



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSDE KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ TANISI
ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR
VERİLERİNİN İNCELENMESİ, MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ümit SOYLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Sivas

2019



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSDE KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ TANISI
ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR
VERİLERİNİN İNCELENMESİ, MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. Ümit SOYLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Öğrt. Üyesi Dr. Erdal DEMİRTAŞ

Danışman Öğretim Üyesi

Sivas

2019



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun
10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

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

İmza

Üye: Prof. Dr. İlhan KORKMAZ

Üye: Doç. Dr. Fatma Mutlu Kukul GÜVEN

Üye: Öğrt. Üyesi Dr. Yusuf Kenan TEKİN

Üye: Öğrt. Üyesi Dr. Erdal DEMİRTAŞ

Üye: Öğrt. Üyesi Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA

Bu tez, 07.11.2018 tarih ve 2018-11/06sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

..../...../2019

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı



CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil serviste Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısı alan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin incelenmesi, morbidite ve mortalite ile olan ilişkilerinin araştırılması
-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğret. Üyesi Erdal Demirtaş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:



CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil serviste Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısı alan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin incelenmesi, morbidite ve mortalite ile olan ilişkilerinin araştırılması
-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
DIĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-11/06	Tarih: 07.11.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Muhittin Sönmez

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muhittin Sönmez	Anatomi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M. Sönmez</i>
Prof. Dr. Yalçın Karagöz	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Y. Karagöz</i>
Doç. Dr. Hatice Özer	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>H. Özer</i>
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>E. Özdemir</i>
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>G. Yıldırım</i>
Doç. Dr. Binnur Bağcı	Beslenme ve Diyetetik	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>B. Bağcı</i>
Dr. Öğret. Üyesi Mehmet Atas	Farmasötik Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M. Atas</i>
Dr. Öğret. Üyesi Engin Altunkaya	İç hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>E. Altunkaya</i>
Dr. Öğret. Üyesi Melih Ülgey	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>M. Ülgey</i>

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez

İmza:

M. Sönmez

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman ilgi anlayış ve desteğini gördüğüm, değerli hocalarım tez danışmanım Öğrt. Üyesi Dr. Erdal DEMİRTAŞ, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. İlhan KORKMAZ, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Yusuf Kenan TEKİN'e, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatma Mutlu Kukul GÜVEN'e;

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA'ya;

Tabloların hazırlanmasında desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Ziyet ÇINAR'a;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum Acil Tıp Anabilim Dalı'nda çalışan asistan, hemşire, att, sekreter ve tüm acil servis personeline;

Bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan sevgili aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ümit SOYLU

ÖZET**Acil Serviste Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanısı Alan Hastaların
Demografik ve Laboratuvar Verilerinin İncelenmesi, Morbidite ve Mortalite İle
Olan İlişkilerinin Araştırılması****Ümit SOYLU. Acil Tıp Anabilim Dalı.****Sivas. 2019**

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Acil servise başvuru sırasındaki hastanın laboratuvar değerleri prognozu belirlemede önemli bir belirteçdir. Hastanın acil servisteki laboratuvar değerlerine göre tedavi algoritması belirlenmektedir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ateş ve kanama ile karakteristik bir hastalık olup etkeni viral patojenlerdir. Acil serviste erken tanı konulması hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilemektedir.

Bu çalışmadaki amaç, acil serviste Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanısı alan hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin morbidite ve mortalite ile olan ilişkisinin araştırılmasıdır.

Anahtar Sözcükler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Acil Servis

ABSTRACT

Investigation of demographic and laboratory data of patients diagnosed with Crimean-Congo Haemorrhagic fever in the emergency department and the relationship between morbidity and mortality

Ümit SOYLU. Department of Emergency Medicine.

Sivas. 2019

Crimean-Congo hemorrhagic fever is a disease with high morbidity and mortality. The laboratory values of the patient at the time of admission to the emergency department are an important predictor of prognosis. The treatment algorithm is determined according to the laboratory values of the patient in the emergency department.

Crimean Congo haemorrhagic fever is a characteristic disease with fever and bleeding, and the causative agent is viral pathogens. Early diagnosis in the emergency department positively affects the prognosis of the disease.

The aim of this study was to investigate the association of laboratory values with morbidity and mortality of patients diagnosed with Crimean Congo Haemorrhagic Fever in the Emergency Department.

KEY WORDS: Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Emergency.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Tarihçe.....	4
2.1.4. Bulaş Yolları	4
2.1.5. Virüsün Yapısı.....	5
2.1.6. Vektör Olarak Keneler.....	7
2.1.7. Patogenez	7
2.1.8. Klinik.....	10
2.1.9. Tanı.....	12
2.1.9.a. Seroloji	13
2.1.9.b. Virüsün İzolasyonu	13
2.1.9.c. Moleküler Yöntemler	13
2.1.10 Risk Grupları ve Korunma	14
2.1.11 Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.12 Kenenin Çıkarılması	15
2.1.13. Tedavi	16

2.1.13.a. Destek Tedavisi	16
2.1.13.b. Antiviral Tedavi	16
2.1.14. Mortalite Belirleyecileri	17
2.1.15. Aşı Çalışmaları.....	17
2.1.16 Sağlık Çalışanları ve KKKA	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RNA	:Ribo Nükleik Asit
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
VKA	:Viral Kanamalı Ateş
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
PT	: Protrombin Zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
H	: Histamin
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
PAI	:Plazminojen Aktivatör İnhibitör
DIC	:Dissemine İntravasküler Koagülopati
AST	:Aspartat Transferaz
ALT	:Alanin Transferaz
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
KPK	: Kreatinin Fosfokinaz
IG	: İmmünglobulin
CRP	: C-reaktif protein
RT	: Revers Transkriptaz
ITP	:İdiyopatik Trombositopenik Purpura
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
TTP	:Trombotik Trombositopenik Purpura
HELLP	: Hemoliz Elevated Liver Enzymes Low Platelet

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4. 1. Ex olan ve taburcu olan bireylerin yaş yönünden karşılaştırılması	21
Tablo 4. 2.Ex olan ve taburcu olan bireylerin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	21
Tablo 4. 3.Ex olan ve taburcu olan bireylerin cinsiyet yönünden karşılaştırılması	22
Tablo 4. 4. Ex olan ve taburcu olan bireylerin hastaneye başvuru aylarına göre karşılaştırılması	22
Tablo 4. 5.Ex olan ve taburcu olan bireylerin biyokimya parametreleri yönünden karşılaştırılması	23
Tablo 4. 6..Ex olan ve taburcu olan bireylerin hemogram parametreleri yönünden karşılaştırılması	24
Tablo 4. 7..Ex olan ve taburcu olan bireylerin koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması	25

1. GİRİŞ

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) etkeni, Bunyaviridae familyasının Nairovirüs cinsinden bir RNA virüsüdür. Hastalık zoonotik olup insanlara Hyalomma cinsi kenelerin sokması yoluyla, enfekte kan ya da vücut sıvılarına temas yoluyla veya viremik fazdaki hayvan dokusuna temas yoluyla bulaşır. KKKA ilk olarak 1940 yılında Kırım Yarımadasında görüldü. Afrika, Asya, Orta Doğu ve Balkanlarda birçok ülkede endemik olarak görülmektedir.

Kırım Kongo kanamalı ateşi Türkiye'de ilk olarak Tokat ilinin kırsal bölgelerinde yaşayan bireylerde 2002 ilkbahar ve yazlarında bildirilmiştir.

Kırım Kongo kanamalı ateşi ateş, şiddetli baş ağrısı ile başlar. Bulantı, kusma, vücudun farklı bölgelerinde kanama görülebilir. Deri altı kanama, burun kanaması, dış eti kanaması şeklinde ortaya çıkabilir.

