıyabildiği bilinmektedir. Özellikle *Hyalomma Marginatum* türü keneler KKKA virüsü aktarımına neden olmaktadır. KKKA hastalığı, etken virüsü bünyesinde

bulunduran kenelerle insan ve hayvanlara bulaşmaktadır. Ancak insanlar hastalığın oluşabileceği tek ara konak olup, hayvanlarda hastalık tablosu oluşmaz [25].

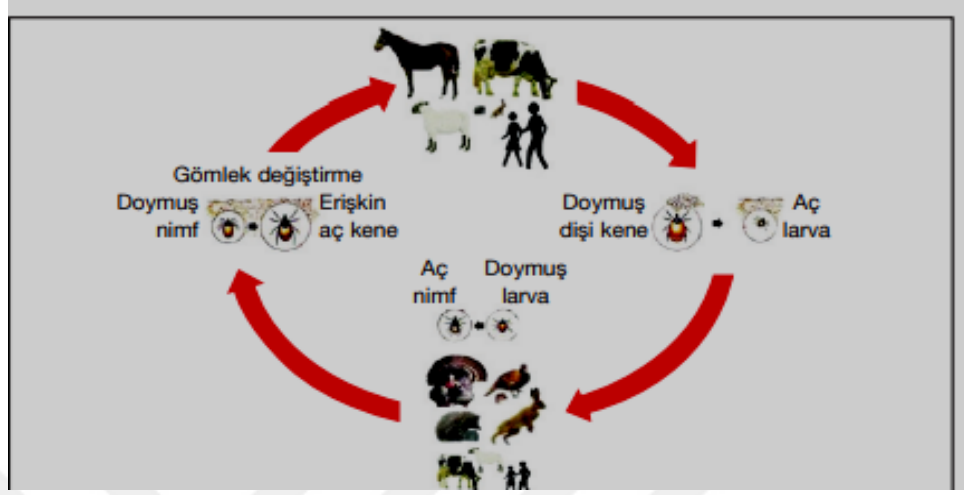
Keneler (Şekil 3), örümcekgiller familyasında 1-5 mm büyüklüğünde olan, insan ve hayvan kanı ile yaşamlarını idame ettiren, özellikle aktif olarak bahar ve yaz aylarında görülen artropodlardır. Kafalarında yer alan delici ve emici uzuvları sayesinde vücut ağırlıklarının 100 ila 200 katına kadar kan emme potansiyeline sahiptirler. Keneler genellikle çalılıklarda, dere kenarlarındaki otlarda, çim, orman ve odun kalıntıları arasında, hayvanların barındığı ahırlarda yaşarlar. İnaktif oldukları kış aylarında da bu yerlerde uzun süre kalmaktadırlar. Çalılık, ot ve yapraklara tutunan keneler buradan etraftaki insan ve hayvanlara tutunurlar [17].



Şekil 3. Gelişim evrelerine göre keneler [17].

Şekil 4'te kenelerin yaşam döngüsü ile KKKA virüsünü taşımaları görülmektedir. Keneler yumurtlama ile çoğalan ayrı eşeyli canlılardır. Yaşam

siklusları yumurta, larva, nimf ve erişkin dönemlerini kapsar. Beslenmeleri kan emerek olmaktadır [26].



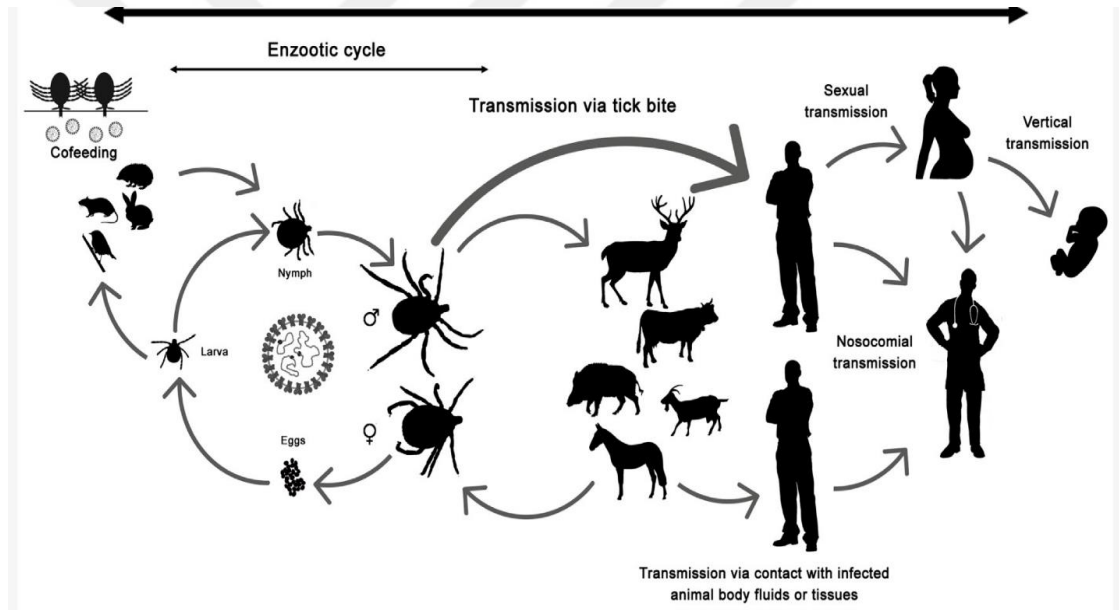
Şekil 4. Kenelerin yaşam döngüsü ve KKA virüsünü taşımaları [17].

Kene ısırığında keneler uyuşturucu bir sıvı salgıladıklarından dolayı ısırık acıtmaz ve hissedilmez. Keneler, sindirim sistemlerindeki bazı sıvıları kan emdikten sonra cilt yüzeyine bırakırlar. Kene, bağırsağında bulunan virüs ve bakteri gibi mikroorganizmaları da bu sırada bulaştırır (bu nedenle kene çıkarılırken özellikle ezilmemeli ve üstüne fiziksel ya da kimyasal ajan sürülmemelidir). Vücuda yapışan keneler 9-12 gün kan emdikten sonra konaktan ayrılarak tekrar ot ve çayır gibi alanlara düşerler. Dişi keneler toprağa 3000'e yakın yumurta bırakarak ölürler. Bir aylık süre sonrasında bu yumurtalardan larvalar ve 6 bacaklı nimf gelişir. Nimfler de kan emecekleri konaklara; genellikle tavşan, kirpi, fare, sincap gibi kemiriciler ve kuşlara (1. konak) yapışırlar. Bu konaklar üzerinde yaşamsal faaliyetlerini devam ettirdikten birkaç gün sonra 8 bacaklı erişkin forma dönerler. Erişkin formları ise koyun, keçi, sığır, deve, at, eşek, kedi, köpek, domuz ve insan gibi memelilere yapışarak bu canlılardan kan emerler. Nimf fazındaki kene küçük omurgalılarından kan emerken KKA virüsünü alır, tüm gelişme evrelerinde bu virüsü vücudunda saklar, erişkin formunda ise kan emdiği insan ve hayvanlara virüsü bulaştırır. Keneye bulaşan virüs 36 saat içinde replike olur ve replikasyonu 3-5 günde en üst düzeye ulaştıktan sonra azalmaya başlar. Bu virüsü yaşamları boyunca vücutlarında muhafaza eden keneler

insan ve hayvanları enfekte eder. Sadece insanlarda hastalık tablosu oluşur. Enfekte keneler virüsü yenidoğan yavrularına nakledebilirler [17].

5. BULAŞ

KKKA virüsü, yaklaşık 30 farklı kene türünde bulunmaktadır. Bu grup içerisinde en önemli vektör, *Hyalomma marginatum* isimli *Ixodes* cinsi kenelerdir. Hastalık sadece insanları etkilemekle birlikte vahşi hayvanlar, çiftlik hayvanları ve kuşlar da kenelerle birlikte doğal bir döngüde yer alırlar. Virüsün anneden bebeğe geçişini kanıtlayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Nozokomiyal ve cinsel temas yoluyla da geçişler bildirilmiştir. Şekil 5'te kene bulaş yolunun özeti gösterilmektedir [27].



Şekil 5. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün bulaş yolu [27]

Dişi keneler tamamen doymak için bir konakçıda birkaç haftaya kadar kalabilirler. Virüsün aynı hayvanla beslenen diğer kenelere bulaşma olasılığı bu sebeple artar [22, 28, 29]. Özellikle ilkbahar ve yaz aylarında kene bulaşma sıklığı artar, bu aylar *Hyalomma* kenelerinin yaşam döngülerini tamamlamak için uygun beslenme ve gelişme dönemidir. Özellikle bir önceki kış mevsiminin ılıman geçmesi, enfekte kenelerin hayatta kalma oranının artmasına neden olur [30, 31].

5. 1. Hayvancılık yapanlarda bulaş

Virüs, genellikle insanlara enfekte kenelerin ısırması, enfekte insanın doku ve kanı ile temas, ya da viremisi olan hayvanların kesilmesi esnasında hayvana ait kan ve dokularla temas sonrası bulaşmaktadır [32]. Hayvanın ölümünün ardından kas asiditesi virüsün etkisinde azalmaya sebep olsa da, insanlar hayvan kanı veya diğer enfekte olmuş dokularla doğrudan temas ederek de enfekte olabilir. 2002 ve 2007 yılları arasında Türkiye'de kayıtlı 1820 vakalık seriyi açıklayan bir çalışmada, hastaların %62'si hayvanlarla yakın temasta bulunduklarını belirtmişlerdir [33]. Türkiye'de bildirilen vakaların ortalama %90'ı çiftçilikle uğraşan kişiler, mezbaha çalışanları veya kasaplardan oluşmaktadır [5]. Ayrıca anti-KKKA İmmünglobülin G (IgG) antikorları için seropozitiflik oranının yaşlılarda, gelir seviyesi düşük, kene ısırığı öyküsü olan, hayvanlardan keneleri düzenli olarak temizleyen, çiftlik hayvanları ile uğraş halinde olan, hayvanları kesen - et işlemlerini yapan ve küresel olarak endemik bölgelerde hayvanlarla temas halinde olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür [30, 34-37].

5. 2. Gebelikte ve Cinsel Yolla Bulaş

Belgelenmiş çok fazla vaka olmamasına karşın KKKA'nın cinsel yolla bulaşabileceği unutulmamalıdır [38]. Yenidoğanlarda ciddi hemorajik sendrom sonrası vefat eden birkaç anneden çocuğuna bulaşma vakası bildirilmiştir. Ancak yine KKKA ile enfekte olan birkaç anneden yenidoğan çocuklarına bu virüsün geçmediği de bildirilmiş ve bu örnekle tüm vakalarda virüsün dikey olarak bulaşmadığı gösterilmiştir [39-41].

5. 3. Sağlık Çalışanlarında Bulaş

Türkiye'de 2002 ile 2014 yılları arasında geniş bir retrospektif çalışma yapılmıştır [30]. Bu sürede uzman sağlık çalışanları, doğrulaması yapılmış pozitif KKKA enfeksiyonu olan 4869 hastanın tedavi ve bakımıyla ilgilenmiştir. Bu süre zarfında sağlık profesyonellerinin kazara maruz kaldığı 51 vaka, 25 teyitli ikincil vaka ve %16'lık bir ölüm oranı görülmüştür. Çoğu durumda enfeksiyonun, iğne batması şeklindeki yaralanmadan kaynaklandığı tespit edilmiştir (%62,7). Sağlık

profesyonelinin mukoza zarı ile enfekte biyolojik sıvılarla teması şeklindeki enfeksiyon %23,5 olarak belirtilmiştir. İğne ile yaralanmayı takiben bulaşma oranı %25 olarak bildirilmiştir. İğne batması yaralanmaları sonrasında oral ribavirin ile temas sonrası profilaksi protokolleri uygulanmıştır. Toplam 32 iğne batması ile yaralanmada, koruyucu tedavi alan 19 sağlık çalışanında ikincil vaka görülmezken, koruyucu tedavi almayan 13 sağlık çalışanın 8'inde hastalık belirtileri başlamıştır. Bununla birlikte, bazı uzmanlar ribavirin profilaksisi önermekle birlikte, iyi belgelenmiş hiçbir çalışma henüz ribavirin kullanımının etkinliğini doğrulamamıştır [42].

Hemorajik fazda, yani hastalığın geç evrelerinde bulaşma riski en yüksek seviyededir. Buna karşılık kuluçka evresi sırasında ikincil enfeksiyon vakası bildirilmemiştir. Kontaminasyon riski; iğne batması yaralanmalarında ve ölen bir hastanın bakımı ya da yıkanması sırasında kan ve diğer bulaşıcı vücut sıvılarıyla teması önleyecek koruyucu ekipmanların kullanılmaması durumunda en yüksek seviyeye ulaşır [43].

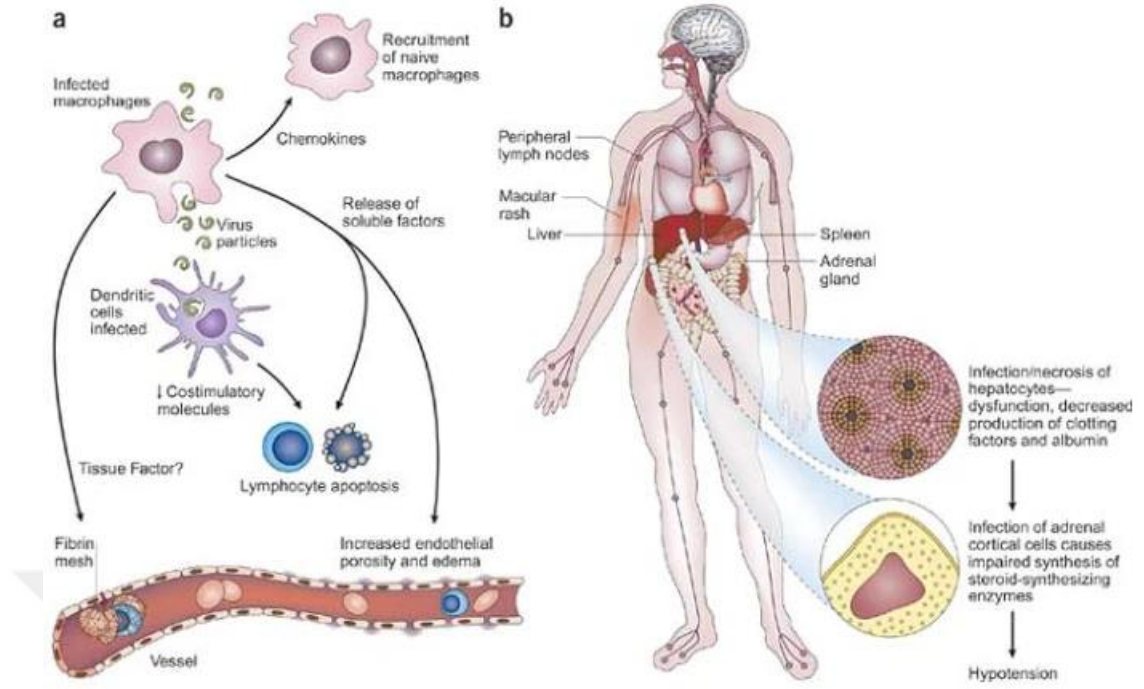
6. PATOGENEZ

KKKA 1944'te ilk tanımlandığında, patolojisinin temelinde vasküler fonksiyon bozukluğu olduğu, bunun sonucunda da kanama ve plazmadan interstisyel boşluğa sıvı geçişi meydana geldiği bildirilmiştir. Sovyet bilim insanları, “organlardaki ana patolojik sürecin, esas olarak kılcal damarlarda ve küçük damarlarda kan dolaşımı bozukluklarından kaynaklandığı” şeklindeki otopsi bulgularını göz önünde bulundurarak hastalığa “bulaşıcı kılcal damar toksikozu” adını vermişlerdir [44]. O zamandan bu yana, KKKA hastalarında, hastalığın erken evrelerinden itibaren anormal koagülasyon parametreleri görüldüğü ve hastalığın şiddetinin Dissemine İntravasküler koagülasyon (DIC) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca vasküler disfonksiyonun doğrudan endotelin viral enfeksiyonu yoluyla mı yoksa dolaşımdaki proinflatuar mediatörlerin toksik etkileri sonucu dolaylı olarak mı ortaya çıktığı net olarak bilinmemektedir [45, 46].

KKKA'nın insan damar endotel sistemini direkt olarak enfekte edebileceğine dair hali hazırda tek kanıt, mononükleer fagositler, hepatositler ve endotelial hücrelerde viral RNA ve antijenlerin saptanmasını tanımlayan 12 vakanın nekropsileri üzerine 1997 tarihli bir rapordur [45]. Tabii ki bu rapor, vasküler geçirgenlikteki artışı ve koagülasyon bozukluklarındaki durumu mutlak surette açıklamamaktadır. Bu duruma vasküler patolojiler sonucu oluşan sızıntı, prokoagulan nedenler ve hemoraji ya da yoğun bir sistemik inflamatuvar yanıt ve belki de gram-negatif bakteriyel bir enfeksiyonun neden olduğu septik şok tablosu sebep olabilir [47]. KKKA ile birçok ortak özelliği paylaşan Ebola virüsü'nün laboratuvar hayvan çalışmaları, değişen vasküler fonksiyonun; proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu, trombosit agregasyonu ve degranülasyonu, lökosit adezyonu ve intrinsik pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu da dahil olmak üzere konakçı kaynaklı bazı mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir [48, 49].