İnsanlar; kenelerin ısırması, hastalığın akut safhasında olan bir hasta veya viremik hayvanların doku, vücut sıvıları veya kanına temas sonucu enfeksiyona yakalanırlar (1). Türkiye coğrafyasında da yaygın olarak bulunan Ixodes cinsi kenelerin ısırması ile insanlara hastalık bulaşmaktadır. Kene ısırması sonrası hastalığın kuluçka dönemi 1-3 gün, enfekte insan veya hayvan kanı ve vücut sıvıları ile temastan sonra ise 5-6 gündür (2, 3).

Biz bu çalışmada son beş yılda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvurup KKKA (Kırım Kongo Kanamalı Ateşi) ön tanısı ile değerlendirilen 492 hastayı iki grup (ex olan ve taburcu olan) halinde ele alıp, gruplar arasındaki hastaların demografik ve laboratuvar parametrelerinin mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. İki grup arasında bazı parametrelerde anlamlı fark bulunurken bazı parametreler arasındaki fark ise anlamsız bulunmuştur. Son 5 yılda ex olan hastaların sayısı 30 iken, toplam 462 hasta taburcu edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Kırım-Kongo kanamalı ateşinin etkeni, Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs cinsine mensup bir RNA virüsüdür. Asya, Afrika, Güney Doğu Avrupa ve Orta Doğu başta olmak üzere birçok ülkede görülmektedir. Virüs insanlara ya infekte kenelerin tutunması ile ya da virüs ile kontamine olmuş kan, doku ve vücut sıvılarına temasta bulaşmaktadır. Başka bir bulaşma yolu nazokomiyal bulaştır (4). Ülkemizde görülen vakalarda mortalite hızı % 5,2 dir (5). Başlangıçta görülen belirtiler ateş, baş ağrısı, halsizlik ve myaljidir. Kanama karakteristik olmasına rağmen ağır vakalarda gelişmektedir (6). İnfeksiyonun oluşması için 1-10 virüs alınması yeterlidir (7).

KKKA Hyalomma türü kenelerle, enfekte insanlar ya da evcil hayvanların vücut sıvıları veya dokularıyla doğrudan temas sonucu insanlara bulaşan, kanamalı ateş tablosu ile ölüme neden olabilen viral zoonotik bir hastalıktır (8). Mortalite oranı % 3-30 arasında olup, bu oran oldukça yüksektir (9).

Hastalığın ana bulaşma yolu, Hyalomma cinsine ait enfekte kenelerin insana tutunması sonucu virüsün kan akımına geçmesi şeklindedir (10). Bunun dışında viremik dönemdeki enfekte hayvanın kesilmesi ve akabinde etin işlenmesi sırasında, deri üzerinde enfekte kenelerin ezilmesi nedeniyle, kenenin çıplak elle çıkarılmasıyla, hastaların kanı, enfekte doku ve sekresyonları ile korunmasız temasıyla, kan içeren damlacık yoluyla bulaş olmaktadır.

Kene ile bulaşan hastalıkların çoğunda başlangıç üst solunum yolu enfeksiyonları belirtileri ile benzerdir. Erken konulan tanı ve başlanılan tedavi ölüm oranını azalttığı ve enfeksiyonun ikincil olarak yayılımını önlediği için kanamalı hastalığın ilk ortaya çıkan özelliklerinin bilinmesi önemlidir (11). Trombositopeni hastalığın en önemli bulgusudur. KKKA hastalığının spesifik bir tedavisi henüz tanımlanmamış olup ve bu hastalara sadece destek tedavisi verilebilmektedir (12).

Kişilerin KKKA hastalığından korunmasında, kişisel tedbirlerin ve hastalık hakkında farkındalık ve yeterli bilgi düzeyine sahip olmaları büyük önem taşır.

2.1.2.Epidemiyoloji

KKKA, dünya coğrafyasında en sık görülen viral kanamalı ateştir. 1970'lere kadar olguların çoğu Kırım, Kazakistan, Özbekistan, Tacikistan, Bulgaristan, Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir. 1975-2000 yılları arasında bu ülkelere Güney Afrika Cumhuriyeti, Burkina Faso, Tanzanya, Senegal, Ortadoğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan ve Çin'den önemli sayıda olgu raporu eklenmiştir. 2000 yılından sonra Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya ve Yunanistan'da yeni salgınlar tespit edilmiştir. Kırım Kongo kanamalı ateşi, Balkan yarımadasında ve Romanya'da endemiktir (13).

Ülkemizde ilk olarak 2002 yılında başta Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere Karadeniz Bölgesi'nin güney kesimlerini de kapsayan geniş bir bölgede kene teması öyküsü olan kişilerde ortaya çıkan ateş ve kanama ile seyreden bir hastalık olarak görülmeye başlanmıştır. 2003 yılında da hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır. Hastalık ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde görülmekte olup Temmuz ayında pik yapmaktadır (14).Türkiye'deki KKKA virüs suşlarının, Rusya ve Kosova suşları ile % 95-98 homoloji gösterdiği tespit edilmiştir (15).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığının verilerine göre 2013 yılında 910 vaka tespit edilmiş, bu vakaların 37'si ölüm ile sonuçlanmıştır. İnsidans hızı 100.000'de 1.20, vaka fatalite hızı % 4.07 olarak hesaplanmıştır.

Hastalar, tarım ve hayvancılıkla uğraşan bu nedenle kene temas öyküsü fazla olan kişilerde daha sık görülmektedir. Ülkemizde hastaların %90'ı çiftçilikle uğraşmaktadır. Hasta olarak başvuranların %60'ında kene ile temas öyküsü saptanmıştır. Sağlık çalışanları ise kene teması olmasada en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Kadın erkek oranında ülkeler arasında farklılıklar vardır. Bunun temel nedeni ise tarımsal çalışmalarda kadın ve erkeklerin iş hayatına aktif katılımı ile açıklanmıştır. Türkiye'de kadınların hastalığa yakalanma ihtimali hemen hemen erkekler kadardır (4).

2.1.3 Tarihçe

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, 12. yüzyılda, Orta Asya'da şimdiki Tacikistan'da, El-Cürcani tarafından kanama ile seyreden, idrarda, dışkıda, dişetlerinde, balgam, kusmuk ve karın boşluğunda kanama ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştı. Hastalığa neden olan artropodun küçük, sert, kene veya bit gibi olduğu ve siyah bir kuşu paralize ettiği bildirilmişti. Ünlü tıp bilgini Razi (854- 932) , İstanbul'da Süleymaniye El yazmaları Kütüphanesi'nde bulunan eserinde benzer klinik seyir gösteren olgular tasvir etmişti. Bilimsel anlamda KKKA'nin ilk tanımlaması 1944-45 yıllarında Kırım yarımadasında 200 kadar Sovyet askeri ve köylüsünün hastalanmasından sonra yapılmıştır. Bilindiği gibi Naziler ikinci dünya savaşı sırasında 1941'de Kırım'ı işgal etmişlerdi. 1944'de Nazi işgalinden henüz yeni kurtulmuş olan Kırım'da Sovyet ordusunun gıda ihtiyaçları için tarım arazilerinin hasatına ihtiyaç duyulmaktaydı. Tarımsal üretinin fazlalığından mı, yoksa tam o zamana rastlayan ve etnik azınlıkların Kırım dışına sürülmesi sonucu oluşan nüfus azalmasından mıdır bilinmez, birçok asker 'köylülere' hasatta yardıma gönderilmişti. İşte bu tarımsal aktivitelere katılan ve içlerinde askerlerin de olduğu 200 kadar kişide kanamalı ateş semptomları ve ölümler gözlemlendi. Ayrıca, 1941-44 döneminde Nazilerle birlikte işgale katılan Romanya askerlerinde de hastalığın görüldüğüne dair söylentiler vardır. Kanayarak ölen olguların görülmesi üzerine Stalin, bölgeye Dr. Chumakov liderliğinde virolog, parazitolog ve epidemiyologlardan oluşan büyük bir bilimadamı grubunu gönderdi ve konunun bir an önce açıklanmasını istedi. O dönemde Chumakov, herhangi bir etken izole etme konusunda başarı sağlayamadı. Ancak, akut hastalardan aldığı kanı ve tavşanlardan topladığı kenelerin ezintilerini "pirojenik tedaviye ihtiyacı olan" mental hastalara vererek, etkenin bir virus ve vektörün ve ana rezervuarının da Hyalomma marginatum adındaki kene olduğunu ortaya koydu. Bu çalışmalar sonucunda, işgal döneminde bitki örtüsü ve tavşan sayısının arttığı ve H. marginatum sayısının da bu artışa bağlı olarak arttığı sonucuna varıldı.

2.1.4. Bulaş Yolları

Hastalık insanlara en fazla kenelerin tutunması ile bulaşır. Bunu enfekte olan insanların ve hayvanların kan, vücut sıvıları veya dokularına temas ile bulaş takip

etmektedir. İnfekte kenelerin kan emmesi sonucu virüsün transfer edilmesi epidemiyolojik olarak en önemli bulaş yoludur. Doğada hastalığın esas taşıyıcısı ve rezervuarı kenelerdir. Virüs kenelerde 1-1,5 yıla yakın canlı kalabilmektedir. Bazen kenedeki virüs yükü ve sayısı zamanla artmaktadır. Hayvanlarda ise virüs ortalama 7-10 gün barınabilmektedir (16).

Hastanelerde nazokomiyal bulaşma önem arz etmektedir. Sağlık çalışanlarına KKKA'nın bulaşı ve ölümlerin, toplumlardaki salgınlar ile paralel olarak gerçekleştiği görülmüştür. Özellikle kanaması olan hastaların takibi sırasında enfekte kan ile temas sonucu enfeksiyon riski % 8.7dir. İğne batması durumunda ise risk % 33'e kadar yükselmektedir. En yüksek bulaştırıcılık ise perkütan yaralanma ile görülmektedir. Fetal geçiş az da olsa bildirilmiştir (4). Laboratuvar çalışanlarının enjektör, tıbbi malzeme gibi medikal aletlerin yetersiz sterilizasyonu veya hasta kanı ile korunmasız temas sonucu virüsü alabildikleri bildirilmiştir (17). Kişiden kişiye bulaş hastalığın ilk 7-10 günü boyunca olur. Hasta bakımında kullanılan standart bariyer yöntemleri KKKA bulaşmasını önlemede yeterlidir (18).

Enfeksiyonun damlacık ve/veya hava yolu ile bulaşı Rusya'da bazı olgularda şüphe edilmiş olsada kayıtlarda yer almamaktadır.

KKKA virüsü vertebralılar arasında sadece insanlarda şiddetli ve fatal enfeksiyon oluşturmaktadır (19).

2.1.5. Virüsün Yapısı

Virüs ilk olarak 1960 yılında Hyalomma marginatum adı verilen kene türünden izole edilmiştir. Hastalığın etkeni Arbovirüs'lerin Bunyavirüs ailesinden, Nairovirüs soyundan tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. Nairovirüs'ün 34 suşu olup 7 serogruba ayrılmaktadır (20).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü, çevre koşullarına dayanıklı değildir.

Kanda 40 derecede 10 gün hayatta kalabilirken, dondurulmuş tuzlu suda uzun süre canlılığını devam ettirebilir. Asidik ortamda ve ultraviyole ile hızla inaktive olur.

Virüs 75 derecede 5 dakikada, 56 derecede yarım saatte canlılığını yitirir. Dezenfektanlardan % 1 hipoklorid ve % 2 gluteraldehide duyarlıdır (20).



2.1.6. Vektör Olarak Keneler

Virüs Hyalomma cinsinin bir alt gurubu olan Hyalomma marginatum cinsi kenelerle bulaşmaktadır. Hyalomma anaticum ve Rhipicephalus cinsi kenelerden de izole edilmiştir. Virüsün farklı kene türlerinden tespit edilmesi epidemiyolojik açıdan önem arz etmektedir. Hyalomma cinsi keneler belli bir enlemin üzerinde iklim koşullarının uygun olmaması nedeniyle canlılığını sürdürememektedir (14).

Erişkin keneler Mart-Ağustos arası, larva ve nimfler ise Haziran-Kasım arasında aktif olarak kan emerler.

Kış ayını, tarlalardaki kemirici yuvaları, ahırlardaki duvarlarda, toprakta veya ağaçların uygun yerlerinde geçirirler (21).

2.1.7. Patogenez

Son yıllarda Viral kanamalı ateş (VKA) sendromu hakkında artan sayıda çalışmaya rağmen, patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Viral kanamalı ateş olan KKKA patogenezi de tam olarak anlaşılamamıştır. Viral kanamalı ateş sendromunda, bağışıklık sistemi hastalığın iyileşmesinde önemlidir (22). Bulaş yolları ile vücuda giren virüs, subkutanöz dokular, kutanöz dokular ve bölgesel lenf bezlerinde replike olur. İnkübasyon periyodunu takiben akut hastalık tablosuna benzeyen kısa bir viremi ve ateş meydana gelir. Kan yoluyla başta lenf bezleri, karaciğer, dalak olmak üzere birçok doku ve organa yerleşen virüs sekonder viremiyi oluşturur. Bu doku ve organlardan başta mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin ağırlıklı olduğu inflamasyona yol açar. Makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive olmasıyla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişir (22).

Ölüm bildirilen KKKA hastalarında antikor yanıtının yeterli düzeyde gerçekleşmediği görülmektedir. Mortalitede inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır. IL-6, IL-10, IL-12 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin KKKA nedeniyle ölen hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Kırım Kongo kanamalı ateşinde ana hedef

hücreler endotel hücreleri ve hepatositlerdir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda KKKA vakalarında endotel hücrelerinde virüs tespit edilmiştir. Endotel hücrelerinde virüs ve virüs ile alakalı tübüloretiküler cisimciklere rastlanmıştır. Bu nedenle kapiller damarlarda fonksiyon bozukluklarının olduğu bunun da hastalık esnasındaki klinik ve patolojik değişikliklerin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Kapiller geçirgenlik artışı ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları kanamayı arttırıcı faktörlerdir (23).

Trombositopeni KKKA'da ciddi bir laboratuvar bulgusudur. Erken dönemde şiddetli trombositopeni görülmesi hastalığın mortal seyredebileceği konusunda bir ipucu olarak değerlendirilebilir. Trombositopeni, trombosit yıkımında artış ve endotel hasarı yada üretimin baskılanması sonucu meydana gelmektedir. Plazma pıhtılaşma faktörlerinin artmış tüketimi ve yeni sentezinde bozuk olması düşüklüğe sebep olmaktadır. Hastalarda yapılan kemik iliği incelemelerinde hemofagositoz ve kemik iliği hipoplazisi görülmektedir. Ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte immünkompleksler de ortaya çıkmaktadır. Oluşan immünkompleksler kapillerlerde hasar oluşturarak renal ve pulmoner yetmezliklerin gelişmesine neden olmaktadır. Vasküler hasar ve permeabilite artışı sonucunda damar içi pıhtılaşma şiddeti artar. İntrensek pıhtılaşma mekanizmalarını ise endotel hasarı, trombosit birikimi ve degranülasyonu aktive edebilir (24).