KKKA'da ana hedef mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatosit hücreleridir. Semptom ve bulgular virüsün hedef organlara direkt etkisinin sonuçlarıdır. Mononükleer fagositler hücrelerin enfeksiyonu ve lenfoid hücrelerin tükenmesi immün inaktivasyon yapabilir, bu durum da virüsü fagositozdan koruyabilir ve virüsün sistemik dağılımını arttırabilir. İmmünohistokimyasal incelemeler endotel bazında ve karaciğerde yoğun antijen varlığını ortaya koymuştur [45].

Patogenez ile ilgili farklı teoriler ortaya atılmıştır. Teorilerin ortak varış noktası virüsün direkt ve indirekt yollarla endotel hasarı yapmasıdır. Endotel hasarı sonrası ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlerin düzensiz ve aşırı salınımı artan vasküler geçirgenliğe, vazodilatasyona ve sonrasında hipotansiyona sebep olur. Hipotansiyon sonrası gelişen dolaşım bozukluğu ciddi organ hasarına, septik şoka ve ölüme neden olabilir. Çalışmalar virüsün doğal immün yanıtı bozabildiğini ve adaptif bağışıklık sisteminde bozulmalara yol açabileceğini göstermiştir. Virüsün bağışıklık sistemini bozarken denediği farklı yollar vardır: virüsün kontrolsüz ve hızlı replikasyon sonrası tüm vücuda yayılması ile dendritik hücrelerin ve makrofajların kısmi aktivasyonu, virüsün interferon yanıtını geciktirmesi, hemofagositoz gelişmesi, lenfositlerin apoptozisi ve sonrasında gelişen lenfopeni bu duruma örnek olarak gösterilebilir (126). KKKA virüsünün olası patogentik yollarından biri Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 6. Viral Hemorajik Ateşlerde Patogenez (103)

Virüs enfeksiyon sonrası ilk olarak bölgesel lenf nodlarına, karaciğere ve dalağa gider. Virüs bu bölgelerde doku makrofajları ve dentridik hücreleri enfekte eder. Enfekte olan makrofaj ve dentritik hücrelerden kemokin salınımı düzensiz ve dengesiz şekilde artarak devam eder. Dengesiz gelişen bu savunma yanıtı sonrasında daha fazla makrofaj enfekte olana toplanır. Lenfositler, virüsler tarafından enfekte olmasa da makrofajların salgıladığı düzensiz kemokin ve muhtemelen viral proteinler nedeniyle apoptotik yolağa itilirler. Aşırı aktive olmuş makrofajlardan salınan kimyasallar hem nitrik oksit salınımını artırarak direkt yolla hem de FAS ve TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL) apoptotik yolları aktifleştirerek lenfositlerin parçalanmasına ve lenfopeni gelişmesine neden olmaktadır. KKKA enfeksiyonu sonrası virüs hem direkt sitopatik etki ile hepatosit hasarı yapar hem de adrenal bezden steroid salınımını azaltarak hipotansiyon gelişmesine zemin hazırlar. (103).

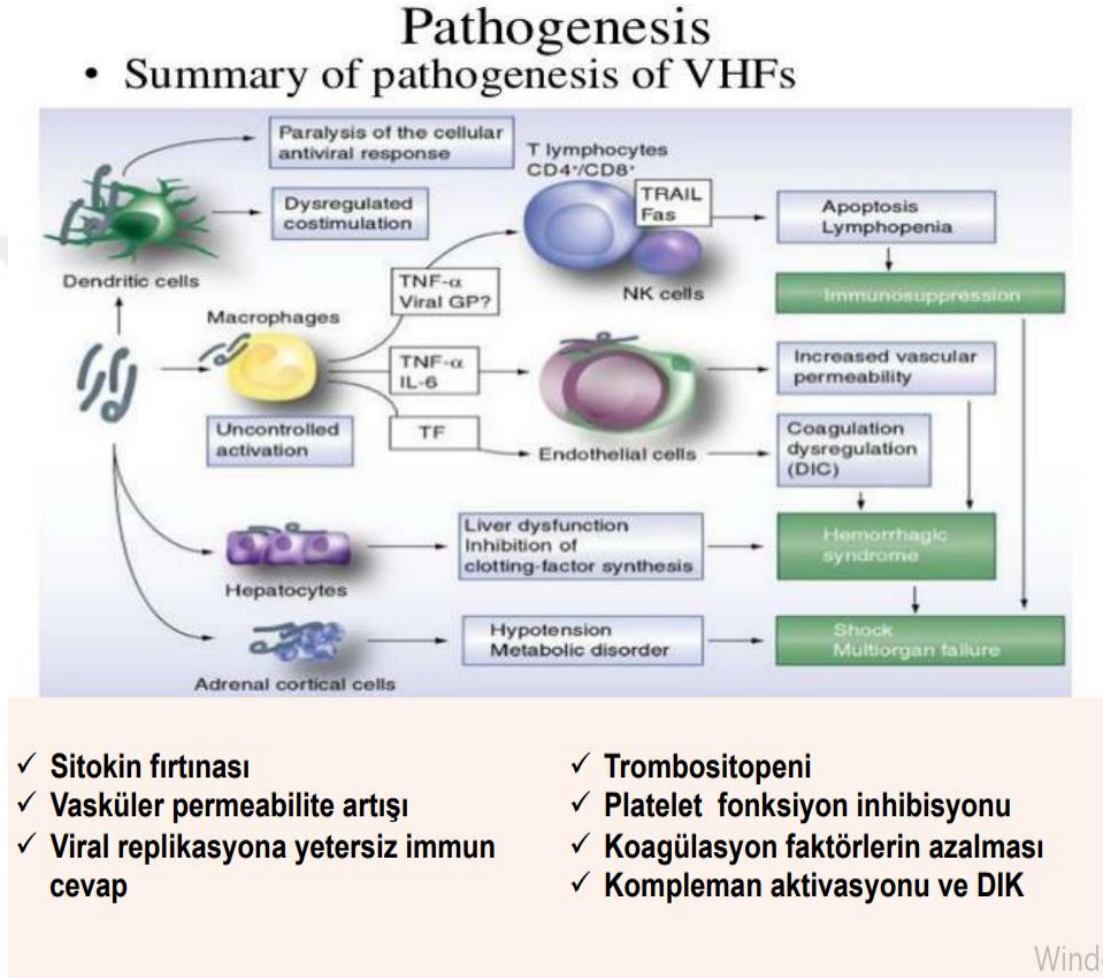
Patogenezde rol alan önemli olaylar içinde: endotel hasarı, sitokin salınım miktarı, virüsün viral yükü, DIC, karaciğer nekrozu ve trombositopeni yer almaktadır. KKKA enfeksiyonu sırasında oluşan reaktif hemfagositozun sitopeniden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Endotel hasarı oluşması, hasar sonrası endotel yüzeyinde

doku faktörünün açığa çıkması ve trombositlerin hasar olan bölgeye göçü ile gevşek pıhtı oluşur. Enfeksiyonun oluşturduğu endotel hasarı devam ettiği için intrinsek koagülasyon kaskadı aktifleşir ve hasar bölgelerinde fibrin ağı oluşur. Yeterince fibrin ağının oluşması kaskad sınırlandırıcı proteinler olan protein C ve protein S'nin aktifleşmesine neden olur. Aktifleşen bu proteinler negatif geri besleme ile fibrin kaskadını yavaşlatır ve fibrinolitik sistemin aktivasyonuna neden olur. Fibrinolitik sistem aktivasyonu sonrası fibrin yıkım ürünleri meydana gelir, enfeksiyona ait yanıt devam edeceği için fibrinolitik sistemin çalışmaya devam etmesi ve trombosit ve fibrin tüketiminin devamında kanamaya yatkınlık oluşur. Trombotik süreç ve kanamaya yatkınlığın olduğu bu süreç DIC olarak isimlendirilir. Virüsün karaciğerde oluşturduğu direkt sitopatik etki ile karaciğerde nekroz ve ödem oluşur, karaciğer enzimleri artar. Bozulan karaciğer fonksiyonları, endotel hasarı sonrası gelişen DIC ve DIC esnasında tüketilen trombositler nedeniyle kanamaların meydana geldiği düşünülmektedir (8,126, 128, 129, 130).

Dennis ve ark.'nın fareler üzerinde yaptığı çalışmada ateş, lökopeni, trombositopeni ve yüksek karaciğer enzimleri görülmüştür. Çalışmada karaciğer ve dalakta histopatolojik değişiklikler ve viral replikasyon mevcuttur; ayrıca hayvanların kan örneklerinde yüksek proinflatuar sitokin aktivitesi ve yoğun lenfosit tüketimi gösterilmiştir. Viremin ilk olarak kan, karaciğer ve dalak dokusunda ortaya çıktığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Lenfopeni ve sitopeni oluşumunun aktif viremiye bağlı hemofagisitoz nedeniyle mi yoksa aktif immün yanıt sırasında lenfosit hücrelerinin dalak-karaciğer gibi sekonder lenfoid organlara hızlı geçişi sonrası kan dolaşımında azalmadan dolayı mı olduğu netlik kazanmamıştır. Aynı çalışmada KKK virüs replikasyonunu kontrol altında tutmakta interferonların çok önemli olduğu gösterilmiştir; interferon salınımı doğal öldürücü hücreler (NK) tarafından salgılanır ve immün sistem aktivasyonu için önemlidir. İnterferon indükleyicisi olan Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) proteinine sahip olan ve olmayan fareler karşılaştırılmıştır. STAT proteinine sahip olan farelerde ölüm gözlenmezken, STAT proteini olmayan fareler hastalığın 3-5. günlerinde hastalığa yenik düşmüşlerdir (127).

Türkiye'de yapılan iki çalışmada, Çözünebilir İnterselüler Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1) ve Çözünebilir Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (sVCAM-1) dahil

olmak üzere vasküler aktivasyonun serum belirteçlerinin KKKA hastalarında yükseldiği ve mortalite gelişen vakalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur [50, 51]. Kültüre alınmış insan endotel hücrelerinin KKKA ile enfekte olması sonucunda, sICAM-1 ve sVCAM-1 moleküllerinin yukarı yönde regülasyonu ve IL-6 ile IL-8'in salgılarında artış olduğu gösterilmiştir [52].



Şekil 7. Viral hemorajik ateş hastalıklarının patogenezi [53]

KKKA patogenezinde ortaya çıkan sitokinlerin önemi çeşitli raporlarla desteklenmektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada KKKA’ya bağlı gelişen hafif ve şiddetli enfeksiyonlar sırasında IL-6 seviyesinin, sadece şiddetli vakalarda ise TNF- α seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir [8]. Kosova’da yapılan büyük bir çalışmada, şiddetli bir şekilde enfekte olmuş KKKA hastalarında yüksek seviye interferon gama

(IFN- γ), TNF- α ve IL-10 belirtilmiş [54]. Benzer şekilde, hastalık nedeniyle ölen bir Arnavut hastada yüksek serum TNF- α , IL-6 ve IL-10 seviyeleri gösterilmiş [7]. Enflamatuvar araçların etkisinden dolayı Ebola virüs enfeksiyonunda meydana gelen apoptoz yoluyla lenfosit kaybı KKKA'da da meydana gelebilir. Türkiye ve Yunanistan'daki araştırmalarda, birçok hastada pansitopeniye neden olabilecek reaktif hemofagositik lenfositosis oluşumu belgelenmiştir [7, 55].

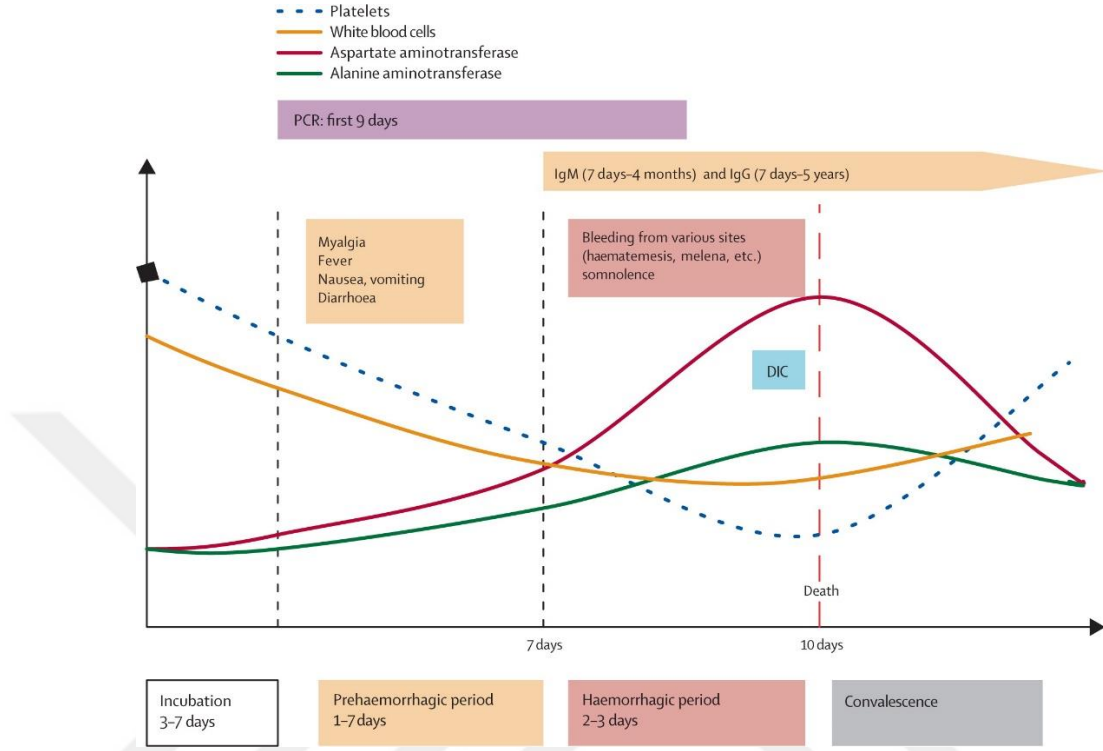
Bazı sitokinlerin aşırı salınımı, sepsis sırasında olduğu gibi KKKA sırasında da DIC gelişimini başlatmakta ise, KKKA tedavisinde de antienflamatuvar ajanların kullanılması faydalı olabilir. Dolaşımda var olan sitokin seviyelerinin ölçümü, sadece KKKA'nın evresini ve ciddiyetini değerlendirmede değil, aynı zamanda antienflamatuvar ajanların uygulanma gerekliliğinin belirlenmesinde de faydalı olabilir [8].

7. KLİNİK SEYİR

KKKA virüsüne bağlı oluşan hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıktığı bilinen tek konak insandır [56]. Bazı endemik alanlarda, Romanya ve Yunanistan'ın bazı bölgelerinde %27'ye kadar ulaşan çok yüksek seropozitiflik oranları sebebiyle, KKKA vakalarının çoğu ya asemptomatiktir ya da hastaların tıbbi bakım almasına gerek kalmayacak kadar sınırlı semptomlara neden olabilmektedir [57, 58]. Semptomatik olgularda KKKA, akut ve sistemik bir seyir izler ve semptomlar ani başlangıçlıdır. İlk günlerde (viremi dönemi) görülen belirtiler nonspesifik olup bu dönemde hastalık pek çok sistemik hastalık tablosu ve enfektif durum ile karışabilir. Türkiye'deki KKKA hastalarının %88 oranında sınırlı semptom ve belirtiler gösterdiği tahmin edilmektedir [59]. Başlangıç semptomu çoğunlukla halsizlik ve şiddetli baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme-titretilme ile yükselen ateş, baş dönmesi, ense sertliği, boğaz ağrısı, gözlerde ağrı ve fotofobi, kas-eklem ve sırt ağrıları ortaya çıkarak grip benzeri bir tablo oluşturabilir [1, 5, 60]. Semptomların ortaya çıkmasında alınan viral yük, konak immün sistemi ve kene virüsüne maruziyet şekli önemlidir (103).

Ortalama kuluçka süresi 2 ila 7 gün arasındadır. Literatürde daha uzun süren inkübasyon süreleri bildirilmiştir. Türkiye'de kene teması sonrası ortaya çıkan KKKA'lı 312 hastadan oluşan bir serinin 12 hastasında (%3,8) genel olarak kabul

edilen maksimum kuluçka süresi olan 12 günden daha uzun kuluçka süresi olduğu görülmüştür (En uzun: 53 gün) [61]. KKKA'nın klinik ve laboratuvar seyri şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 8. KKKA klinik ve laboratuvar seyri (5).

7. 1. İnkübasyon (kuluçka) Dönemi:

Kene ısırığı sonrasındaki 3-7 günlük dönemdir, ancak 9 güne kadar uzadığı bildirilmiştir. İnkübasyon dönemi, viral yük sayısı ve bulaş şekline göre değişim gösterebilir. Bu süre enfekte kan ve vücut sıvılarıyla direkt temas sonrası ortalama 5-6 gündür, en fazla ise 13 gün olabilmektedir [5,62].