Hastalıkta görülen karaciğer hasarından virüsün direkt sitopatik etkisi sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer hasarı yaygın nekrotik odaklardan masif nekroza kadar değişiklik gösterebilir. Nekrotik hepatositler amorf kitle olarak görülür; inflamatuvar yanıt az veya hiç yoktur. Hastalıktan ölenlerde intrakranial hemoraji, şiddetli anemi, şok, myokard infarktüsü, pulmoner ödem ve plevral effüzyon görülmektedir (17).

Kene ısırıldıktan sonra KKKA virüsü, epiteli geçer, endotel hücrelerine ulaşır ve hücrelerde hasar oluşturur (25, 26). Endotel hücrelerinde oluşan bu hasar ya doğrudan virüsün etkisi ile ya da dolaylı olarak immünolojik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu sonucu oluşur (25, 27,28). Sitokinler, kemokinler ve diğer proinflamatuvar mediatörler salınır, gelişen endotel hücre aktivasyonu ve endotel hasarı sonucunda vasküler permeabilite artar, intrensek koagülasyon sistemi aktive olur ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişir. DİK gelişmesi sonucunda

kanamaya kadar giden tablolar oluşur (26, 29, 30). Çalışmalar, patogeneizde proinflamatuvar sitokinlerin etkin rol oynadığını göstermiştir. Proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'nın ve IL-8'in ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış, özellikle TNF- α 'nın hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30, 31). Yüksek viral yük ile ciddi hastalık arasında korelasyon vardır. TNF- α , IL-10 ve interferon- μ (IFN- μ)'nın, viral yük ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (32).

Endotel hasarı sonucu kollajen açığa çıkar, trombositleri uyarır. Trombositler bu bölgede toplanır ve gevşek bir pıhtı oluşturur. Ancak, endotel hasarı devam ettiği için trombositlerin oluşturduğu pıhtı yetersiz kalır ve intrinsek koagülasyon sistemi aktive olur, fibrin oluşturur. Fibrin düzeyine göre konak, pıhtılaşmayı durdurmak için antikoagülan maddeler olan protein C ve protein S'yi devreye sokar, fibrinolitik sistemi aktive eder ve fibrin yıkım ürünleri oluşturulmaya başlar. KKKA seyrinde bir yandan pıhtı oluşumu devam ederken bir yandan da fibrin parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulmakta ve bunun sonucunda da DİK meydana gelmektedir. DİK, intravasküler koagülasyon, intravasküler fibrin oluşumu ve mikrodolaşımda ortaya çıkan bozukluk olarak tanımlanmaktadır (33).

Patogeneizde rol oynayan en önemli olaylar arasında; endotel hasarının derecesi, sitokin fırtınası, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemofagositoz ve karaciğer hücre nekrozu bulunmaktadır. KKKA enfeksiyonu sırasında kemik iliğinde gösterilen reaktif hemofagositozun KKKA seyrinde görülen sitopenide rol oynayabileceği düşünülmektedir. KKKA hastalarının otopsilerinde alınan doku örneklerinde, endotel hücreleri içinde viral antijen ve RNA saptanmıştır. Virüsün asıl hedefinin mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatositler olduğu gösterilmiştir. Karaciğer hücrelerindeki harabiyetin doğrudan sitopatik etki ile oluşmaktadır. Bu nedenle parankimal nekrozun viral enfeksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. KKKA virüsünün hepatositleri yaygın olarak infekte etmesi sonucunda karaciğer enzimlerinde artış, hücrelerde ödem ve nekroz oluşmaktadır. Sonuçta, hemofagositoz ve karaciğer disfonksiyonu sonucunda kanamalar ortaya çıkmaktadır (25, 26, 29, 30).

2.1.8. Klinik

Olgu tanımları

Şüphelenilmesi gereken olgular: Halsizlik, ateş, kas ağrıları gibi semptomları olanlar ve endemik bölgede yaşayan veya endemik bölgeye seyahat edenler

Yüksek olasılıklı olgular: Ek olarak, lökopeni, trombositopeni, ALT ve AST yüksekliği saptananlar

Kesin tanı almış olgular: Serum ya da doku örneklerinde IgM veya PCR pozitifliği saptanmış olan olgular olarak tanımlanır.

Hastalık ilk başta non-spesifik semptom ve bulgularla ile karakterizedir. Sıklıkla halsizlik, yaygın kas ağrıları, baş ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, artralji, ishal görülebilir. Bulantı, kusma, ishal, epigastrik ve abdominal ağrı ve hassasiyet görülebilir. Bazen akut apandisit ya da benzer akut batin acilleri ile karıştırılabilecek karın ağrısına sebep olabilir (34). Hepatosplenomegali görülme sıklığı yüksektir. Kuru öksürük görülebildiği gibi balgam sıklıkla karşılaşılan bir bulgu değildir. Hastaların bir kısmında konjonktival kanama veya kızarıklık görülebilir. Makulopapüler, peteşiler, ekimozlar olmak üzere hemen her türlü deri döküntüsü görülebilir

Kötü prognoz göstergeleri pek çok etken için ortaktır; şok, kanama, uyku hali, viral yükün yüksekliği, yüksek AST bunlardan bazılarıdır. Fatalitesi çok yüksek olan türlerde bile, hastalığın hafif ve ciddi seyirli formlarının olduğu ileri sürülmüştür. Olgu fatalite hızlarındaki farklılıklar pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir (35).

1. Suş farklılığı
2. Sağlanan sağlık hizmetinin kalitesinde farklılık
3. Birlikte seyreden başka bir enfeksiyon
4. Hastaların semptomların varlığında farklı hassasiyet göstermesi

Olguların hafif ya da ciddi seyretemelerinin nedenleri bilinmemekle birlikte, genetik farklılıklar, viral yük, enfeksiyonun yolu ve altta yatan hastalıklar etken olarak ileri sürülmüştür.

Hastalığın klinik semptomlarının görüldüğü tek konakçı insandır. Enfeksiyon; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvelesan dönem olarak dört farklı dönem olarak tanımlanmıştır (4).

Kuluçka dönemi yaklaşık 3-7 gün sürmektedir. Kenenin tutunması ile hastalığın ortaya çıkması arasındaki süredir. Bu süre, viral yük ve enfeksiyon yoluna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir, hematojen yolla geçişlerde bu süre daha kısadır (4).

Prehemorajik dönem, ani ateş yükselmesi (39-41 derece) ile karakterizedir. Baş ağrısı, kas ağrıları ve baş dönmesi ateşe eşlik edebilir. Ortalama 4-5 gün süren ateşle birlikte ishal, bulantı ve kusma ortaya çıkabilir.

Grip benzeri bulgulardan dolayı birçok hastalıkla karışabilecek bu dönem yaklaşık 1-7 gün sürmektedir. Bu dönemde dikkat edilmesi gereken baş dahil vücudun üst yarısında hiperemi, skleral ve konjuktival hiperemi önemli fizik muayane bulgularıdır.

Hemorajik dönem, hastalığın 3-6. günlerinde ortaya çıkmaktadır. Ağız, burun ve mide mukozasında ve ciltte peteşiyal döküntüler meydana gelebilir. Özellikle ekstremelerde geniş alanlarda ekimoz şeklinde hemorajiler oluşabilir. Mukozal organlar olan burun, dişeti, gastrointestinal sistem, genital sistem, üriner sistem ve solunum yolları kanamalarına çok sık rastlanmaktadır (4).

Yapılan çeşitli çalışmalarda ülkemizde hepatomegali görülmesi % 20-40, splenomegali % 14-23 oranları arasında bildirilmiştir. Ağır seyreden olgularda hepatorenalsendrom ve dissemine intravasküler koagülopati (DİC) oluşabilir. İntrakranial hemoraji, konfüzyon ve somnolans kötü prognoz göstergeleridir (36).

Onuncu günden itibaren konvelesan dönem başlamaktadır. Bu dönemde atipik bulgular olan taşikardi, polinörit, dispne, görme, işitme ve hafıza kaybı görülebilir. Klinik seyri hafif orta olan hastalar yaklaşık 9-10. günde iyileşir ve tam iyileşme 2-6 haftaya kadar devam eder. Klinik bulgular başladıktan sonra çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda ölüm görülebilmektedir bu da süre olarak yaklaşık ikinci haftaya denk gelmektedir (36).

Trombositopeni enfeksiyonun değişmez bulgusudur. Hastalarda lökopeni, aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), ve kreatinin fosfokinaz (CPK) yükseklikleri vardır. Hemostaz testlerinden protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır. Fibrinojen düzeyi düşebilir, fibrin yıkım ürünleri artabilir. Tam kan sayımı ve biyokimya testleri dahil olmak üzere laboratuvar testleri sağ kalan hastalarda yaklaşık 5-9 günde normal sınırlara döner.

2.1.9. Tanı

Acil servise başvuran ateş ve kanama şikayeti olan hastaların semptom ve bulguları dikkatli değerlendirilmelidir. Kene temas öyküsü özellikle sorulmalı sağlık çalışanı ise enfekte insan veya hayvan kanı ile temas öyküsüne dikkat edilmelidir. Endemik bölgeye seyahat etmenin hastalığın görülmesi için risk faktörü olduğunu da akılda tutmak gerekmektedir (20).

Diğer VKA'lerde olduğu gibi KKKA'inde erken tanı hastalara müdahale ve nazokomiyal enfeksiyonun önlenmesi açısından çok önemlidir. Şüphelenilen olgular, hematolojik destek ve ribavirin açısından değerlendirilmelidirler. Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, viruslar ve enfeksiyon dışı etkenleri kapsar. Pulmoner tutulum, ensefalit benzeri klinik tablolar ön planda değildir. Ayrıca, ateş ve hastalık gelişimi akut seyirli olduğundan öyküsü 2-3 haftayı bulan hastalarda tanıdan uzaklaşılır. Örnek olarak, KKKA, nedeni bilinmeyen ateşlerin klasik tanımını içinde yer almaz.

Trombositopeni, lökopeni, nötropeni hemen hemen bütün olgularda görülür. Ciddi hastalarda anemi görülebilir. Aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) değerleri yüksektir. Başlangıçta proteinüri, daha sonra hematüri ortaya çıkar. Total protein, albümin değerleri azalabilir, hemostaz testlerinden protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzamıştır. Fibrinojen düzeyi düşebilir, fibrin yıkım ürünleri artabilir. Ciddi hastalarda bilirubin, üre ve kreatin değerleri yükselebilir (7).

Sağ kalan hastalarda laboratuvar değerleri yaklaşık 5-9 günde normal sınırlara döner. Kesin tanı virüsün izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler yöntemlere başvurularak tespit edilir (4).

2.1.9.a. Seroloji

ELİSA, KKKA'inde antikor tespiti için kullanılan en yaygın tekniktir. Duyarlılığı %90'nın üzerindedir. IgM akut enfeksiyonu gösterir ve enfeksiyonun birinci haftasında tespit edilir. Spesifik IgM düzeyi hastalığın başlangıcından 2-3 haftaya kadar en yüksek düzeydedir ve enfeksiyondan 4 ay sonra saptanamayacak seviyelere geriler (24). IgG hastalığın 7-10. gününde oluşur, ve kanda 5 yıl boyunca saptanabilir. Yeni bir enfeksiyon, tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ile ya da çift örnekte IgG lerin dört kat titre artışını saptayarak tanımlanabilir (24). Fatal seyreden olgularda antikor cevabı gösterilemeyebilir (20).

2.1.9.b. Virüsün İzolasyonu

Biyogüvenlik-4 standartları olan laboratuvarlarda virüs izolasyonu yapılabilir. Akut fazdaki kan veya doku örneklerinin yenidoğan fare beynine veya peritona inokulasyonu ile virüs izolasyonu sağlanır ve 2-5 günde sonuç alınabilir. Yapılan çalışmalarda yetişkin farelerin bağışıklığının virüse dayanıklı olduğu, yenidoğan fare beyninde ise virüsün hızla replike olduğu, yüksek titrede çoğaldığı tespit edilmiştir (4, 18).

2.1.9.c. Moleküler Yöntemler

Viremi genellikle hastalığın ilk 7-10 günü içindedir. Hız, hassasiyet ve emniyet göz önüne alındığında RT-PCR en güvenilir tanı yöntemidir. Viral yük hastalığın şiddeti ve mortalitesi hakkında fikir verir. Ağır hastalarda antikor yanıtı tespit etmek mümkün olmayabilir (18).

Moleküler yöntemler ile klinik örneklerden ve kenelerden virüsün genetik materyali ortaya konmaktadır. RT-PCR ile virüs RNA'sı hastalığın 16. gününe kadar ortaya çıkabilir. Spesifitesi yüksek olup kültür sonucu negatif çıkan örneklerde demoleküler yöntemler ile pozitif sonuç alınabilmektedir (17).

2.1.10 Risk Grupları ve Korunma

Kene tutunmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Ülkemizde ana risk grubu tarım ve hayvancılıkla uğraşanlardır. Bunun dışında Veteriner hekimler ve mezbaha işçileri de risk altındadır. Hayvan kesimi sırasında dolaylı olarak kenelere maruz kalmanın da risk oluşturduğu kabul edilmektedir (37). Kenelerle bulaşan infeksiyonların önlenmesinde iki temel strateji söz konusudur. Bunlar, kişisel korunma önlemlerinin uygulanması ve artan kene popülasyonunun kabul edilebilir seviyeye indirilmesidir. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene kontrolü yapmak, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi klasik kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler. Özellikle akşamları eve dönüşlerde genel vücut kontrolünün yapılması ve kene bulunması halinde hemen çıkartılması, olası infeksiyonların önüne geçmenin en önemli yoludur. Kene enfestasyonlarından korunmak amacıyla permetrin emdirilmiş dış katman giysilerin kullanılması önerilen bir yöntemdir. Ülkemizde bu yöntemin uygulanması teşvik edilmiş olsa da, gerek hedef kitlenin ilgisizliği, gerekse yanlış uygulamalar yüzünden (sadece paçalara sıkma) başarı sağlanamamıştır.

Hayvancılıkla uğraşanlar, enfekte doku ve kan ile temas etmemeli, hayvanlar üzerinde bulunan keneleri çıplak elle koparmaya veya ezmeye çalışmamalıdır (38). Günümüzde kene sayısını azaltmaya yönelik tek etkili yöntem akarid/insektisid uygulamalarıdır. Bu, hayvanların ve çevrenin ilaçlanması olarak iki şekilde yapılabilmektedir. Ulaşılabilen konak durumundaki hayvanlar (meraya çıkan çiftlik hayvanları) ilkbahardan itibaren periyodik olarak et ve süt ürünlerinde rezidüel etkisi olmayan akaridlerle ilaçlanarak, bunların üzerindeki kenelerin öldürülmesi ve takip eden kene enfestasyonlarının engellenmesi sağlanmalıdır. Bu uygulamanın düzenli olarak birkaç yıl süre ile yapılması kene sayısının azaltılması için en etkili yöntemdir. Çevre ilaçlaması doğada aktif veya inaktif durumda bulunan kenelerin öldürülmesi amacıyla uygulanır. Ancak bu, bilinmeyen etkisi ve beraberinde getirebileceği kabul edilemez olumsuzluklardan dolayı kuşku ile yaklaşılması gereken bir uygulamadır. Örneğin enfekte kenelerin bulunduğu kesin olarak bilinen bazı tarım arazilerinin sınırları ilaçlanabilir, ancak bunun dışında büyük çaplı çevre ilaçlamalarından kaçınılmalıdır.