7. 2. Prehemorajik Dönem

Yüksek ateş (39-41 °C), kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi belirtiler ile seyreden dönemdir. İlk günlerde yüzde ve göğüste peteşiler, göğüste kızarıklıklar dikkat çeker. Ateşli dönem ortalama olarak 3-5 (1-7) gün kadar sürer (5).

7. 3. Hemorajik Dönem

Kısa olmakla birlikte genellikle 2-3 gün sürer. Ateşli hastada, vücut sıcaklığının yüksekliği ile kanamanın başlangıcı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (5). Kanama bulguları peteşiden, geniş hematomlara kadar değişkenlik gösterebilir [25]. Karaciğer ve dalak büyüklüğü hastaların yaklaşık üçte birinde izlenir [12, 13, 63].

7. 4. Konvelesan dönem

Yaşayan hastalarda hastalık başlangıcından yaklaşık 10-20 gün sonraki dönemdir. Hastalarda taşikardi, plörezi, saç dökülmesi, ağız kuruluğu, görmede azalma, hafıza kaybı gibi birçok multisistem tutulumu görülebilmektedir [19]. Bir vakada hepatorenal yetmezlik durumu gösterilmiştir [55].

8.TEŞHİS

Hastalığın erken tanınması, hastalığın prognozu ve nosokomial enfeksiyonların önlenmesi açısından önemlidir. Klinik semptomlar ve hasta anamnezi, endemik bölgelere seyahat, kene ısırması, hayvan ve hastaların kan veya dokularına maruz kalma öyküsü, risk grupları (veterinerler, çiftlik çalışanları, sağlıkçılar gibi) KKKA ön tanısında önemli belirleyicilerdir. Ayırıcı tanıda Riketsiyoz (kene kaynaklı tifüs ve Afrika Kene Isırığı Ateşi), Leptospiroz (bataklık ateşi-pirinç tarlası hastalığı) ve Borreliosis (tekrarlayan ateş), meningokok enfeksiyonları, Hantavirüs Hemorajik Ateşi, sıtma, Sarıhumma, Dang Humması gibi diğer hemorajik ateş enfeksiyonları da akılda tutulmalıdır [9]. Tanı için virüs izolasyonu, serlojik ve moleküler yöntemler kullanılabilir

Virüs izolasyonu için KKKA virüsü içeren aktif örneklerin öncelikle biyogüvenlik seviye laboratuvarlarında (BSL-4) kültür ve izolasyonu yapılmalıdır. İnaktif örnekler elde edildikten sonra BSL-3 biyogüvenlik önlemleri kullanılarak işlenebilir [43]. Hücre kültüründe izolasyon daha basit olup daha hızlı sonuç alınmasını sağlar ancak duyarlılık oranı düşüktür. Virüs tespiti için yüksek konsantrasyonlar gerekmektedir. Bununla birlikte KKKA virüsü, maksimum virüs verimi ile LLC-MK2, Vero, BHK-21 ve SW-13 hücreleri dahil olmak üzere çeşitli

duyarlı hücre dizilerinde, kan ve organ sıvılarında 4-7 günlük inkübasyon sonrası izole edilebilir [66].

Klinik ve laboratuvar olarak KKKA düşünülen hastalarda, kan ve doku örneklerinden elde edilen virüs antijeni ve virüse yönelik oluşan antikorların serolojik olarak gösterilmesi tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (ELISA veya EIA). KKKA'ya karşı oluşan antikorlar serolojik yöntemlerden en hızlısı olarak kabul gören Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testi ile saptanabilmektedir. IgM antikorları hastalığın 6-7. gününden itibaren, IgG antikorları ise hastalığın 7-10. gününden itibaren serumda saptanabilir [5]. Bu nedenle bir akut faz enfeksiyonunun ilk serum örneğinde IgM, ardından aynı anda IgM ve IgG'nin olması veya iki ardışık serum numunesi arasında antikor titresinde dört kat artışın olması serokonversiyon saptanmasında kullanılabilir [28]. Serolojik testlerin özgüllüğü mükemmeldir, bildirilen yalancı pozitiflikler veya diğer virüslerle çapraz reaksiyonlar genellikle yoktur. Bununla birlikte, IgM saptanmasındaki duyarlılık %87,8 ila %100 arasında değişmektedir [64, 65].

Moleküler biyolojik testler hızlı ve kesin tanı için önemli bir tercih haline gelmiştir. Tanımlı tüm viral suşlarda ortak zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemleri tanımlanmıştır [67]. KKKA, Ebola, Marburg Virüs gibi enfektif durumlarda Drosten'in geliştirmiş olduğu kantitatif PCR yöntemi kullanılabilir. Bu test Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu(RT -PCR) yöntemidir ve bu yöntem ile akut enfeksiyonların hızlı ve doğru bir şekilde teşhisi amaçlanmıştır [68]. Ana tanıdaki zorluklar PCR tetkikinin pencere döneminde kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Semptomatik dönemde tetkikleri hızlı bir şekilde yapılamayan hastalarda PCR tetkikleri negatif çıkabilir ve hastalarda moleküler tetkiklere başvurmak gerekebilir. Moleküler tetkiklerdeki ana sorun da IgM değerinin aylarca yüksek kalabilmesinden dolayıdır. Bu nedenle seropozitiflik değerleri coğrafi bölge ile ilişkilidir. Böyle durumlarda KKKA ile aynı semptomları verebilen, klinik olarak karışabilen Riketsiyal hastalıklar, Q ateşi, Leptospirozis, sıtma, bakteriyel sepsis, viral hepatit ve enfektif endokardit gibi tabloların yanında diğer hemorajik ateşler de akılda tutulmalıdır ve tanıda buna göre karar verilmelidir [5, 30].

9.TEDAVİ

Birçok ülkede görülmeye başlanan, yüksek ölüm oranları ile seyreden ve halk sağlığı için aciliyet gösterebilecek önemli bir hastalık olan KKKA hastalığı için henüz geliştirilmiş spesifik bir tedavi yoktur. Bu yüzden KKKA için acilen antiviral tedavilerin geliştirilmeye çalışılması oldukça önemlidir. Halihazırda etkinliği kanıtlanmış birincil tedavi şekli destekleyici tedavilerdir. Geniş spektrumda etkinliğe sahip olan ribavirin tedavisinin etkinliği hala belirsizliğini korumaktadır [69]. Çeşitli vaka raporlarında denenen steroid, nekahat serumu ve spesifik immünglobulin gibi terapötik amaçlı kullanılan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için yeterli kanıt ve veri yoktur [70]. Hastalar sıkı takip edilmeli, sıvı ihtiyaçları karşılanmalı, kanama takibi yapılmalı, gerekirse vazopressör ve kardiyotonik ilaçlarla hastalar desteklenmelidir [71, 72].

KKKA'da hematolojik parametreler, başlıca trombosit, PT, aPTT, INR değerleri, hastanın klinik durumuna göre gerekirse birkaç kez kontrol edilmelidir. Trombosit değeri dramatik olarak düştüğünden, hastanın ilk klinik yatışı sırasında kan grubu tespit edilmeli, trombosit süspansiyonları hazırlanmalı ve gerektiğinde uygun şekilde kan ürünü replasmanları yapılmalıdır. aPTT, INR gibi koagülasyon değerleri uzamış olanlarda taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir. Kritik kanaması olan hastalarda tam kan ya da eritrosit süspansiyonları (ES) tedavide kullanılmalıdır [71].

TDP, uygun dozlarda (15-20 ml/kg) ve pulmoner ödeme dikkat edilerek, fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altında olduğu zaman kullanılabilir. TDP yerine, fibrinojen konsantreleri (toplam doz 2-3 gr) veya kriyopresipitatlar (1 Ü/10 kg) verilebilirse de TDP, DIC'te eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini içerdiğinden dolayı teorik olarak daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) DIC'li hastalarda, özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda kullanılabilir [73].

9.1.Antiviral Stratejiler

9.1.A. Nükleotid Analogları

Viral RNA polimerazı hedefleyen ilaç sınıfı olmakla birlikte, hem invitro hem de invivo olarak birçok farklı viral etkene karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite

gösterir. Bunların birçoğu halen terapötik kullanım için geliştirilmesi düşünülen ilaç adaylarıdır [74, 75].

9.1.A.1 Ribavirin

Pürin nükleozid analogu olan ribavirin halen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen tek antiviral ilaçtır. 1989 yılında Watts ve ark. Afrika yeşil maymun böbrek hücre dizisinden elde ettikleri verilerle ribavirinin KKKA'ya karşı etkinliğini kanıtlamıştır. İlaç, etkinliğini farklı KKKA virüslerinin replikasyonunu azaltmasıyla göstermiştir [76]. Hayvan deneylerinde elde edilen çeşitli verilerde ribavirinin, enfekte farelerde virüs replikasyonunu bir miktar azalttığı, viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini önleyebildiğini gösterilmiş [77]. Klinisyenler ve araştırmacılar arasında ribavirinin faydasına dair tartışmalar devam etmektedir [69, 78]. Sistematik çalışmalar ve metaanalizler eşliğinde, ribavirin tedavisinin KKKA hastaları için yetersiz olduğu ve ilacın kullanılsa bile klinik yarar için hastalık başlangıcından sonraki ilk 48 saat içerisinde alınması gerektiği öne sürülmüştür [73, 79].

Ribavirin tedavisi erken viremi döneminde verilebilirse virüs replikasyonunu azaltarak organ hasarını azaltabilir. Ancak özellikle hastalığın beşinci gününden sonra sağlık birimlerine başvuruların olduğu göz önüne alındığında, geçen zaman zarfında endotel hasarı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan organ hasarı zaten gelişmiş olduğundan ribavirin tedavisinin verilmesinin tedaviye katkısı olmayabilir. Ancak yine de bu ilacın tedavide tek başına yeterli etkinliğinin olmaması, ilacın kullanılmayacağı anlamına gelmemelidir ve klinik olarak kötü prognoz gösteren hastalar ribavirin tedavisinden mahrum bırakılmamalıdır [4]. KKKA ile enfekte gebelerde fetüsün tahliyesi gerekebilir ve ribavirin kullanımı gebelerde kontrendikedir; ancak gebe bir KKKA hastasında ribavirin kullanılmış, anne ölümü olmamış ve bebek sağlıklı bir şekilde dünyaya gelmiştir (124, 125).

9.1.A.2. 2'-Deoksi-2'-Florositidin (2'dFC)

Bunyavirüs ailesine karşı etkili olan geniş spektrumlu antiviral ilaçtır. Welch ve ark. tarafından geliştirilen bu ilacın inhibisyon aktivitesinin favipiravir ve ribavirine göre daha üstün olduğu belirtilmiştir. 2'-deoksi-2'-florositidin (2'-floro-2'-

deoksisitidin, 2'-dFC olarak da bilinir) isimli ilacın ribavirinle birlikte kullanıldığında oluşturduğu sinerjistik etki ve sitotoksitenin olmaması dikkat çekmiştir [80]. Bir başka çalışmada bu molekülün Rift Valley Ateşi Virüsü (RVFV) ve Trombositopeni Sendromu Virüsü'ne karşı etkili olması, molekülün Bunyavirüs ailesindeki bazı virüslere karşı etkili olabileceğini ortaya koymuştur [81]. Tüm bu çalışmalarla birlikte molekülün KKKA'ya bağlı hayvan modellerinde nasıl performans gösterdiği belirsizliğini korumaktadır [82].

9.1.A.3 Favipiravir

İnfluenza virüs enfeksiyonu için Japonya'da kullanılan lisanslı bir ilaçtır. Hantavirüs ve RVFV dahil olmak üzere, diğer patojenik RNA virüslerine karşı umut vaat etmesi ile gündeme gelmiştir [75, 83, 84]. Bir grup fare üzerinde yapılan çalışmada favipiravirin çeşitli dokularda viral replikasyonu azaltarak mortalitenin azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir [85, 86].

Oestereich ve ark. favipiravir tedavisinin, hastalığın ileri döneminde başlansa dahi, viral replikasyonun inhibe edilmesinde, ciddi ve ölümcül bir tablo oluşumunun önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca favipiravir ve ribavirin tedavisinin kombine kullanımlarında sinerjistik etki gösterdikleri ve yan etkilerinin beklenenden daha düşük olduğu gösterilmiştir [86]. Havman ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, favipiravir tedavisinin KKKA enfeksiyonunun 6. gününden sonra başlansa dahi klinik faydasının olduğu gösterilmiştir [85]. Genel olarak belirtilen bu çalışmalar favipiravir tedavisinin ilerleyen zamanlarda KKKA tedavisi için bir umut kaynağı olabileceğini göstermiştir [82].

9.1.B İnterferon (IFN)

Doğumdan itibaren var olan bir savunma sistemi yanıtıdır. Memelilerde viral enfeksiyonlar için kodlanmış ilk savunma mekanizmalarından biridir [87, 88].

Önceki çalışmalar KKKA enfeksiyonu sırasında özellikle IFN- α ve IFN- β olmak üzere tip I interferonların önemli ölçüde salgılandığını ve ardından interferon ile uyarılan genlerin yukarı yönde regüle olduğunu göstermektedir [67, 89]. Andersson ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, IFN- α ile yapılan ön tedavilerin, büyük olasılıkla İnsan Myxovirus Direnç Proteini-1 gibi interferon indükleyici genlerin indüklenmesi nedeniyle KKKA'ya karşı antiviral etki sağlayabileceği gösterilmiştir [90, 91]. Hastalara ve temaslılara 1985'te Güney Afrika'da insan IFN- α uygulanmış, ancak görülen ciddi yan etkiler nedeniyle bu tedavi kesilmiştir [92].

9.1.C Nekahat Dönemi Antikoru

KKKA hastalığında fareler ile yapılan çalışmalarda immünoterapinin faydası gösterilmiştir. Farelerde yapılan bazı aşı çalışmaları, antikorların KKKA enfeksiyonunu önlemede önemli bir rol oynadığını göstermiştir [93, 94]. Donörlerin plazma havuzundan elde edilen spesifik insan immünoglobulini (KKKA-Venin), Bulgaristan'da yedi KKKA hastasında test edilmiş ve iyi terapötik sonuçlar elde edilmiştir [95]. KKKA geçirmiş ve iyileşmiş bireylerden konvalesan plazma elde edilerek tedavi başlanan immünoterapi 7 hastada faydalı bulunmuştur (95). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hiperimmünglobulin tedavisinin mortaliteyi engellemede anlamlı bir katkısının olmadığı tespit edilmiştir (123). Bununla birlikte nekahat dönemi immünglobulini tedavisi, randomize yapılan büyük klinik çalışmalarla desteklenmemiş ve KKKA maruziyeti sonrası immünglobulinin profilaksi ve tedavisinin etkinliği kanıtlanamamıştır [96]. Kişilerin kan grubu farklılıkları ve nekahat dönemindeki süreler dikkate alındığında, mevcut serum ve immünglobülinlerin acil durumlar dışında kullanılmamasının daha uygun olacağı bildirilmiştir [82].

9.1.D İmmünomodülatörler

KKKA enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan aşırı aktif immün yanıtın varlığı çeşitli immünomodülatörlerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bu amaçla kortikosteroid, TNF-a, ibuprofen ve nitrik oksit inhibitörleri kullanılmış olsa da etkinlikleri kanıtlanamamıştır (116).

9.1.E Sekonder Bakteriyel Enfeksiyonlar

Kesin tanı konulana kadar yaşanan endemik bölgeye göre endemik bazı hastalıklara karşı antibiyotik kullanılabilir. Doksisiklin bu ilaçların başında akla gelmesi gereken ilk antibiyotiklerden biridir (116).

9.2.F Ağrı Kontrolü

Asetaminofen ve opioid grubu ilaçlar ilk etapta tercih edilmeli, subkutan ve intramusküler enjeksiyondan hematoma oluşumundan dolayı kaçınılmalı, non-steroid ilaçlar ve salisilatlar kullanılmamalıdır (116).



10. MATERİYAL VE METOD

Çalışma yeri ve dizaynı

Çalışmamız retrospektif vaka kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde, Ocak 2018 – Haziran 2021 tarihleri arasında KKKA tanısı ile takip edilen olgular dahil edildi.

Dahil edilme ve dışlama kriterleri

Çalışmaya KKKA tanısı kesinleşmiş, kliniğe yatırılarak takip edilen, 18 yaş üstü olgular dahil edildi. KKKA öntanısı olup laboratuvar teyidi olmayan, 18 yaş altı olgular ile yatışı kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada kullanılan tanımlamalar

“KKKA için klinik tanımlama”

Aşağıdaki 4 klinik kriterden en az ikisinin olması olarak tanımlandı.