2.1.11 Ayırıcı Tanı

KKKA septik şok, viral ve toksik hepatitler, bruselloz, tifo, şigelloz, salmonelloz, grip, meningokoksemi, febril nötropeni, B12 eksikliği, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), akut lösemi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), kollagen vasküler hastalıklar, HELLP sendromu ile karışabilir (4, 39).

Hastalıkların endemisitesine göre Hantavirüs hemorajileri, riketsiyoz ve Q ateşi, Akdeniz benekli ateşi, tripanozomiyazis, falciparum sıtması, leptospiroz, Kolorado ateşi, Kayalık Dağlar benekli ateşi, septisemik veba, Afrika'da Lassa ateşi ve Filovirüsler, Ebola ve Marburg virüs infeksiyonları da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (39).

2.1.12 Kenenin Çıkarılması

Kenenin tutunması durumunda önemli olan kenenin nasıl değil, ne zaman çıkarıldığıdır. Kenenin bir an önce çıkarılması herhangi bir hastalık etkeninin vücuda girmesini engellemek açısından çok önemlidir. Her ne kadar ince pens veya benzeri ticari araçlar kullanılabilir de, kenelerin el ile tutulup çıkarılması da geçerli bir yöntemdir. Önemli olan parmaklarımızla kene arasına bir bariyer koymaktır. Bu bir eldiven olabileceği gibi, peçete, ağaç yaprağı veya naylon parçası da olabilir. Kene vücuda tutunduğu en yakın yerden ince bir pens veya baş ve işaret parmakları ile sıkıca tutularak sabit ve yavaş bir kuvvetle çekilmelidir. Daha sonra, deri sabunlu su veya herhangi bir antiseptik ile iyice temizlenmelidir. Kene çıkarılmasında zorlanıldığı veya çekinildiği durumlarda bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Kenenin 'kafası' diye tanımlanan şey aslında deri içine soktuğu ağız organelleridir. Bunlar kitin yapısındadır ve salgı bezi içermez. Dolayısıyla deri içinde kalmaları durumunda virüsü bulaştırma riskleri minimumdur. Bu bir ağaç kıymığının batması gibi değerlendirilmeli ve daha sonra gerekli antiseptik özen gösterilerek çıkartılmalıdır. Kenelerde, kısa mekanik müdahale sonucu kusma diye tanımlanabilecek bir refleksten bahsedilemez. Keneyi yukarıda tarif edilen şekilde çıkarmak çok kısa süreli bir işlemdir ve kenenin kusup hastalık etkenlerini vermesi söz konusu değildir. Kenelerde kusma diye tanımlanabilecek yüksek miktarda ani tükürük salınımı ancak çeşitli kimyasal veya

fiziksel uyarılar sonucu oluşur. Bu nedenle kenelerin üzerine sigara basmak veya kolonya, gaz yağı, alkol, eter ve hatta sıvı sabun dökmek gibi yöntemler kesinlikle uygulanmamalıdır.

2.1.13. Tedavi

2.1.13.a. Destek Tedavisi

Destek tedavisi, tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Trombositopeni tedavisinde trombosit replasmanı, aPTT'nin uzamasına yönelik olarak taze donmuş plazma replasmanı, anemiye yönelik tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, renal yetmezlik gelişirse hemodiyaliz, solunum yetmezliği gelişirse mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması gerekli görülmektedir. Hastaların ağrı, ateş ve ajitasyonlarına yönelik semptomatik tedavi de gerekebilir. Gastrointestinal kanama varsa enteral beslenmenin kesilmesi, proton pompa inhibitörleri ile midenin korunması, parenteral beslenmenin sağlanması önerilmektedir (17).

2.1.13.b. Antiviral Tedavi

Ribavirin KKKA ve Lassa Ateşi dahil olmak üzere viral hemorajik ateş sendromlarında kullanılmış tek antiviral ajandır (39). Ribavirinin invitro çalışmalarda hücre kültürlerinde virüs replikasyonunu durdurduğu ortaya konmuştur.(4). Son yapılan çalışmalarda ribavirinin ilk 72 saatte kullanımıyla % 20 olan fatalite hızının %5'in altına indiği bildirilmiştir. Hastalığın erken döneminde ribavirin ile kortikosteroidlerin kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir ancak bu gözlemsel bir çalışma ile sınırlıdır (40).

KKKA'inde Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı hem tedavide hem de profilaksiste ribavirin kullanılmasını önermektedir (41, 42).

Ribavirin, in vitro çalışmalarda KKKA virüsüne karşı etkili olarak bulunmuştur (43, 44). In vitro inhibe edici konsantrasyonlarda ribavirinin makromoleküler sentezi ve sitokin yanıtını inhibe ettiği de gösterilmiştir. Farelerde ribavirinin karaciğerde KKKA virüsünün çoğalmasını belirgin olarak azalttığı ve

mortaliteyi düşürdüğü belirtilmiştir (43). Alternatif ilaçlar arasında ribavirinin KKKA'ine karşı en etkili ilaç olduğu bildirilmiştir (45). Ancak henüz uygun bir hayvan modeli geliştirilememiştir.

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi saptanmış bir hastadan eline iğne batması veya hasta bakımında yakın temas gibi yüksek riskli durumlarda ribavirin ile profilaksi önerilir (46). Yakın temas veya iğne batması söz konusu değilse, gūnaşırı tam kan sayımı ile takip yapılabileceği ve gerekirse ribavirin başlanabileceği belirtilmiştir.

Ribavirin başlangıç dozu 15 mg/kg 6 saatte birdir. Yetişkinler için 4x1 gr ve başlangıçta 2 gr yükleme dozu ile 4 gün süreyle verilir. İlk 4 günden sonra 6 gün boyunca 7.5 mg/kg 6 saatte bir, yetişkinler için 4x0.5 gr 6 gün süreyle verilir. Profilaksi 4x0.5 gr 7 gün boyunca önerilmektedir.

2.1.14. Mortalite Belirleyecileri

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, AST ve ALT (>700 ve >900 u/L) düzeylerinin yüksekliğinin, fatal vakaları tespit etmede daha duyarlı olduğu görülmüştür. Lökositoz, ölen dört hastadan sadece birinde görülmüştür. Konfüzyon, ense sertliği, birden fazla bölgeden kanama, uzun süren ateş, şuur bozukluğu, splenomegali, somnolans, hematemez, melena, yüksek ateş, DİC, böbrek yetmezliği klinik olarak tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir (4, 19, 47, 48).

2.1.15. Aşı Çalışmaları

Bugün için insanlarda kullanılan bir aşı bulunmamaktadır, aşı çalışmaları devam etmektedir (17).

Yaklaşık 30 yıl önce, KKKA enfeksiyonunun endemik olduğu bir bölgede sağlık çalışanları ve ordu personeli arasında bir aşılama programı uygulanmış, bu uygulama sonucunda olguların ve ölüm oranının azaldığı bildirilmiş olmakla birlikte, deneyim belirli bir dönem ve bir ülke ile sınırlıdır.

Avrupa'da 'kene aşısı' veya "kene ateşi aşısı" olarak bilinen aşı Tick-borne encephalitis virusuna karşı geliştirilmiş bir aşı olup kenelere ya da KKKA virusuna karşı koruyuculuğu yoktur.

2.1.16 Sağlık Çalışanları ve KKKA

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların takibi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA enfeksiyonu bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Bulgaristan'da 1953 ve 1965 yılları arasındaki salgından sonra % 52 ölüm oranıyla 42 nazokomiyal olgu saptanmıştır (49). Bugüne kadar, Pakistan, Dubai, Irak, Güney Afrika, Arnavutluk, Moritanya, İran ve Türkiye'den sağlık çalışanları arasında mesleki KKKA enfeksiyonu bildirilmiştir (46). Enfekte kana maruz kalan sağlık çalışanlarının %8.7'sinde ve iğne yaralanması olanların %33'ünde hastalık gelişmektedir (50). Perkütan yaralanma en yüksek bulaştırıcılık oranına neden olur. Hastalığın bulaşmasında diğer önemli risk faktörleri, gastrointestinal kanamanın önlenmeye çalışılması ve tanısı konulmamış hastaların acil serviste ameliyata alınmasıdır. Enfeksiyonun havayoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşkulandırmış olsa da, dökümanite edilmemiştir (49, 46). Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri mutlaka kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin efektif olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmamıştır (51). Bu durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Maruziyet sonrası profilaksi, esas olarak yüksek riskli kişilerde düşünülmelidir. Bu gruba en iyi örnek, KKKA hastalarının kanı ile kontamine iğne batmasıdır. Bu durumda oral ribavirin verilmelidir. Ayrıca enfeksiyona maruz kalan kişi tam kan sayımı ve biyokimya testleri ile takip edilmelidir (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim dalına son beş yılda başvuran 17 yaş üzeri 492 hastadan oluşturuldu.

Seçilen bireylerde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvurup KKKK tanısı alan hastaların laboratuvar değerleri (biyokimya parametrelerinden AKŞ, ALP, ALT, Amilaz, AST, BUN, CK, CKMB, D. bilirubin, GGT, CA, CL, Kreatinin, K, NA, T. bilirubin, TKŞ, Ürik asit değerleri; hemogram parametrelerinden Bazofil, Eozinofil, HCT, HGB, Lenfosit, MCH, MCHC, MCV, Monosit, MPV, Nötrofil, NRBC, PCT, PDW, PLT, RBC, WBC değerleri; koagülasyon parametrelerinden aPTT, D dimer, Fibrinojen, INR, PT değerleri) yaş ve cinsiyet parametrelerine bakıldı.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup araştırmada kullanılacak olan parametreler rutin hasta gruplarında bakılan parametrelerdir, araştırmaya özel parametre bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışmaya Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07.11.2018 tarih, 2018-11 sayı ve 06 karar numarasıyla Yerel Etik Kurul karar onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak 17 yaş üzerindeki hastaların acil servise başvurup KKKK tanısı alması yeterlidir.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 23.0 programı ile değerlendirilecektir. Verilerin normalliğine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılacaktır. Veriler parametrik şartları sağlıyorsa bağımsız iki grup için independent sample t test, ikiden fazla grup için F testi (ANOVA) ile analiz edilecektir. İki gruplu karşılaştırmalar için ANOVA kullanılırken, hangi grubun diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik varsayımını sağlayanlarda Tukey, homojenlik varsayımını sağlayamayanlarda Tamhane's T2 testleri kullanılacaktır. Varsayımlardan herhangi

biri veya hepsi sağlanmıyorsa, bağımsız iki grup için Mann Whitney U, ikiden fazla bağımsız grup için Kruskal Wallis testi kullanılacaktır. Sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanılacaktır. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alınacaktır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza son 5 yıl içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvurup KKKA tanısı alan 492 hasta alındı. Bu hastaların tamamı 17 yaş ve üzerinde olup yetişkin yaş grubundadır. Hastaların 30 tanesi tedavi sürecine yanıt vermemiş ve ex olmuştur. Çalışmaya aldığımız bireylerin minimum yaşı 17 maksimum yaşı 95 olup yaş değerleri 53.92 ± 16.94 olarak bulunmuştur ve ortanca yaş 55 olarak tespit edilmiştir (tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Ex olan ve taburcu olan bireylerin yaş yönünden karşılaştırılması

	Ex olan	Taburcu	p
Yaş (ortalama \pm)	59,76 \pm 15,89	53.54 \pm 15,89	0,051

Ex olan ve taburcu olan bireyler 17-65 ve 65 yaş üzeri olmak üzere iki grup olarak karşılaştırılmıştır. 17-65 yaş grubunda 343 hasta taburcu olurken aynı yaş grubunda 16 hasta ex olmuştur. 65 yaş üzeri yaş grubunda 119 hasta taburcu olurken 14 hasta ise ex olmuştur. Ex olan ve taburcu olan bireyler yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Ölenler arasında 17-65 yaş grubundaki bireyler %53.3'ünü, 65 ve yukarı yaştaki bireyler ise %46.7'sini oluşturmaktadır.

Tablo 4. 2. Ex olan ve taburcu olan bireylerin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş grubu	Ex olan	Taburcu olan	Total
17-65 yaş	16(%53.3)	343(%74.2)	359(%73)
66+ yaş	14(%46.7)	119(%25.8)	133(%27)
Total	30(%100)	462(%100)	492 (%100)

Çalışmamızda 492 hastanın 290'ı (%58.9) erkek 202'si (%41.1) kadındır. Ex olan ve yaşayan bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (tablo4.2).

Tablo 4. 3. Ex olan ve taburcu olan bireylerin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Cinsiyet	Ex olan(%)	Taburcu (%)	P
Kadın	11(%36.7)	191(%41.3)	P>0.005
Erkek	19 (%63.3)	271(%58,7)	
P	P>0.05	p>0.05	

$X^2=0,25$ $p=0,614$ $p>0,05$ önemsiz

Hastaların acil servise başvuru aylarına bakıldığında ocak aylarında toplam 11 başvuru, nisan aylarında toplam 41 başvuru, mayıs aylarında toplam 85 başvuru, haziran aylarında toplam 114 başvuru, temmuz aylarında toplam 134 başvuru, ağustos aylarında toplam 72 başvuru, eylül aylarında ise toplam 35 başvuru olduğu saptanmıştır. Hastaların başvuru aylarına göre ex olma sayıları Ocak 0, Nisan 5, Mayıs 5, Haziran 6, Temmuz 9, Ağustos 4, Eylül 1 olarak tespit edilmiştir. En fazla ölüm temmuz ayında başvuranlarda görülürken ocak ayında başvuranlarda ölüm görülmemiştir. Ex olan ve taburcu olan bireyler hastaneye başvuru aylarına göre karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4. 4. Ex olan ve taburcu olan bireylerin hastaneye başvuru aylarına göre karşılaştırılması

Aylar	Ex olan	Taburcu	Total
Ocak	0 (%0)	11(%2.4)	11(%2.4)
Nisan	5(%16.7)	36(%7.8)	41(%8.1)
Mayıs	5(%16.7)	80(17.3)	85 (%17.3)
Haziran	6(%20)	108 (%23.4)	114(%23.2)
Temmuz	9(%30)	125(%27.1)	134(%27.2)
Ağustos	4(%13.4)	68 (%14.7)	72(%14.6)
Eylül	1 (%3.3)	34(%7.4)	35 (%7.1)
Total	30 (%100)	462 (%100)	492(%100)