1. Aşağıda belirtilen şikayetlerden en az ikisinin bulunması
 - Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - Halsizlik
 - Baş Ağrısı
 - Yaygın Vücut Ağrısı
 - Eklem Ağrısı
 - İshal
2. Cilt ve mukazaya ait kanama bulguları
3. Başka bir nedenle açıklanamayan trombositopeni ve |veya lökopeni
4. Başka bir nedenle açıklanamayan ALT ve AST yüksekliği

“Epidemiyolojik kriterler”

Hastalığın başlamasından önceki iki hafta içinde aşağıda belirtilen 4 kriterden birinin olması olarak tanımlandı

1. Keneye temas veya kene tutunma öyküsü
2. Hayvan kanı, dokusu ve sekresyonlarıyla temas öyküsü

3. Kırsal kesimde yaşama veya kırsal alana seyahat öyküsü
4. Kesin tanı almış vaka ile yakın temas öyküsü

“Laboratuvar Kriterleri” aşağıda belirtilen testlerden birinde pozitiflik olarak belirlendi.

1. Virüse özgül IgM antikoru pozitifliğinin saptanması
2. Viral nükleik asidin saptanması

Olası Vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve epidemiyolojik kriterlerden en az birini sağlayan vaka olarak tanımlandı. Bu olgulardan HSGM Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı’na kan numunesi gönderilerek RT-PCR yöntemi ile viral genom ve/veya ELISA yöntemi ile IgM antikoru araştırıldı.

Kesin Vaka: Bu testlerden en az birinde pozitiflik saptanması durumunda olgular “kesin KKKA olgusu” olarak kabul edildi.

Çalışmada lökopeni; lökosit sayısının $4.000/\text{mm}^3$ ’in altında olması, trombositopeni; trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ ’in altında olması olarak tanımlandı. AST ve ALT değerlerinin kadında 35 U/L, erkekte 50 U/L’nin üstünde olması yüksek AST, ALT; CK değerinin 192 U/L’nin üstünde olması yüksek CK; LDH değerinin 214 U/L’nin üstünde olması yüksek LDH; aPTT değerinin 36/sn’nin üstünde olması uzamış aPTT olarak tanımlandı. INR değeri 1.3 üstü, D-dimer 0.5 mikrogram/ml üstü, CRP 0.5 mg /L üstü, ferritin 150 ng/l üstü, IL-6 7 pg/ml üstü ve procalcitonin 0.05 ng/ml üstü değerler eşik değer üstü değerler, fibrinojen 200 mg /dl altı ve D vitamini 30 ng/ml altı değerler eşik altı laboratuvar değerleri olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma dizaynı

Hasta takip formları oluşturuldu. Formlara hastaların demografik, epidemiyolojik verileri ile fizik muayene ve laboratuvar bulguları, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları kaydedildi. Hastaların tanımlayıcı bulguları incelendi. Yoğun bakıma yatış ve mortalite üzerine etkili faktörler incelendi. Tanımlayıcı bilgiler girildikten sonra mortal seyreden hastalar ile şifa ile taburcu olan hastalar şeklinde iki grup oluşturularak mortaliteye etkili faktörler belirlendi. Sonraki bölümde yoğun bakıma yatan hastalar ile yatmayan hastalar şeklinde iki grup oluşturuldu. İki grup incelenerek yoğun bakıma yatışı etkileyen faktörler incelendi. Son olarak hastane yatış süresi

üzerine etkili faktörler incelendi. Hasta verilerine hasta dosyalarından ve HSGM kayıtlarından ulaşıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel hesaplanmasında Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) incelendi. Kategorik değişkenler için hasta sayıları ve frekans tabloları kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama $\pm$ standart sapma (standard deviation, SD) olarak ifade edildi. Normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlere ait veriler ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Normal dağılım sergileyen iki bağımsız grup arasında ortalamaların karşılaştırılması için Student T testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinin ortalama karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen verilerde ROC analizi ile cut-off değer belirlendi. ROC analizi için Turcosa Analitik Bulut Yazılımı (Turcosa Ltd., Co., Turkey) programı kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi.

Etik kurul onayı

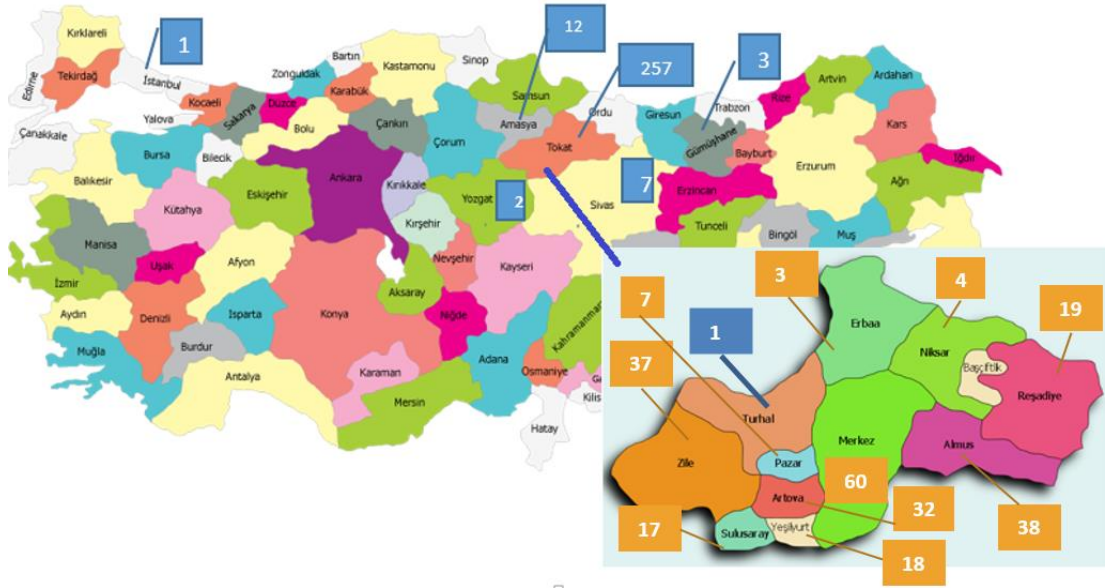
Araştırma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.03.2022 tarihli ve 22-KAEK-071 onay numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

11. BULGULAR

11. 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri, tedavi ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Çalışmamızda; Ocak 2018 ile Haziran 2021 tarihleri arasında KKKA ön tanısıyla kliniğimize yatırılan hastalardan, KKKA PCR ve/veya ELISA pozitifliği saptanan hastalar retrospektif olarak incelendi. İncelemeye alınan hastaların klinik, demografik özellikleri, kan tetkikleri ve hastane yatış süreleri incelendi. Elde edilen veriler ışığında, incelenen parametreler ile hastaların yoğun bakım ihtiyaçları, yatış süreleri, prognozları ve yaşam-ölüm riski arasındaki ilişkileri incelenerek karşılaştırmalar yapıldı. Çalışmamıza toplamda 81'i kadın, 200'ü erkek olmak üzere 281 hasta dahil edildi.

Olguların il ve ilçelere göre dağılımı şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 9. Hastaların yaşadıkları il ve ilçelere göre dağılımı

Çalışmaya dahil olan hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan hastaların 81’i kadın (%28,8) ve 200’ü erkek (%71,2) idi. Yaş ortalaması 48.27 ± 17 idi (min: 18, max: 87). Hastaların 65’inde (%23,1) kene ile temas bilgisi yokken, 216 hastanın (%77,1) kene ile teması mevcuttu. Bu hastaların ilk yatış şikayetleri sıklık sırasına göre; ateş (n=222, %79), halsizlik (n=215, %76,5), iştahsızlık (n=163, %58,1), bulantı (n=126, %44,9), kas-eklem ağrıları (n=97, %34,6), baş ağrısı (n=86, %30,7), kusma (n=79, %28,2), ishal (n=35, %12,5) idi. Otuz bir (%11) hastada kanama görülmüştü. Kanama 10 hastada (%3,6) epistaksis, 8 hastada (%2,8) ise gastrointestinal sistem (GİS) kanaması şeklindeydi. İki hastada (%0,7) ise hem GİS kanaması hem de epistaksis saptandı. Hastaların 93’ünde (%33,1) diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, guatr, kronik hepatit B, romatoid artrit (RA), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik hastalık olduğu tespit edildi. Hipertansiyon 69 (%24,6) ve diyabetes mellitus 27 (%9,6) hastada sistemik hastalıklar içerisinde ön plandaydı.

Antiviral ajan olarak ribavirin tedavisi 280 hastaya (%99,6) verildi. Kan ürünü replasman tedavisi olarak hastaların 103’üne (%36,7) aferez ile elde edilmiş trombosit, 83’üne (%29,3) TDP, 15’ine (%5,3) ES verildi. Vazopressör tedavisi 12 hastada (%4,3) kullanıldı. Yedi hasta (%2,5) vefat ederken 274 hasta (%97,5) şifa ile taburcu edildi. Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 16 (%5,7) idi.

Yatan hastaların kan kültürleri incelendiğinde bir hastada (%0,4) *Bacillus spp.*, iki hastada (%0,8) metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve bir hastada (%0,4) *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi gerçekleşti. MSSA ve *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi hastane enfeksiyonu, *Bacillus spp.* üremesi ise primer koenfeksiyon olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo1. Hastaların demografik ve klinik bulguları

Değişkenler	n	%
Demografik veriler		
Cinsiyet		
-kadın	81	28,8
-erkek	200	71,2
Yaş (ort, SD)	48	17
Komorbid hastalık	93	33,1
-HT	69	24,6
-DM	27	9,6
-HL	13	4,6
-KAH	20	7,1
-KOA	8	2,8
-Kronik kc hast.	3	1
-Guatr	3	1
-Romatolojik hast.	2	0,7
Klinik bulgular		
Kene ısırma öyküsü	216	76,9
Keneyi kendi çıkarma öyküsü	194	89,9
Semptomlar		
-Ateş	222	79
-Kas eklem ağrısı	97	34,6
-Baş ağrısı	86	30,7
-İştahsızlık	163	58,1
-Halsizlik	215	76,5
-Bulantı	126	44,9
-Kusma	79	28,2
-İshal	35	12,5
-Kanama	31	11
-*Epistaksis	10	3,6
-*Hematemez-melena	8	2,8
-*Diş eti kanaması	5	1,8
-*Hematüri	4	1,4
-*Vajinal kanama	4	1,4

11. 2. Mortalite ile ilişkili faktörler

Kusma, ishal, kas-eklem ağrısı, bulantı ve iştahsızlık semptomları mortalite ile ilişkili faktörlerdi (sırası ile ($p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,003$; $p=0,023$). Cinsiyet, keneyi kimin çıkardığı, ateş, baş ağrısı, kanama durumu, hastaya ait risk faktörleri ve ribavirin kullanımı gibi diğer nitel değişkenlerin mortalite ve şifa üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı. Çalışmamızda ölen hastalarımızdan birinde GİS, diğerinde ise hem burun, hem de GİS kanaması mevcuttu.

Ölüm gerçekleşen hastalarda aferez, ES ve TDP ihtiyacının şifa ile taburcu olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 2).

Ölen ve şifa ile taburcu olan hastalardaki laboratuvar parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. WBC, PLT, AST, ALT, CK, LDH, CRP, prokalsitonin, ferritin, INR, aPTT, fibrinojen, D-Dimer, D vitamini tetkiklerinin ilk başvuru anındaki sonuçları kaydedildi. Ayrıca AST, ALT, CK, LDH, CRP, prokalsitonin, ferritin, INR, aPTT ve D-Dimer tetkiklerinin takipteki en yüksek değerleri ile WBC, PLT, fibrinojen, D-Dimer ve D vitamini tetkiklerinin en düşük değerleri kaydedildi. Tablo 3'te ölen ve şifa ile taburcu olan hastalardaki bu laboratuvar parametreleri açısından fark olup olmadığı gösterildi. İki grup arasında WBC, PLT, AST, LDH, CRP, ferritin, INR, aPTT, fibrinojen D-dimer ve D vitamini düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). İstatistiksel açıdan anlamlı olan bulgular için ROC analizi yapıldı.

ROC analizi sonuçlarına göre;

Takipte PLT değerinin $\leq 26.000/\text{mm}^3$ saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %67,8'tir. Testin belirtilen eşik değer olan $\leq 26.000/\text{mm}^3$ olduğu durumda, mortalite olasılığı %73,7 iken $>26.000/\text{mm}^3$ olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %100'dür.

Takipte AST değerinin ≥ 342 U/L saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %85,7, özgüllüğü ise %68,9'dur. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 342 U/L olduğu durumda, mortalite olasılığı %65,9 iken <342 U/L olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99,4'tür.

Takipte LDH değerinin ≥ 1019 U/L saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %66,6, özgüllüğü ise %89,5'tir. Testin belirtilen eşik

değer olan ≥ 1019 U/L olduğu durumda, mortalite olasılığı %14,3 iken < 1019 U/L olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99'dur.

İlk başvurudaki CRP değerinin ≥ 40 mg/l saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %85,7, özgüllüğü ise %83,5'tir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 40 mg/l olduğu durumda, mortalite olasılığı %11,7 iken < 40 mg/l olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99,5'tir.

Takipte CRP değerinin ≥ 40 mg/l saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %83,5'tir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 40 mg/l olduğu durumda, mortalite olasılığı %10,1 iken, < 40 mg/l olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %100'dür.

İlk başvurudaki ferritin değerinin ≥ 20.000 ng/ml saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %57,1, özgüllüğü ise %89,8'dir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 20.000 ng/ml olduğu durumda, mortalite olasılığı %13,3 iken < 20.000 ng/ml olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %98,7'dir.

İlk başvurudaki aPTT değerinin ≥ 38 sn saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %85,7, özgüllüğü ise %4,9'dur. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 38 sn olduğu durumda, mortalite olasılığı %10,3 iken, < 38 sn olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99,3'tür.

Takipte aPTT değerinin ≥ 59 sn saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %85,7, özgüllüğü ise %85'tir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 59 sn olduğu durumda, mortalite olasılığı %12,7 iken, < 59 sn olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99,5'tir.

Yatışta D-dimer testinin $\geq 5,59$ ng/ml saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %72,5'tir. Testin belirtilen eşik değer olan $\geq 5,59$ ng/ml olduğu durumda, mortalite olasılığı %10,3 iken, $< 5,59$ ng/ml olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %100'dür.

Yatışta D-vitami değerinin $\leq 8,81$ U saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %94,2'dir. Testin belirtilen eşik değer olan $\leq 8,81$ U olduğu durumda, mortalite olasılığı %50 iken, $> 8,81$ U olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %100'dür.

Yatışta INR değerinin $\geq 1,2$ saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %85,7, özgüllüğü ise %58,7'dir. Testin belirtilen eşik değer olan

$\geq 1,2$ olduğu durumda, mortalite olasılığı %5 iken $< 1,2$ olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99,3'tür.

Takipte INR değerinin $\geq 1,6$ saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %85,7, özgülülüğu ise %80,6'dır. Testin belirtilen eşik değer olan $\geq 1,6$ olduğu durumda, mortalite olasılığı %10,1 iken , $< 1,6$ olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %99,5'tir.

Takipte fibrinojen değerinin ≤ 113 mg/dl saptanmasının hastanın mortalitesini öngörme açısından duyarlılığı %57,1, özgülülüğu ise %90,1'dir. Testin belirtilen eşik değer olan ≤ 113 mg/dl olduğu durumda, mortalite olasılığı %13,3 iken, > 113 ng/dl olduğu durumda, sağkalım olasılığı ise %98,7'dir (Tablo 4).



Tablo 2. Mortalite üzerine etkili faktörler-1

	Sonuç		x ²	p
	Şifa ile taburcu	Ölüm		
	n(%)	n(%)		
Cinsiyet				
-Kadın	80(29,2)	1(14,3)	0,740	0,390
-Erkek	194(70,8)	6(85,7)		
Kene ısırma öyküsü	210(76,4)	6(85,7)	0,299	0,584
Keneyi kendi çıkarması	187(89)	6(100)	0,728	0,394
Komorbid hastalık varlığı	91(33,2)	2(28,6)	0,066	0,797
HT	67(24,5)	2(28,6)	0,063	0,803
DM	26(9,5)	1(14,3)	0,181	0,671
Semptomlar				
Ateş	215(78,5)	6(85,7)	0,199	0,656
Kas-eklem ağrısı	91(33,3)	6(85,7)	8,271	0,004
Baş ağrısı	82(30)	4(57,1)	2,356	0,125
İştahsızlık	156(57)	7(100)	5,153	0,023
Halsizlik	207(75,5)	7(100)	2,214	0,137
Bulantı	119(43,6)	7(100)	8,775	0,003
Kusma	73(26,7)	6(85,7)	11,720	0,001
İshal	31(11,4)	4(57,1)	13,082	<0,001
Kanama	29(10,6)	2(28,6)	2,376	0,123
Tedaviler				
Ribavirin	273(99,6)	7(100)	0,026	0,873
Vazopressör	5(1,8)	7(100)	160,925	<0,001
Hemodiyaliz	0(0)	3(42,9)	118,899	<0,001
Afarez replasmanı	96(35)	7(100)	12,406	<0,001
TDP replasmanı	76(27,7)	7(100)	17,125	<0,001
ES replasmanı	12(4,4)	3(42,9)	19,999	<0,001
YBÜ İhtiyacı	9(3,3)	7(100)	118,899	<0,001

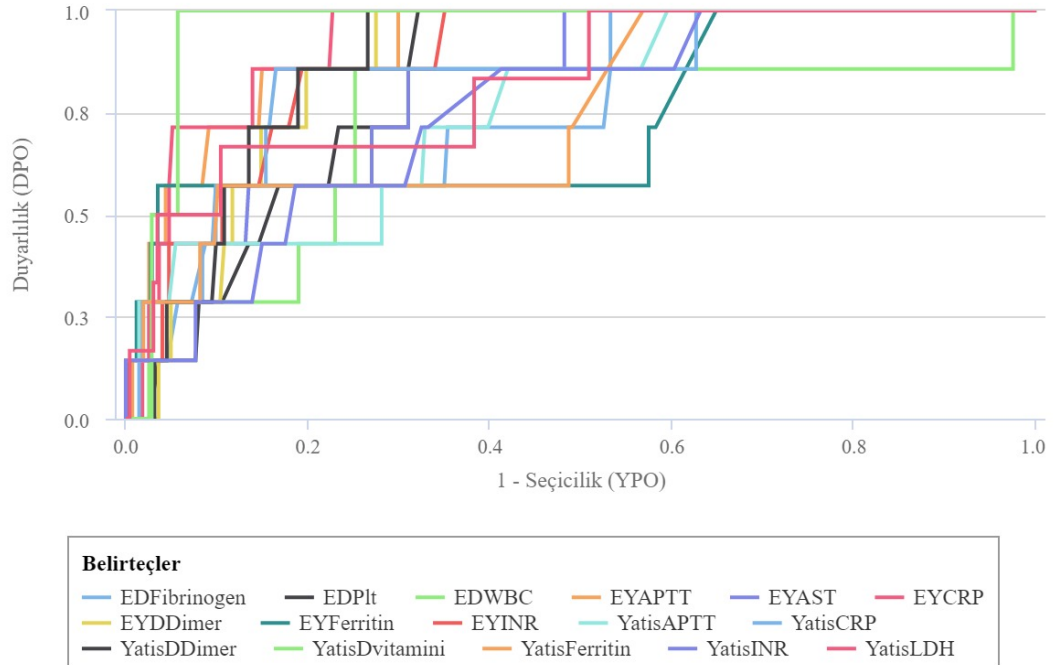
Tablo 3. Mortalite üzerine etkili faktörler-2

Değişkenler	Sonuç				z	p
	Şifa ile taburcu		Ölüm			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Yaş	48,03±16,82	49,5[35-61]	61,14±19,17	59[53-80]	1,854	0,064
Yatış ALT	87,74±114,63	48,5[24-100]	219,21±415,83	62[26-113]	0,836	0,403
EY ALT	175,29±172,24	125,5[67-207]	1224,29±1211,94	1200[64-2675]	1,922	0,055
Yatış AST	178,77±273,26	90[39-202]	413,86±623,31	238[48-331]	1,399	0,162
EY AST	354,49±561,36	207[86-393]	3341,43±6667,06	617[342-2000]	2,904	0,004
Yatış D-Dimer	6,36±14,39	1,9[0,82-6]	15,5±11,1	10,7[8,48-24,85]	3,381	0,001
EY D-Dimer	9,36±45,01	2,17[0,96-6,64]	15,54±11,08	10,7[8,72-24,85]	3,306	0,001
Yatış LDH	530,39±439,99	401[271-643]	1248,5±902,99	1171,5[489-1373]	2,696	0,007
Yatış CK	587,78±1208,14	252[125-492]	1642±2440,36	749[550-807]	1,733	0,083
Yatış CRP	22,63±27,13	13[4,57-30,5]	59,35±37,26	53[40-97,88]	3,024	0,002
EY CRP	29,82±39,86	17[5-38]	105,86±51,64	98[57-148]	3,819	0,000
Yatış WBC	3216,17±2309,08	2565[1800-3720]	5220±4063,41	3760[2610-8240]	1,646	0,100
ED WBC	2401,97±3226,56	1810[1400-2350]	3031,43±1770,27	2450[2340-4450]	1,983	0,047
Yatış PLT	91664,6±63774,19	81000[41800-123000]	56285,71±45286,92	30000[20000-98000]	1,724	0,085
ED PLT	54589,05±44028,25	40000[22000-78000]	18000±6298,15	17000[13000-25000]	2,916	0,004
Yatış Ferritin	7137,89±13401,8	2000[645-6025]	26866,29±31019,68	20000[2000-54909]	2,263	0,024
EY Ferritin	9401,81±15720,14	2706,5[979-9100,5]	38473,14±35536,38	53103[2000-72805]	2,085	0,037

Yatış IL-6	33,31±50,5 2	16[9,9-30]	101±130,11	101[9-193]	0,457	0,647
EY IL-6	37,65±62,0 7	17[10,4-35,7]	104,5±125,16	104,5[16-193]	1,089	0,276
Yatış D vitamin	20,2±7,68	21,1[14,3-24,38]	7,91±1,28	7,91[7-8,81]	2,149	0,032
Yatış Prokalsitonin	1,01±4,62	0,24[0,14-0,55]	0,91±0,86	0,6[0,3-1,71]	1,787	0,074
Yatış APTT	39,29±13,9 6	35,9[31-44]	63,97±38,96	42[38-87]	2,372	0,018
EY APTT	48,6±37,75	41[35-51,7]	99,94±51,21	80[59-146]	3,710	0,000
Yatış INR	1,21±0,42	1,14[1-1,28]	2,04±1,89	1,37[1,2-1,7]	2,319	0,020
EY INR	1,37±0,56	1,2[1,05-1,49]	2,66±2,12	1,85[1,6-2,4]	3,395	0,001
Yatış Fibrinojen	218,67±74,53	216,5[176-256,5]	175,71±84,49	200[90-243]	1,317	0,188
ED Fibrinojen	195,9±69,4 8	197[147-233]	133,29±57,24	113[90-200]	2,379	0,017
Yatış Süresi	6,53±2,65	6[5-8]	7,57±4,65	7[3-12]	0,451	0,652

Tablo 4. Mortalite üzerine etkili faktörlerin ROC analizi

Değişken	Cut-off	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	P
ED PLT	≤26.000	0.8227	1	0.6788	0.0737	1	<0.001
EY AST	≥342	0.8214	0.8571	0.6898	0.0659	0.9947	<0.001
Yatış LDH	≥1019	0.8225	0.6667	0.8957	0.1429	0.9904	<0.001
Yatış CRP	≥40	0.8346	0.8571	0.8352	0.1176	0.9956	<0.001
EY CRP	≥40	0.9226	1	0.7729	0.1014	1	<0.001
Yatış Ferritin	≥20.000	0.7507	0.5714	0.8988	0.1333	0.9872	0.009
Yatış APTT	≥38	0.7625	0.8571	0.5803	0.0496	0.9938	0.002
EY APTT	≥59	0.9106	0.8571	0.8504	0.1277	0.9957	<0.001
Yatış INR	≥1,2	0.7563	0.8571	0.5876	0.0504	0.9938	0.002
EY INR	≥1,6	0.8746	0.8571	0.8066	0.1017	0.9955	<0.001
ED Fibrinojen	≤113	0.7634	0.5714	0.9011	0.1333	0.9875	0.003
Yatış D-Dimer	≥5,59	0.8671	1	0.7252	0.1029	1	<0.001
Yatış D vitamin	≤8,81	0.9571	1	0.9429	0,5	1	<0.001



Şekil 10. Mortalite ile ilişkili laboratuvar parametrelerinin ROC analizi grafiği

11. 3. Yoğun bakım ünitesine (ybü) yatış üzerine etkili faktörler

Semptomlar arasında bulantı, kusma ve akut kanama, kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, iştahsızlık ve ishal varlığı ile hastaların yoğun bakım ihtiyacı arasında korelasyon vardı ($p<0,05$). İshal varlığı, hem yoğun bakıma ihtiyacı olan hastalarda hem de mortalite gelişen hastalarda önemli bir prognostik faktördü. Aferez, ES, TDP, vazopressör ve hemodiyaliz ihtiyacı olması ile yoğun bakıma yatış arasında korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Tabloda belirtilen diğer değişkenler ile YBÜ ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

YBÜ ihtiyacı olan ve olmayan hastalardaki laboratuvar değerleri Tablo 5'te değerlendirilmiştir. Yatış ALT, AST, D-ddimer, LDH, CK, CRP, WBC, PLT, ferritin, IL-6, D vitamini, APTT, INR ve fibrinojen değerleri kaydedildi. Ayrıca ALT, AST, D-dimer, CRP, ferritin, IL-6, APTT, INR düzeylerinin en yüksek WBC, PLT, fibrinojen değerlerinin en düşük sonuçları kaydedildi. İki grup arasında PLT, AST, ALT, LDH, CK, CRP, prokalsitonin, IL-6, ferritin, APTT, INR, fibrinojen, D-dimer ve D vitamini düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). İstatistiksel açıdan anlamlı olan bulgular için ROC analizi yapıldı.

ROC analizi sonuçlarına göre;

İlk başvuru anında PLT testinin $\leq 37.000/\text{mm}^3$ saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %68,7, özgüllüğü ise %83'tür. Testin belirtilen eşik değer olan $\leq 37.000/\text{mm}^3$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %19,6 iken, $>37.000 /\text{mm}^3$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,7'dir.

Hastaların takiplerinde PLT testinin $\leq 26.000/\text{mm}^3$ saptanmasının ise yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %70,2'tir. Testin belirtilen eşik değer olan $\leq 26000/\text{mm}^3$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %16,84 iken, $>26000/\text{mm}^3$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %100'dür.

İlk başvuru anında AST testinin ≥ 320 u/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %62,5, özgüllüğü ise %86,8'tir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 320 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %22,2 iken, <320 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,46'dır.

Takipte AST testinin ≥ 342 u/l saptanmasının ise hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %93,75, özgüllüğü ise %71,32'dir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 342 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %16.48 iken, < 342 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %99,47'dir.

Yatışta ALT testinin $\geq 50,5$ u/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %87,5, özgüllüğü ise %53,21'tir. Testin belirtilen eşik değer olan $\geq 50,5$ u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %10.14 iken, $< 50,5$ u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,6'dır.

Takipte ALT testinin ≥ 579 u/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %97,36'dır. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 579 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %53,3 iken, < 579 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97'dir.

Yatış LDH testinin ≥ 1019 u/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış öngörme açısından duyarlılığı %85,71, özgüllüğü ise %92,8'dir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 1019 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %42,86 iken, < 1019 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %99.04'tür.

Yatışta CK testinin ≥ 357 u/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %98,57, özgüllüğü ise %65'tir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 357 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %12,5 iken, < 357 u/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,95'tir.

Yatışta CRP testinin ≥ 39 mg/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %56,25, özgüllüğü ise %82,2'dir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 398 mg/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %16.07 iken, < 39 mg/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %96,9'dur.

Takipte CRP testinin ≥ 35 mg/l saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %87,5, özgüllüğü ise %73,48'tir. Testin belirtilen eşik değer olan ≥ 35 mg/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatış

olasılığı %16,67 iken, <35 mg/l olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,98'dir.

Yatışta prokalsitonin testinin $\geq 0,449$ ng/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %86,67, özgüllüğü ise %74,1'dir. Testin belirtilen eşik değeri olan $\geq 0,449$ ng/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %26,53 iken, <0,449 ng/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,1'dir.

Yatışta IL-6 testinin ≥ 30 pg/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %83,33, özgüllüğü ise %77,57'dir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≥ 30 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %17,24 iken, <30 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,84'tür.

Takipte IL-6 testinin ≥ 89 pg/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %66,67, özgüllüğü ise %93,46'tir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≥ 89 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %36,36 iken, <89 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,04'tür.

Yatışta ferritin testinin ≥ 20000 ng/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %68,75, özgüllüğü ise %92,34'tür. Testin belirtilen eşik değeri olan ≥ 20000 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %36,67 iken, <20000 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,86'dır.

Takipte ferritin testinin ≥ 20000 pg/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %68,75, özgüllüğü ise %88,26'tir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≥ 20000 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %27,5 iken, <20000 pg/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,76'dır.

Yatışta aPTT testinin ≥ 66 sn saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %56,25, özgüllüğü ise %96,6'tir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≥ 66 sn olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %50 iken, <66 sn olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,34'tür.

Takipte aPTT testinin ≥ 59 sn saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %81,25, özgüllüğü ise %87,17'dir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≥ 59 sn olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %27,66 iken, < 59 sn olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,72'dir.

Yatışta INR testinin $\geq 1,33$ saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %56,25, özgüllüğü ise %78,87'tir. Testin belirtilen eşik değeri olan $\geq 1,33$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %13,85 iken, $< 1,33$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %96,76'dır.

Takipte INR testinin $\geq 1,33$ saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %87,5, özgüllüğü ise %63,4'tür. Testin belirtilen eşik değeri olan $\geq 1,33$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %12,61 iken, $< 1,33$ olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %98,82'dir.

Yatışta fibrinojen testinin ≤ 146 mg/dl saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %68,75, özgüllüğü ise %87,45'tir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≤ 146 mg/dl olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %25,58 iken, > 146 mg/dl olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,81'dir.

Takipte fibrinojen testinin ≤ 119 mg/dl saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %68,75, özgüllüğü ise %89,37'dir. Testin belirtilen eşik değeri olan ≤ 119 mg/dl olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %28,95 iken, > 119 mg/dl olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,84'tür.

Yatışta D-dimer testinin $\geq 8,49$ ng/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %73,33, özgüllüğü ise %81,78'dir. Testin belirtilen eşik değeri olan $\geq 8,49$ ng/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %22 iken, $< 8,49$ ng/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,77'dir.

Takipte D-dimer testinin $\geq 8,49$ ng/ml saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %73,33, özgüllüğü ise %80,84'tür. Testin belirtilen eşik değeri olan $\geq 8,49$ ng/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %21,15 iken, $< 8,49$ ng/ml olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %97,74'tür.

Yatış D-vitamini testinin $\leq 8,81$ U saptanmasının hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörme açısından duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %94,29'tir. Testin belirtilen eşik değeri olan $\leq 8,81$ U olduğu durumda, yoğun bakıma yatış olasılığı %50 iken, $> 8,81$ U olduğu durumda, yoğun bakıma yatmama olasılığı ise %100'dür

Tablo 5. YBÜ yatışı üzerine etkili faktörler 1

	YBÜ İhtiyacı		x ²	p
	Evet	Hayır		
	n(%)	n(%)		
Cinsiyet				
-Kadın	78(29,4)	3(18,8)	0,840	0,360
-Erkek	187(70,6)	13(81,3)		
Kene ısırma öyküsü	202(76,5)	14(87,5)	1,032	0,310
Keneyi kendi çıkarması	183(89,7)	12(85,7)	0,221	0,638
Komorbid hastalık varlığı	90(34)	3(18,8)	1,577	0,209
HT	67(25,3)	2(12,5)	1,331	0,249
DM	26(9,8)	1(6,3)	0,220	0,639
Semptomlar				
Ateş	206(78)	15(93,8)	2,241	0,134
Kas-eklem ağrısı	86(32,6)	11(68,8)	8,719	0,003
Baş ağrısı	76(28,8)	10(62,5)	8,057	0,005
İştahsızlık	149(56,4)	14(87,5)	5,983	0,014
Halsizlik	199(75,4)	15(93,8)	2,826	0,093
Bulantı	112(42,4)	14(87,5)	12,384	<0,001
Kusma	68(25,8)	11(68,8)	13,767	<0,001
İshal	29(11)	6(37,5)	9,697	0,002
Kanama	23(8,7)	7(43,8)	19,258	<0,001
Tedaviler				
Ribavirin	264(99,6)	16(100)	0,061	0,806
Vazopressör	1(0,4)	11(68,8)	172,545	<0,001
Hemodiyaliz	0(0)	3(18,8)	50,224	<0,001
Aferez replasmanı	87(32,8)	16(100)	29,320	<0,001
TDP replasmanı	68(25,7)	15(93,8)	33,612	<0,001
ES replasmanı	7(2,6)	8(50)	66,972	<0,001

Tablo 6. YBÜ yatışı üzerine etkili faktörler 2

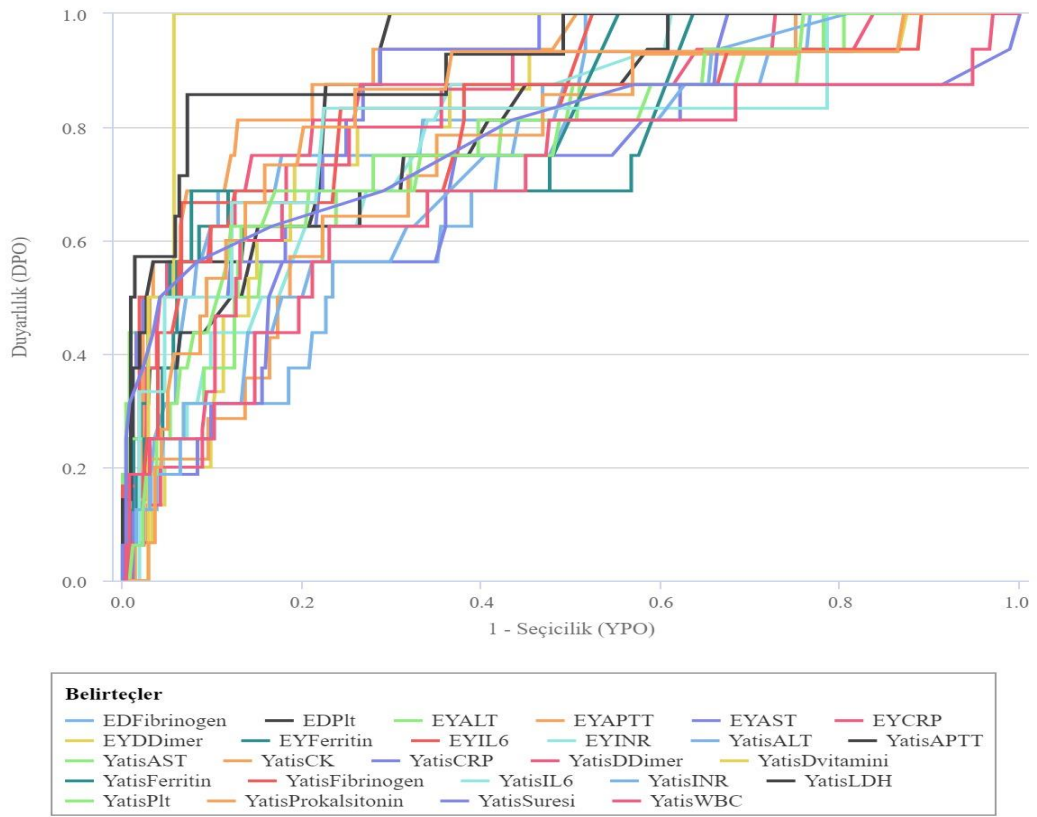
Değişkenler	YBÜ İhtiyacı				z	p
	Hayır		Evet			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Yaş	48,03±16,68	49[35-61]	53,88±21	57[37,5-66,5]	1,220	0,222
Yatış ALT	84,01±110,71	47[24-90]	207,03±291,91	103[56-231,5]	2,864	0,004
EY* ALT	165,96±157,83	119[65-200]	788,62±894,27	431[158-1107]	3,805	<0,001
Yatış AST	161,1±222,18	88[39-197]	574,37±706,34	328[147,5-716]	3,748	<0,001
EY AST	315,86±490,58	199[84,8-380]	2301,06±4401,68	907[391-2344,5]	4,964	<0,001
Yatış D-Dimer	6,05±13,99	1,88[0,82-5,71]	15,03±17,45	9,9[5,59-13,3]	3,927	<0,001
EY D-Dimer	9,17±45,65	2,02[0,95-6]	15,04±17,44	9,9[5,59-13,3]	3,768	<0,001
Yatış LDH	487,03±326,73	388,5[268-614]	1525,71±1023,74	1348,5[1022-1571]	5,219	<0,001
Yatış CK	567,82±1212,39	232[123-464,5]	1278±1605,37	703[357-1414]	3,143	0,002
Yatış CRP	22,31±26,81	12,82[4-30,25]	44,11±37,9	39,5[15,5-55]	2,971	0,003
EY CRP	28,11±37,74	16[5-36,5]	91,28±59,31	91[46-125]	4,671	<0,001
Yatış WBC	3139,02±2172,02	2530[1800-3670]	5370,63±4174,99	3895[2700-6790]	2,566	0,010
ED WBC	2417,85±3276,86	1810[1410-2310]	2414,38±1386,76	2340[1535-2785]	1,205	0,228
Yatış PLT	93572,08±63766,94	83700[42000-126000]	44593,75±37859,93	28500[18750-65500]	3,716	<0,001
ED PLT	55971,32±44099,63	43000[23000-79000]	15687,5±6710,38	16000[9500-22000]	5,007	<0,001
Yatış Ferritin	6284,34±12201,18	2000[577-5715,5]	28999,06±25664,03	26399,5[2045,5-43758,5]	4,183	<0,001
EY Ferritin	8381,21±14274,03	2586[902-8500]	37876,06±29617,02	44750[2045,5-62336]	3,864	<0,001
Yatış IL6	31,02±48,74	16[9,4-28]	96,67±77,95	83,5[30-181]	2,452	0,014
EY IL6	32,36±48,99	16[10-29]	154,17±148,01	135[30-193]	2,952	0,003
Yatış D vitamin	20,2±7,68	21,1[14,3-24,38]	7,91±1,28	7,91[7-8,81]	2,149	0,032
Yatış Prokalsitonin	0,98±4,74	0,23[0,14-0,47]	1,19±0,76	1[0,6-1,71]	4,214	<0,001
Yatış APTT	38,36±12,68	35[30,7-43]	65,51±29,32	67,5[38,9-84,5]	4,333	<0,001
EY APTT	47,5±37,54	41[34,81-50,6]	89,19±40,39	79[59,5-111]	5,415	<0,001
Yatış INR	1,2±0,42	1,12[1-1,27]	1,72±1,28	1,35[1,17-1,71]	3,070	0,002
EY INR	1,36±0,54	1,2[1,01-1,48]	2,18±1,56	1,65[1,39-2,19]	3,969	<0,001

Yatış Fibrinojen	222,32±7 2,75	218[181-257]	141,75±70,43	118[96-198,5]	4,015	<0,001
ED** Fibrinojen	199,02±6 8,16	199[154-236]	118,94±51,16	108,5[89,5-153,5]	4,522	<0,001
Yatış Süresi	6,32±2,36	6[5-8]	10,38±4,73	10,5[7-14,5]	3,654	<0,001

EY*: En yüksek, ED**: En düşük

Tablo 7. YBÜ yatışı üzerine etkili faktörler için ROC analizi

Değişken	Cut-off	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	p
Yatış PLT	≤37.000	0.7767	0.6875	0.8302	0.1964	0.9778	<0.001
ED PLT	≤26.000	0.8728	1	0.7019	0.1684	1	<0.001
Yatış AST	≥320	0.779	0.625	0.8679	0.2222	0.9746	<0.001
EY AST	≥342	0.8696	0.9375	0.7132	0.1648	0.9947	<0.001
Yatış ALT	≥50,5	0.7132	0.875	0.5321	0.1014	0.986	<0.001
EY ALT	≥579	0.7833	0.5	0.9736	0.5333	0.9699	<0.001
Yatış LDH	≥1019	0.916	0.8571	0.9279	0.4286	0.9904	<0.001
Yatış CK	≥357	0.7506	0.7857	0.65	0.125	0.9795	<0.001
Yatış CRP	≥39	0.7211	0.5625	0.822	0.1607	0.9688	<0.001
EY CRP	≥35	0.8477	0.875	0.7348	0.1667	0.9898	<0.001
Yatış Prokalsitonin	≥0.449	0.8317	0.8667	0.741	0.2653	0.981	<0.001
Yatış IL6	≥30	0.7983	0.8333	0.7757	0.1724	0.9884	<0.015
EY IL6	≥89	0.859	0.6667	0.9346	0.3636	0.9804	<0.001
Yatış Ferritin	≥20.000	0.812	0.6875	0.9234	0.3667	0.9786	<0.001
EY Ferritin	≥20.000	0.7882	0.6875	0.8826	0.275	0.9776	<0.001
Yatış APTT	≥66	0.8225	0.5625	0.966	0.5	0.9734	<0.001
EY APTT	≥59	0.9031	0.8125	0.8717	0.2766	0.9872	<0.001
Yatış INR	≥1,33	0.7282	0.5625	0.7887	0.1385	0.9676	<0.002
EY INR	≥1,33	0.7946	0.875	0.634	0.1261	0.9882	<0.001
Yatış Fibrinojen	≤146	0.7993	0.6875	0.8745	0.2558	0.9781	<0.001
ED Fibrinojen	≤119	0.8371	0.6875	0.8937	0.2895	0.9784	<0.001
Yatış D-Dimer	≥8,49	0.8034	0.7333	0.8178	0.22	0.9777	<0.001
EY D-Dimer	≥8,49	0.7911	0.7333	0.8084	0.2115	0.9774	<0.001
Yatış D vitamin	≤8,81	0.9571	1	0.9429	0,5	1	<0.001



Şekil 11. YBÜ yatışı ile ilişkili laboratuvar parametrelerinin ROC analizi grafiği

11. 4. Hastanede yatış süresi ile ilişkili faktörlerin arasındaki ikili korelasyon analizi

Hastaların hastanede yatış süresi üzerine etkili laboratuvar parametreleri incelendiğinde; başvuru anındaki D-dimer, LDH, CRP, ferritin, IL-6, prokalsitonin, aPTT ve fibrinojen değerlerinin yatış süresi ile anlamlı ilişkide olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Hastaların takipleri esnasında ölçülen en yüksek AST, ALT, CRP, D-dimer, ferritin, IL-6, aPTT, INR değerleri ile ve en düşük WBC, PLT ve fibrinojen değerlerinin de yatış süresi ile anlamlı ilişkide olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 8. Yatış Süresine Etkili Faktörler

		Yatış Süresi
Yaş	r	0,075
	p	0,211
Yatış ALT	r	-0,021
	p	0,727
EY ALT	r	0,374*
	p	<0,001
Yatış AST	r	0,075
	p	0,213
EY AST	r	0,421*
	p	<0,001
Yatış D-dimer	r	0,411*
	p	<0,001
En yüksek D-Dimer	r	0,442*
	p	<0,001
Yatış LDH	r	0,230*
	p	<0,001
Yatış CK	r	0,170*
	p	0,009
Yatış CRP	r	0,375*
	p	<0,001
En yüksek CRP	r	0,456*
	p	<0,001
Yatış WBC	r	0,088
	p	0,143
En düşük WBC	r	-0,295*
	p	<0,001
Yatış PLT	r	-0,086
	p	0,151
En düşük PLT	r	-0,505*
	p	<0,001
Yatış Ferritin	r	0,273*
	p	<0,001
En yüksek Ferritin	r	0,409*
	p	<0,001
Yatış IL-6	r	0,422*
	p	<0,001
En yüksek IL-6	r	0,469*
	p	<0,001
Yatış D vitamini	r	-0,019
	p	0,913

Yatış Prokalsitonin	r	0,298*
	p	<0,001
Yatış aPTT	r	0,214*
	p	<0,001
En yüksek aPTT	r	0,457*
	p	<0,001
Yatış INR	r	0,331*
	p	<0,001
En yüksek INR	r	0,377*
	p	<0,001
Yatış Fibrinojen	r	-0,278
	p	<0,001
En düşük Fibrinojen	r	-0,388*
	p	<0,001

(*) imgesi $P < 0,001$ olduğunu ifade etmektedir.

12. TARTIŞMA

KKKA Asya, Afrika, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde tanımlanmış, ölümle seyredabilen viral hemorajik ateş enfeksiyonlarından biridir [97]. Etkeni olan *Nairovirüs*, *Bunyaviridae* ailesindendir. Vaka ölüm oranları %3-30 arasında değişebilmektedir [12, 46, 98]. İnsanlar, KKKA'lı hastaların kan ve vücut sıvıları ile temas, enfekte keneler tarafından ısırılma ve virüsü taşıyan hayvanların doku ve kanları ile temas etmeleri halinde virüs ile enfekte olmaktadır [9]. Sağlık Bakanlığı'ndan alınan verilere göre Türkiye genelinde 2002 ile 2017 yılları arasında yaklaşık 10,562 vaka bildirilmiş olup 501 hasta bu süreçte ölmüştür. Vaka ölüm oranı %4,74 olarak bildirilmiştir [99]. Biz çalışmamızda vaka ölüm oranını %2,5 olarak saptadık. Bu oran Türkiye'deki ortalama ölüm oranlarına göre kısmen daha düşüktü.

Hastalığın klinik seyri kuluçka, prehemoraji, hemoraji ve nekahat dönemlerinden oluşmaktadır [100]. Enfekte doku ve kan teması sonrası kuluçka süresi yaklaşık 6 gün olmakla birlikte maksimum 13 gündür [101]. KKKA hastalarının yaklaşık %80'i hastalığı asemptomatik olarak geçirmektedir. Hastalarda klinik semptomlar aniden gelişmekte ve komplike olmayan hastalarda genellikle 1-7 gün (ortalama 3 gün) sürmektedir. Hastalığın başlangıcında en sık görülen semptom ve bulgular ateş, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve halsizlik olarak bildirilmiştir [60]. Fillâtre ve ark. ile Karti ve ark.'nın çalışmalarında ateş başlıca semptomlardan biri olarak bildirilmiştir [43] [55]. Bizim çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru esnasında belirttikleri semptomlar arasında en sık görüleni ateşti. Diğer semptomlar sıklık sırasına göre; halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kas-eklem ağrıları, baş ağrısı, kusma ve ishaldi. Bulgularımız literatürle benzerdi.

KKKA'da aktif kanama genellikle hastalığın 3-5'inci günleri arasında başlayıp 1-11 gün (ortalama 4 gün) sürer. Mevcut kanamalar mukoza, diş eti, burun, rahim, visceral organ, akciğer, GİS ve diğer sistemlerde olabilir. Hastalığın ilerleyen günlerinde damar içi pıhtılaşma, kanama ve dehidratasyona bağlı ölümler görülebilir [102]. Bizim çalışmamızda hastaların %11'inde kanama görülmüş olup en sık kanama sırasıyla burun (%3,6), GİS (%2,8) ve dişeti (%1,8) kanamasıdır. Mortal seyreden iki hastamızdan birinde GİS diğesinde GİS ve burun kanaması vardı.

KKKA patofizyolojisi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamakla birlikte diğer viral hemorajik ateşlerde olduğu gibi etkenin konak immün sistemini etkileyerek devre dışı bırakması söz konusudur [103, 104]. KKKA'da proinflatuar sitokinlerin artması sonucu oluşan hemofagositik lenfositosis, retikuloendotelial sistemi aktive eder ve hemofagositik makrofaj proliferasyon artışına neden olur. Buna bağlı olarak, lökosit ve trombosit sayıları hızla azalır [105]. Bir çalışmada hastaların tamamında lökopeni, trombositopeni, yüksek CK, LDH, ALT ve AST düzeyleri belirlenmiştir (106). KKKA sırasında endotel hasarı oluşur ve bu da trombositlerin agregasyonu ve degranülasyonunu aktive ederek pıhtılaşma mekanizmasında anormalliklere neden olur. Hemostatik başarısızlık kanamaya ve ilerleyen süreçte pıhtılaşma ile devam edecek bir dizi kaskadın aktifleşmesine neden olur. DIC olarak tanımlanan bu süreç tüm viral hemorajik ateş ve bazı septik tablolarda da benzer şekilde meydana gelebilmektedir. DIC tablosunda fibrinojen, PT, INR, aPTT, PLT değerleri düşmekte ve D-dimer seviyeleri yükselmektedir (5).

Literatürde mortalite ve ciddi klinik seyir üzerine etkili demografik ve klinik faktörlerin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda yaş ve cinsiyetin mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (5, 101, 121, 122). Bakır ve ark.'nın çalışması ile Öztürk ve ark.'nın çalışmasında kene teması öyküsünün de mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı belirtilmiştir (121, 122). Bizim çalışmamızda da yaşın, cinsiyetin, kenenin sağlık kuruluşunda ya da kişinin kendisi tarafından çıkarılmış olmasının prognoz üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını tespit edildi. Ergönül ve ark.'nın çalışmasında somnolans, hematemez, melena ve dış eti kanaması semptomları olanlarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [106]. Buna karşılık çalışmamızda bulantı, kusma, ishal, kas-eklem ağrısı ve iştahsızlık, mortalite ile ilişkili semptomlar olarak belirlendi. Çalışmamızda ayrıca bulantı, kusma, ishal, kanama, yaygın kas-eklem ağrısı ve baş ağrısı olan hastaların yoğun bakıma yatış ihtiyacı olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Ülkemizde yapılan çoğu çalışmada kanama varlığı mortal seyreden KKKA hastalarında anlamlı bir prognostik faktördü (5, 101, 110, 122). Çalışmamızda ise kanama varlığı mortalite üzerinde anlamlı bir bulgu olarak saptanmasa da yoğun bakıma yatış ihtiyacı gerektiren, dolayısı ile ciddi hastalık göstergesi olan bulgulardan biri olarak tespit edildi. Hastalarımızda komorbid hastalık olarak özellikle diyabet ve

hipertansiyon ön plandaydı; ancak ek hastalık varlığının yoğun bakım yatışı, hastane yatış süresi ve fatalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir risk oluşturmadığını tespit ettik.

Çeşitli çalışmalarda fataliteye etki eden bazı biyokimyasal kriterler belirlenmeye çalışılmıştır. Bakır ve ark.'nın risk skorlaması çalışmasında ALT, AST, LDH, PT ve aPTT de uzama, fibrinojen değerlerinde azalma ve D-dimer değerlerinde artma kötü prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (121). Ergönül ve ark.'nın bir çalışmasında ise DIC parametrelerinden oluşan uzamış PT, aPTT seviyeleri, düşük trombosit ve fibrinojen düzeyleri ile somnolans ve kanama bulguları puanlama sistemine dahil edilerek hastalarda şiddet skorlaması yapılmıştır. DIC gelişen KKKA hastalarındaki ölüm oranlarının hayatta kalan hastalara kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir [8]. Ayrıca INR seviyelerindeki artışların fataliteye etkisinin anlamlı olduğu Parlak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da gösterilmiştir [107]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde fatal seyreden hastaların tetkiklerinde uzamış PT, aPTT, derin trombositopeni ve düşük fibrinojen düzeyi, yüksek D-dimer ve AST seviyeleri mevcuttu. Swanepoel ve ark. nın yaptığı bir çalışmada artan WBC sayısı ($>10000/\text{mm}^3$), uzamış aPTT (>60 sn), yüksek AST (>200 U/L), yüksek ALT (>150 U/L) değerleri ile düşük trombosit ($<20000/\text{mm}^3$) ve düşük fibrinojen düzeylerinin (<110 mg/dl) hastalarda fataliteyi arttırdığı bildirilmiştir [46]. Ergönül ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada mortal seyreden hastaların laboratuvar tetkiklerinin ortalama değerleri: PT >27 sn, aPTT 73 sn, en düşük trombosit sayısı $11000/\text{mm}^3$, en yüksek ALT 1125 U/L, en yüksek AST 3200 U/L, en düşük fibrinojen 119 mg/dl, en düşük kan lökosit sayısı $1800/\text{mm}^3$ olarak belirtilmiş olup bu değişkenlerin fatalite ile anlamlı ilişkide parametreler olduğu gösterilmiş; buna karşılık bu çalışmada yüksek CK ve LDH düzeylerinin fatalite üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [106]. Çalışmamızda mortalite gösteren hastalarda kötü prognoz kriterleri ve belirlediğimiz eşik değerler; PLT $\leq 26000/\text{mm}^3$, AST ≥ 342 IU/L, LDH ≥ 1019 U/L, CRP ≥ 40 µg/ml, ferritin ≥ 20000 ng/ml, aPTT ≥ 59 sn, INR $\geq 1,6$, fibrinojen ≤ 113 mg/dl, D-dimer $\geq 5,59$ µg/ml, D vitamini $< 8,81$ ng/ml idi. Çalışmamızda Öztürk'ün çalışmasına (122) benzer şekilde yüksek ALT ve CK seviyelerinin fatalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ancak yüksek LDH seviyelerinin fatalite üzerine anlamlı etkisi olduğunu gördük. Her ne

kadar çalışmamızda yüksek ALT ve CK değerleri mortalite üzerinde etkili bir parametre olarak belirlenmiş olmasa da yoğun bakım yatışını etkileyen faktörler arasında yer almakta idi.

KKKA patogenezinde proinflatuar sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Özellikle mortalite gelişen hastalarda IL-6, IL-8 ve TNF-a'nın yüksek seviyelerde seyrettiği gösterilmiştir [111]. Çeşitli araştırmalarda artan IL-6 seviyelerinin mortalite, morbidite, viral yük artışı ve hastalığın şiddeti ile kuvvetli ilgisi olduğu vurgulanmıştır [8, 51, 112]. Ergönül ve Papa'nın çalışmalarında ölümle seyreden vakalara nazaran ölümcül olmayan vakalarda IL-6 seviyeleri daha yüksek bulunmuştu [7, 8]. Parlak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da fatal seyreden olgulardaki IL-6 seviyelerinin hayatta kalan hastalara oranla belirgin şekilde yüksek seyrettiği belirtilmişti [107]. Biz hastanemizde sadece IL-6 değerini ölçebiliyoruz. Çalışmamızda IL-6 istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte mortal seyredenlerde daha yüksekti. Hayatta kalan hastalarda ölçülen en yüksek IL-6 ortanca değeri 17 [10,4-35,7] pg/ml iken fatal seyreden hastalarda 104,5 [16-193] pg/ml olarak tespit edildi. Mortalite ile ilişkilendirilemese de takiplerde 89 pg/ml üzerinde saptanması yoğun bakıma yatışı öngörmesi açısından anlamlıydı. Sonuç olarak KKKA nedeniyle takip edilen hastaların IL-6 seviyelerindeki yükselişlerin hastaların takiplerinde önemli bir yeri olduğu ve IL-6 seviyelerinin KKKA hasta takiplerinde kullanmanın hastaların prognoz öngörüsünde faydalı olacaktır diye düşünüyoruz.

Ciddi bakteriyel enfeksiyon ve bazı sistemik hastalıklarda yükselmesi beklenen prokalsitonin değerlerinin, KKKA ile enfekte olan hastalarda da ortaya çıkan şiddetli sitokin salınımı sonucunda yükselebildiği gösterilmiştir [113]. Bu mantık çerçevesinde diğer akut faz belirteçleri olan ferritin ve CRP düzeylerinin de özellikle şiddetli ve fatal seyreden KKKA hastalarında yükselmesini beklemek rastlantısal olmayacaktır. Ferhan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ferritin, CRP ve prokalsitonin düzeyleri KKKA hastalarında incelenmiştir. Bu çalışmada hastalığı hafif ve şiddetli geçiren hastalarda CRP ortalama değerleri sırasıyla 3-41 mg/l, ferritin değerleri 76-1033 ng/ml, prokalsitonin değerleri 0,03-2 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre yoğun bakım ihtiyacı gelişen ve fatalite gösteren hastalarda CRP, ferritin ve prokalsitonin değerlerinin hastalığı hafif-orta atlatanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [114]. Bizim çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı olan

hastalarda yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara göre daha yüksek CRP, prokalsitonin ve ferritin düzeyleri görülürken fatal seyreden hastalarda sadece CRP ve ferritin yüksekliği tespit edilmiş olup prokalsitonin seviyeleri ile fatalitenin anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Her ne kadar çalışmamızda prokalsitonin değerleri fatal seyreden hastalarda hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmasa da prokalsitonin takiplerinin CRP ve ferritin ile birlikte hafif, orta ve ağır hastalık ayırımında bize yol gösteren anlamlı parametrelerden biri olduğunu düşünüyoruz.

D vitamini kemik yapımı ve fosfor metabolizmasında, immün sistemin işleyişinin aksamadan devam etmesinde, bazı kanserlerin, otoimmün hastalıkların ve tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde kilit role sahip aktörlerden biridir [119, 120]. KKKA tanılı hastalarda D vitamini düzeylerini araştıran çalışmalar nadirdir. Parlak ve ark.'nın çalışmasında D vitamin düzeylerinin ölen ve hayatta kalan hastalar arasında anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir [107]; ancak bizim çalışmamızda D vitamini ölçümleri hem yoğun bakıma ihtiyacı olan hem de mortalite gelişen hastalarda anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi. KKKA dahil olmak üzere diğer sistemik hastalıklarda D vitamini desteğinin alternatif tedavide yer alması için daha fazla araştırma yapılabileceğini düşünüyoruz.

Ergönül ve ark. nın çalışmasında ölen hastaların oranı %15,8, ortalama yatış süresi 3,8 (1-9) gün, hayatta kalan hastaların ortalama hastanede kalış süresi 8 (2-19) gün olarak belirlenmiştir [106]. Bizim çalışmamızda ölüm oranı %2,5, taburcu olan ve ölen hastaların ortalama yatış süresi sırasıyla 6 gün (5-7) ve 7 gündü (2-14). Çalışmamızdaki ölüm oranları literatürdeki çalışmalara ve Türkiye'deki ortalamaya göre daha düşüktü. Çalışmamızda ayrıca hastaların yatış sürelerini etkileyen nitel ve nicel faktörleri de inceledik; yaş, cinsiyet, yatış esnasında alınan ALT, AST, kan lökosit sayısı, PLT ve D vitaminin yatış sürelerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirledik. Bununla birlikte yatış CRP, yatış prokalsitonin, IL-6, D-dimer, CK, LDH, INR, aPTT, fibrinojen değerleri ile takip sürecinde ölçülen en yüksek CRP, prokalsitonin, INR, PTT, IL-6, D-dimer değerleri ile en düşük PLT ve fibrinojen değerlerinin hasta yatış süresinin uzamasında doğrudan etkili olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.

KKKA tedavi ve profilaksisinde akla ilk gelen antiviral ajanlardan birisi ribavirindir. Ana tedavi yaklaşımı içerisinde destek tedavisi ile birlikte hastalığın erken döneminde ribavirin kullanımının önemini vurgulayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ribavirin tedavisinin etkisiz olduğunu gösteren birden çok çalışma mevcuttur [115]. Her ne kadar eski çalışmalarda ribavirin kullanımının etkinliği soru işaretleri yaratsa da güncel çalışmalarla ribavirinin etkinlik açısından önemi gün yüzüne çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü ribavirin kullanımını destekleyen çalışmaların olması nedeniyle KKKA’da ribavirin kullanılmasını önermektedir [115]. Ergönül bir çalışmasında ribavirin kullanımının etkisiz olduğunu gösteren çalışmaların yeterli örneklem büyüklüğünde olmadığını, ribavirin başlanma süresinin net olmadığını belirtmiştir; nitekim Ankara merkezli 281 hastanın yer aldığı çalışmada ribavirin kullanımının fataliteyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir [116]. İran’da yapılan bir çalışmada ise erken dönem ribavirin kullanımının hasta mortalitesi üzerine doğrudan etkisi gösterilmiştir [117]. Bakır Özbey’in çalışmasında KKKA’nın erken döneminde hastaneye başvuran ve ribavirin kullanan hastalarda ölüm olmamıştır [118]. Enfeksiyon hastalıkları kliniği olarak ünitemize yatışı yapılan hastalara semptomların başlama süresinden bağımsız olarak ribavirin başlanmıştır. Çalışmamız retrospektif olduğundan dolayı kontrol grubu oluşturmadık. Çalışmamızda ribavirin tedavisinin ölümle sonuçlanan, yoğun bakım ihtiyacı olan ve şifa ile taburcu olan hastalarda istatistiksel anlamlı bir değerinin olmadığını tespit ettik. Bu sonucun ölen ve yoğun bakıma yatan hasta sayısının az olması, kontrol grubu olmaması, ribavirinin başlanma zamanının ayrıntılı irdelenememesine bağlı olduğu kanısındayız. Çalışmamızda mortalite oranının düşük olmasının çok yüksek oranda ribavirin başlama oranımızla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

KKKA hastalığının temel tedavisi destek tedavidir. Destek tedavide sıvı replasmanı kan kan ürünü replasman tedavisi temel ayağı oluşturmaktadır. Trombosit düşüklüğünde aferez süspansiyon, koagülasyon değerleri uzamış olanlarda taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir. Kritik kanaması olan hastalarda tam kan ya da eritrosit süspansiyonları (ES) tedavide kullanılmalıdır [71]. Ergönül ve ark.’nın çalışmasında hastalar gerekli durumlarda ES, TDP ve aferez almış olup ölümcül vakalarda TDP ve trombosit süspansiyonu ihtiyacının belirgin olduğu saptanmıştır [106]. Bizim çalışmamızda da vefat eden hastaların ES, aferez ve TDP kullanma

oranları şifa ile taburcu olan hastalara kıyasla daha yüksekti ve fark istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Hastalarımızda KKKA tanısı kesinleşmiş ve nekahat dönemi beklenirken tekrar ateş yüksekliği olan ve burun kanamaları devam eden iki hastamız oldu. Bu hastaların CRP ve prokalsitonin değerleri yükseldi ve genel durumları kötüleşti. Hastalara antibiyotik tedavisi başlandı. Alınan kan kültürlerinde her iki hastada da MSSA üremesi gerçekleşti. Burun kanaması olan hastalardan birinin nazal mukoza örneğinde MSSA tespit edildi. Özellikle her iki hastanın da burun kanamasının olması, nazal stafilokok kolonizasyonunun burun kanamasından sonra bakteriyemiye sebep olabileceğini düşündürdü; ancak bu öngörümüzü kanıtlayamadık. Ayrıca iki hastamızda da *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Bacillus spp.* üremesi gerçekleşti. Çalışmamızda, nekahat dönemi beklenen hastalarda tekrar ateş yüksekliği görülürse bakteriyel süperenfeksiyonlarının ya da koenfeksiyonlarının unutulmaması gerektiğini vurgulamaya çalıştık. Literatürde KKKA hastalarının bakteriyel süperenfeksiyon-koenfeksiyonu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Merkezimizin 3. Basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle hastaların tarafımıza sevki yapılana kadar geçen sürelerde belirli semptom ve bulguları değişkenlik göstermiş olabilir. Bu çalışmada KKKA nedeniyle fatal seyreden ve yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda tespit ettiğimiz nitel ve nicel değişkenleri retrospektif olarak değerlendirerek KKKA hastalarındaki tecrübelerimizi klinisyenlere yol göstermek için sunmaya çalıştık.

13. SONUÇ

Biz bu çalışmamızda kliniğimize Ocak 2018 ile Haziran 2021 tarihleri arasında KKKA ön tanısı ile yatışı yapılan ve tanısı doğrulanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının, servis yatış süreleri, yoğun bakım yatışı ve mortaliteye etkisinin literatürle benzeşen ve ayrışan noktalarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Klinik tecrübelerimizde var olan ancak literatürde yeterli çalışma bulunmayan bazı farklılıkları tespit ederek klinisyenlerin faydasına sunduk. Bölgemizde endemik olan bu hastalığın tüm yurttaki klinisyenlerin farkındalığına hitap etmesini ve ayırıcı tanılarında klinisyenlere yol göstermesini umut ediyoruz.

Bizim çalışmamızda vaka ölüm oranını %2,5'ti. KKKA ile yatış yapılan hastalarda ek hastalık varlığı hasta prognozu açısından istatistiksel anlamlı faktör değildi. Hastaların en sık başvuru şikayeti ateşti. Hastalarımızda en sık kanama odağı primer olarak burun olmakla birlikte diğer kanama odakları sırasıyla GİS ve ağız içiydi; kanama varlığı yoğun bakım yatışı için anlamlı bulgu olmasına rağmen fatalite için istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kas eklem ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal şikayetlerinin varlığı mortal seyreden ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda şifa ile taburcu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulguları. Özellikle DIC parametreleri, karaciğer enzim yükseklikleri, trombositopeni, lökopeni, CK, LDH, ferritin, WBC, CRP ve prokalsitonin değerlerinin takibi hastaların prognostik süreçlerinde önemli parametrelerdi. Çalışmamızda mortalite gösteren hastalarda belirlediğimiz eşik değerler; $PLT \leq 26000/mm^3$, $AST \geq 342 IU/L$, $LDH \geq 1019 U/L$, $CRP \geq 40 \mu g/ml$, $ferritin \geq 20000 ng/ml$, $aPTT \geq 59 sn$, $INR \geq 1,6$, $fibrinojen \leq 113 mg/dl$, $D-dimer \geq 5,59 \mu g/ml$, $D vitamini < 8,81 ng/ml$ idi. Çalışmamızda ribavirin tedavisinin prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. D vitamini değerlerindeki düşüklüğün mortal seyreden ve yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda şifa ile taburcu olan hastalara kıyasla daha belirgin olması dikkat çekiciydi. IL-6 değeri özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda kötü prognoz göstergesi olmasına rağmen fatal seyreden hastalarda IL-6 yüksekliği anlamlı istatistiksel faktör değildi. Bakteriyel süperenfeksiyonlar hastane yatışı sırasında dikkat edilmesi gereken durumlardan biriydi. Yatış esnasında ölçülen CRP, prokalsitonin, IL-6, D-dimer, CK, LDH, INR, aPTT, fibrinojen değerleri ve takip sürecinde ölçülen en yüksek CRP, prokalsitonin,

INR, aPTT, IL-6, D-dimer deęerleri ile en dűűűk PLT ve fibrinojen deęerleri hasta yatıű sűrelerinin uzamasında etkili faktűrlerdi.

Çalıűmamızın KKKA hastalarının prognostik űngűrűlerinde klinisyenlere yol gűsterici olmasını temenni ediyoruz.



14. KAYNAKLAR

1. Alkan-Çeviker, S., Ö. Günel, and S.S. Kılıç, *Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgularının Retrospektif Analizi*. Klimik Dergisi, 2019. 32(3): p. 275-80.
2. Adams, M.J., et al., *Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017)*. Archives of virology, 2017. 162(8): p. 2505-2538.
3. Bakanlığı, T.S., *Pandemik influenza ulusal hazırlık planı*. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2019.
4. Özkurt, Z., *Kırım Kongo Kanamalı Ateşi*. Yoğun Bakım Dergisi, 2007. 7(1): p. 85-90.
5. Ergönül, Ö., *Crimean-Congo haemorrhagic fever*. The Lancet infectious diseases, 2006. 6(4): p. 203-214.
6. Enfeksiyonlar, U.G.V., *Willke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M.(eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, sistemlere göre enfeksiyonlar 1 'kitabında s. 1516-22*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2008.
7. Papa, A., et al., *Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Journal of clinical virology, 2006. 36(4): p. 272-276.
8. Ergonul, O., et al., *Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)–6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor– α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*. The Journal of Infectious Diseases, 2006. 193(7): p. 941-944.
9. Whitehouse, C.A., *Crimean–Congo hemorrhagic fever*. Antiviral research, 2004. 64(3): p. 145-160.
10. Kuvvetleri, T.S., *Koruyucu Hekimlik Bülteni*.
11. David-West, T.S., *Method for accelerated identification of arboviruses after inoculation of mice*. Applied microbiology, 1972. 23(3): p. 437-440.
12. Ergönül, Ö., et al., *Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy*. Clinical infectious diseases, 2004. 39(2): p. 284-287.
13. Bakir, M., et al., *Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures*. Journal of medical microbiology, 2005. 54(4): p. 385-389.

14. Türkoğlu, E. and S.Z. Öner, *Turhal Devlet Hastanesi'ne kene ısırması ile başvuran olguların değerlendirilmesi*. Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji, 2021. 78(4).
15. Gubler, D.J., et al., *Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector-and rodent-borne diseases*. Environmental health perspectives, 2001. 109(suppl 2): p. 223-233.
16. Ergonul, O., et al., *Changes in temperature and the Crimean Congo hemorrhagic fever outbreak in Turkey*. Clin Microbiol Infect, 2005. 11(suppl 2): p. 360.
17. Seçmeer, G. and I.H. Celik, *Kırım Kongo Kanamalı Ateşi*. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 2010. 4(4).
18. Zeller, H.G., J.-P. Cornet, and J.-L. Camicas, *Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to Hyalomma marginatum rufipes ticks*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 1994. 50(6): p. 676-681.
19. Watts, D.M., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever*. The arboviruses: epidemiology and ecology, 1988. 2: p. 177-260.
20. Aydın, L. and S. Bakirci, *Geographical distribution of ticks in Turkey*. Parasitology research, 2007. 101(2): p. 163-166.
21. Modülü, Z.H.H.İ.E., *TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hiz. Ltd. Şti. Ankara, 2011: p. s240*.
22. Bente, D.A., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity*. Antiviral research, 2013. 100(1): p. 159-189.
23. Haferkamp, S., et al., *Intracellular localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus glycoproteins*. Virology journal, 2005. 2(1): p. 1-14.
24. Schmaljohn, C., *Bunyaviridae: the viruses and their replication*. Fields of Virology, 2001.
25. Hoogstraal, H., *The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa*. Journal of medical entomology, 1979. 15(4): p. 307-417.

26. Anderson, J.F. and L.A. Magnarelli, *Biology of ticks*. Infectious disease clinics of North America, 2008. 22(2): p. 195-215.
27. Portillo, A., et al., *Epidemiological Aspects of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Western Europe: What about the Future?* Microorganisms, 2021. 9(3): p. 649.
28. Charrel, R.N., et al., *Tick-borne virus diseases of human interest in Europe*. Clinical microbiology and infection, 2004. 10(12): p. 1040-1055.
29. Gargili, A., et al., *The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies*. Antiviral research, 2017. 144: p. 93-119.
30. Leblebicioglu, H., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges*. Antiviral research, 2016. 126: p. 21-34.
31. Estrada-Peña, A., N. Ayllón, and J. De La Fuente, *Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission*. Frontiers in physiology, 2012. 3: p. 64.
32. Capua, I., *Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for countries of the European Union?* 1998, Taylor & Francis. p. 117-120.
33. Yilmaz, G.R., et al., *The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007*. International Journal of Infectious Diseases, 2009. 13(3): p. 380-386.
34. Papa, A., et al., *Factors associated with IgG positivity to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the area with the highest seroprevalence in Greece*. Ticks and tick-borne diseases, 2013. 4(5): p. 417-420.
35. Lwande, O.W., et al., *Seroprevalence of crimean congo hemorrhagic Fever virus in ijara district, kenya*. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 2012. 12(9): p. 727-732.
36. Nurmakhanov, T., et al., *Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan (1948-2013)*. International Journal of Infectious Diseases, 2015. 38: p. 19-23.
37. Mostafavi, E., et al., *Seroepidemiology and risk factors of Crimean-Congo hemorrhagic fever among butchers and slaughterhouse workers in southeastern Iran*. International Journal of Infectious Diseases, 2017. 64: p. 85-89.

38. Pshenichnaya, N.Y., et al., *Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever*. International Journal of Infectious Diseases, 2016. 45: p. 109-111.
39. Spengler, J.R., et al., *Second international conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Antiviral research, 2018. 150: p. 137-147.
40. Ergonul, O., et al., *Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever*. Clinical microbiology and infection, 2010. 16(6): p. 647-650.
41. Aydemir, O., et al., *A healthy newborn born to a mother with Crimean-Congo hemorrhagic fever: is there protection from transplacental transmission?* International Journal of Infectious Diseases, 2010. 14(5): p. e450.
42. Ergonul, O., *Evidence supports ribavirin use in Crimean-Congo hemorrhagic fever*. International Journal of Infectious Diseases, 2014. 29: p. 296.
43. Fillâtre, P., M. Revest, and P. Tattevin, *Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update*. Medecine et maladies infectieuses, 2019. 49(8): p. 574-585.
44. Grashchenkov, N., *Investigations of etiology, pathogenesis, and clinical symptomatology of Crimean hemorrhagic fever [in Russian]*. 1944, Reports.
45. Burt, F.J., et al., *Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1997. 121(8): p. 839.
46. Swanepoel, R., et al., *The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Reviews of infectious diseases, 1989. 11(Supplement_4): p. S794-S800.
47. Bray, M. and S. Mahanty, *Ebola hemorrhagic fever and septic shock*. The Journal of infectious diseases, 2003. 188(11): p. 1613-1617.
48. Mahanty, S. and M. Bray, *Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers*. The Lancet infectious diseases, 2004. 4(8): p. 487-498.
49. Schnittler, H.J. and H. Feldmann, *Viral hemorrhagic fever—a vascular disease?* Thrombosis and haemostasis, 2003. 89(06): p. 967-972.
50. Ozturk, B., et al., *Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in*

patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Journal of clinical virology, 2010. 47(2): p. 115-119.

51. Bodur, H., et al., *Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. International Journal of Infectious Diseases*, 2010. 14(8): p. e704-e707.

52. Connolly-Andersen, A.-M., et al., *Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. Virology*, 2009. 390(2): p. 157-162.

53. <https://www.ekmud.org.tr/calisma-grubu/5-viral-kanamali-atesler-calisma-grubu>

54. Saksida, A., et al., *Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. Clinical and Vaccine Immunology*, 2010. 17(7): p. 1086-1093.

55. Karti, S.S., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Emerging infectious diseases*, 2004. 10(8): p. 1379.

56. Watts, D.M., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever. The arboviruses: epidemiology and ecology*, 2019: p. 177-222.

57. Sidira, P., et al., *Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009–2010. Clinical Microbiology and Infection*, 2012. 18(2): p. E16-E19.

58. Ceianu, C.S., et al., *First serologic evidence for the circulation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Romania. Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2012. 12(9): p. 718-721.

59. Bodur, H., et al., *Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. Emerging infectious diseases*, 2012. 18(4): p. 640.

60. Swanepoel, R., et al., *Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. The American journal of tropical medicine and hygiene*, 1987. 36(1): p. 120-132.

61. Kaya, A., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. International Journal of Infectious Diseases*, 2011. 15(7): p. e449-e452.

62. Suleiman, M.N.E.H., et al., *Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai: an outbreak at the Rashid Hospital*. The Lancet, 1980. 316(8201): p. 939-941.
63. Kilinc, C., et al., *Examination of the specific clinical symptoms and laboratory findings of Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Journal of vector borne diseases, 2016. 53(2): p. 162.
64. Vanhomwegen, J., et al., *Diagnostic assays for Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Emerging infectious diseases, 2012. 18(12): p. 1958.
65. Emmerich, P., et al., *Sensitive and specific detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV)—Specific IgM and IgG antibodies in human sera using recombinant CCHFV nucleoprotein as antigen in μ -capture and IgG immune complex (IC) ELISA tests*. PLoS neglected tropical diseases, 2018. 12(3): p. e0006366.
66. Shepherd, A., et al., *Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*. Journal of Clinical Microbiology, 1986. 24(4): p. 654-656.
67. Papa, A., et al., *Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Journal of clinical virology, 2015. 64: p. 137-143.
68. Drosten, C., et al., *Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR*. Journal of clinical microbiology, 2002. 40(7): p. 2323-2330.
69. Johnson, S., et al., *Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(6).
70. Keshtkar-Jahromi, M., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies*. Antiviral research, 2011. 90(2): p. 85-92.
71. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, fact sheet no: 208*. 2001; 208
72. Schmaljohn, C. and J. LeDuc, *Bunyaviridae (chapter 30) microbiology and microbial infections*. Virology, 1998. 9: p. 601-28.
73. Ergönül, Ö., et al., *Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers*. Emerging infectious diseases, 2018. 24(9): p. 1642.

74. Graci, J.D. and C.E. Cameron, *Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses*. Reviews in medical virology, 2006. 16(1): p. 37-48.
75. Furuta, Y., et al., *Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor*. Antiviral research, 2013. 100(2): p. 446-454.
76. Watts, D.M., et al., *Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 1989. 41(5): p. 581-585.
77. Tignor, G.H. and C.A. Hanham, *Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection*. Antiviral research, 1993. 22(4): p. 309-325.
78. Espy, N., et al., *Ribavirin had demonstrable effects on the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) population and load in a patient with CCHF infection*. The Journal of Infectious Diseases, 2018. 217(12): p. 1952-1956.
79. Ascioğlu, S., et al., *Ribavirin for patients with Crimean–Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2011. 66(6): p. 1215-1222.
80. Welch, S.R., et al., *Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus*. Antiviral research, 2017. 147: p. 91-99.
81. Smee, D.F., et al., *2'-Fluoro-2'-deoxycytidine is a broad-spectrum inhibitor of bunyaviruses in vitro and in phleboviral disease mouse models*. Antiviral research, 2018. 160: p. 48-54.
82. Dai, S., et al., *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies*. Viruses, 2021. 13(7): p. 1195.
83. Delang, L., R. Abdelnabi, and J. Neyts, *Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses*. Antiviral research, 2018. 153: p. 85-94.
84. Kaptein, S.J., et al., *Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2– infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. 117(43): p. 26955-26965.

85. Hawman, D.W., et al., *Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice*. Antiviral research, 2018. 157: p. 18-26.
86. Oestereich, L., et al., *Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever*. PLoS neglected tropical diseases, 2014. 8(5): p. e2804.
87. García-Sastre, A. and C.A. Biron, *Type 1 interferons and the virus-host relationship: a lesson in detente*. Science, 2006. 312(5775): p. 879-882.
88. Zhou, J.-h., et al., *Type III interferons in viral infection and antiviral immunity*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. 51(1): p. 173-185.
89. Kozak, R.A., et al., *Dual RNA-Seq characterization of host and pathogen gene expression in liver cells infected with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus*. PLoS neglected tropical diseases, 2020. 14(4): p. e0008105.
90. Andersson, I., et al., *Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*. Journal of virology, 2004. 78(8): p. 4323-4329.
91. Andersson, I., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response*. Journal of medical virology, 2008. 80(8): p. 1397-1404.
92. Joubert, J., et al., *A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis*. 1985.
93. Buttigieg, K.R., et al., *A novel vaccine against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever protects 100% of animals against lethal challenge in a mouse model*. PloS one, 2014. 9(3): p. e91516.
94. Dowall, S.D., et al., *Protective effects of a Modified Vaccinia Ankara-based vaccine candidate against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever virus require both cellular and humoral responses*. PloS one, 2016. 11(6): p. e0156637.
95. Vassilenko, S., et al., *Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever*. The Lancet, 1990. 335(8692): p. 791-792.

96. Zivcec, M., et al., *Identification of broadly neutralizing monoclonal antibodies against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*. Antiviral research, 2017. 146: p. 112-120.
97. Hoogstraal, H., *Review Article1: The Epidemiology of Tick-Borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia, Europe, and Africa*²³. Journal of Medical Entomology, 1979. 15(4): p. 307-417.
98. Monath, T.P., *The arboviruses: epidemiology and ecology*. 2021: CRC Press.
99. Yağci, H. and N. Dayapoğlu, *Hemşirelerin Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalığı hakkındaki bilgi düzeylerinin ve hastalara karşı tutumlarının değerlendirilmesi*. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2021. 24(4): p. 436-443.
100. Mohammadi, H., et al., *A complete model of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) transmission cycle with nonlocal fractional derivative*. Journal of Function Spaces, 2021. 2021.
101. Çevik, M.A., et al., *Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality*. International journal of infectious diseases, 2008. 12(4): p. 374-379.
102. Nabeth, P., et al., *Human Crimean-Congo hemorrhagic fever, senegal*. Emerging infectious diseases, 2004. 10(10): p. 1881.
103. Geisbert, T.W. and P.B. Jahrling, *Exotic emerging viral diseases: progress and challenges*. Nature medicine, 2004. 10(12): p. S110-S121.
104. Feldmann, H., et al., *Ebola virus: from discovery to vaccine*. Nature Reviews Immunology, 2003. 3(8): p. 677-685.
105. Ertürk, A., et al., *Prognostic value of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*. Journal of Microbiology and Infectious Diseases, 2015. 5(2): p. 51-56.
106. Ergonul, O., et al., *Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited*. Clinical Microbiology and Infection, 2006. 12(6): p. 551-554.

107. Parlak, E., et al., *The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever*. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015. 8(10): p. 18302.
108. Tang, N., et al., *Des paramètres de coagulation anormaux sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de pneumonie à nouveau coronavirus*. J Thromb Haemost, 2020. 18(4): p. 844-847.
109. Taylor Jr, F.B., et al., *Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation*. Thrombosis and haemostasis, 2001. 86(11): p. 1327-1330.
110. Hasanoglu, I., et al., *Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load*. Journal of Clinical Virology, 2016. 75: p. 42-46.
111. Gök, Ş.E., *Kırım-Kongo kanamalı ateşi*. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2016. 32: p. 13-9.
112. Bakir, M., et al., *Evaluation of the relationship between serum levels of VEGF and sVEGFR1 with mortality and prognosis in patients with Crimean–Congo hemorrhagic fever*. Journal of medical virology, 2013. 85(10): p. 1794-1801.
113. Foushee, J.A., N.H. Hope, and E.E. Grace, *Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2012. 67(11): p. 2560-2569.
114. KERGET, F., B. KERGET, and S.İ. YILMAZ, *The association between procalcitonin, lactate level, and clinical prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Duzce Medical Journal, 2021. 23(3): p. 299-304.
115. ÖNGÖRÜ, P. and H. BODUR, *Kırım kongo kanamalı ateşi*. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2012. 29(3s): p. 175-181.
116. Ergonul, O., *Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: Treatment and Use of Ribavirin/Kırım-Kongo Kanamalı Atesi Tedavisi ve Ribavirin Kullanımı*. Klimik Journal, 2016. 29(1): p. 2-10.
117. Dokuzoguz, B., et al., *Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality*. Clinical infectious diseases, 2013. 57(9): p. 1270-1274.

118. Bakir-Özbey, S., *Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Erken Ribavirin Kullanımının Fataliteye Etkisi*. Klimik Journal/Klimik Dergisi, 2010. 23(1).
119. Borella, E., et al., *Vitamin D: a new anti-infective agent?* Annals of the New York Academy of Sciences, 2014. 1317(1): p. 76-83.
120. Yusupov, E., et al., *Vitamin D and serum cytokines in a randomized clinical trial*. International journal of endocrinology, 2010.
121. Bakir, M., Öksüz, C., Karakeçili, F., Baykam, N., Barut, Ş., Büyüktuna, S. A., ... & Engin, A. *Which scoring system is effective in predicting mortality in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever? A validation study*. Pathogens and Global Health, 2022. 116(3): p. 193-200.
122. Ozturk, B., Tutuncu, E., Kuscü, F., Gurbuz, Y., Sencan, I., & Tuzun, H. *Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: new suggestions*. International Journal of Infectious Diseases, 2012. 6(2): p 89-93.
123. Kubar, A., Hacımeroglu, M., Ozkul, A., Bagriacik, U., Akinci, E., Sener, K., & Bodur, H. *Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR*. Japanese journal of infectious diseases, 2011. 64(5): p. 439-443.
124. Ergonul, O., Celikbas, A., Yildirim, U., Zenciroglu, A., Erdogan, D., Ziraman, I., ... & Dokuzoguz, B. *Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever*. Clinical microbiology and infection, 2010. 16(6): p 647-650.
125. Dizbay, M., Aktas, F., Gaygisiz, U., Ozger, H. S., & Ozdemir, K. *Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with ribavirin in a pregnant woman*. Journal of Infection, 2009. 59(4): p 281-283.
126. Akıncı, E. Bodur, H., & Leblebicioglu, H. *Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever*. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 2013. 13(7):p 429-437.
127. Bente, D. A., Alimonti, J. B., Shieh, W. J., Camus, G., Stroher, U., Zaki, S., & Jones, S. M. *Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model*. Journal of virology, 2010. 84(21):p 11089-11100.

128. Bray, M. *Comparative pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever*. In *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*, 2007. p: 221-231, Springer, Dordrecht.
129. Erbay, A. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus* in *Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins*, Edited by Dongyou Liu.
130. Taşdelen Fışgın, N. (2014). Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Patogenez ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri. J Inf Dis-Special Topics*, 2014. 7(2):p 14-8.