$X^2=4,55$ $p=0,714$ $p>0,05$ önemsiz

Ex olan ve taburcu olan bireyler biyokimya parametreleri yönünden karşılaştırıldığında ex olan bireylerde ALP, ALT, Amilaz, AST, BUN, D. bilirubin, GGT, Kreatinin, Potasyum, T.bilirubin ve Ürik asit düzeyleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p<0.05$). Yine ex olan bireylerde AKŞ, CL ve TKŞ değerleri yüksek olup istatistiksel olarak bu fark anlamsızdır ($p>0.05$). Taburcu olan bireylerde ise CK, CKMB ve Kalsiyum düzeyleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p<0.05$). Ex olan ve taburcu olan bireylerde sodyum değeri eşit olarak değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ex olan ve taburcu olan bireylerin biyokimya parametreleri yönünden karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler Median (min-maks)	Ex olan (N=30)	Taburcu (N=462)	P
AKŞ (mg/dL)	152(61-334)	111(70-2340)	0,148
ALP (U/L)	226(59-536)	87(32-712)	0,001
ALT (U/L)	717(20-2969)	95(7-2060)	0,001
Amilaz (U/L)	146(34-984)	77(15-584)	0,001
AST (U/L)	1689(36-18725)	130(10-14324)	0,001
BUN (mg/dL)	49,20(14,90-322,36)	16,72(5,35-117,01)	0,001
CK (U/L)	1300(152-12594)	23300(17-29964)	0,001
CK-MB (U/L)	70(22,6-304,6)	2880(8-630)	0,001
D.bilirubin (U/L)	1,67(0,07-10,84)	0,19(0,01-9,57)	0,001
GGT (U/L)	193(14-976)	57,50(4-1139)	0,001
CA (mg/dL)	7,70(6,20-9,47)	8,76(6,76-11,12)	0,001
CL (mEq/L)	106(95-130)	105(91-307)	0,098
Kreatinin (mg/dL)	2,95(0,53-9,11)	0,89(0,32-9,20)	0,001
K (mEq)	4,70(3,86-7,04)	4,35(3,24-94,06)	0,001
NA (mEq/L)	139(132-162)	139(128-3579)	0,203
T.bilirubin (U/L)	2,26(0,20-18,76)	0,54(0,10-11,16)	0,001
TKŞ (mg/dL)	120(61-341)	108(69-400)	0,634
Ürik asit (mg/dL)	7,45(4,40-15,80)	4,80(1,80-15)	0,001

Kısaltmalar: AKŞ, açlık kan şekeri; ALP, alkalenfosfataz; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; BUN, kan üre nitrojen; CK, kreatin kinaz; CKMB, kütle kreatin kinaz; D bilirubin, direkt bilirubin; GGT, gamaglutamil transpeptidaz; CA, kalsiyum; CL, klor; K, potasyum; NA, sodyum; t. bilirubin, total bilirubin; TKŞ, tokluk kan şekeri

Ex olan ve taburcu olan bireyler hemogram parametreleri yönünden karşılaştırıldığında ex olan bireylerde Bazofil, MCHC, MCV, Nötrofil, NRBC, PDW ve WBC düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p<0.05$). Yine ex olan bireylerde HCT, HGB, MCH, MPV, PDW, RBC değerleri daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu fark anlamsızdır ($p>0.05$). Taburcu olan bireylerde ise Monosit, PCT, PLT düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p<0.05$). Yine taburcu olan bireylerde Eozinofil ve Lenfosit değerleri daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu fark anlamsızdır ($p>0.05$) (tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Ex olan ve taburcu olan bireylerin hemogram parametreleri yönünden karşılaştırılması

Hemogram parametreleri median (min-maks)	Ex olan (N=30)	Taburcu (n=462)	P
Basofil (%)	0,07(0,01-0,86)	0,04(0-0,45)	0,009
Eozinofil (%)	0,55(0-0,81)	0,70(0-0,75)	0,459
HCT (%)	44,85(29,60-66,30)	1,60(25,70-60,30)	0,101
HGB (g/dL)	14,95(10,50-22)	14,70(9-21,30)	0,151
Lenfosit (%)	1,82(0,38-16,66)	1,91(0,49-6,33)	0,506
MCH (g/dL)	30,65(26-44,80)	29,90(20,10-188,50)	0,110
MCHC (g/dL)	34,90(29,90-48,70)	34,60(30,50-202,30)	0,028
MCV (%)	89,75(77,80-99,60)	87,90(61,10-121,70)	0,045
Monosit (%)	0,27(0,02-2,72)	0,51(0,07-8,71)	0,001
MPV (%)	11,35(8,60-14)	11,10(7,90-15)	0,127
Nötrofil (%)	6,61(0,50-38,32)	3,02(0,87-30,39)	0,001
NRBC (million/uL)	0,14(0-1787)	0(0-2000)	0,010
PCT (%)	0,09(0,01-0,51)	0,16(0,04-0,47)	0,001
PDW (%)	17,05(15,80-18,70)	16,60(15-19,10)	0,014
PLT (thousand/uL)	81(8-508)	156(28-496)	0,001
RBC (million/uL)	5,16(3,43-7,56)	5,08(2,26-7,07)	0,201
WBC (μ L)	8,11(0,85-39,98)	5,53(1,61-35,90)	0,005
Kısaltmalar : HCT, hematokrit; HGB, hemoglobin; MCH, ortalama korpusküler hemoglobin; MCHC, ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu; MCV, ortalama korpusküler hacim; MPV, ortalama trombosit hacmi; NRBC, çekirdekli eritrosit; PCT, prokalsitonin; PDW, trombosit dağılım genişliği; PLT, trombosit sayısı; RBC, kırmızı kan hücresi; WBC, beyaz kan hücresi			

Ex olan ve taburcu olan bireyler koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırıldığında ex olan bireylerde aPTT, D. dimer, INR düzeyleri daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p<0.05$). Taburcu olan bireylerde ise fibrinojen ve PT düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p<0.05$). Ex olan ve taburcu olan bireyler koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırıldığında tüm ölçümler yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Ex olan ve taburcu olan bireylerin koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması

Koagülasyon parametreleri median (min-maks)	Ex olan (n=30)	Taburcu (n=462)	P
aPTT (sec)	61,30(26,60-214,20)	34,36(23,70-149,10)	0,001
d Dimer($\mu\text{g/mL}$)	24110(36,01-114,000)	713(0,10-59806)	0,001
Fibrinojen (mg/dL)	224(85-1418)	343,50(107-1445)	0,001
INR sec)	1,79(0,97-3,29)	1,11(0,80-6,40)	0,01
PT (sec)		13,25(9,10-73,60)	
Kısaltmalar: aPTT, aktive parsiyel tromboplastin zamanı; PT, protrombin zamanı; INR, international normalized ratio			

*

5. TARTIŞMA

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), viral kanamalı ateşler sınıfından bir hastalıktır. Multi-sistemik tutulum ile seyreden ciddi morbidite ve mortalite ile karakterizedir. Hastalığın etkeni olan RNA virüs keneden direkt insanlara ya da kenelerden hayvanlara oradan da insanlara bulaşabilir. Hastaların kan ve vücut sıvıları ile de insandan insana geçiş mümkündür.

Vakaların çoğunluğu akut ateşli bir sürecin ardından sonra iyileşmelerine rağmen daha ağır seyreden hospitalize takip edilen vakalar %30 mortal seyretmektedir (52). Virus nazokomiyal yolla alındığında hastalığın inkübasyonu zoonotik yolla alınanlara göre daha uzundur ve hastalık daha şiddetli bulgular ile seyretmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde farklı düzeyde mortalite düzeyleri bildirilmekte ancak bunda virus subgrupları arasındaki patojenite farklılıklarının rol oynadığı düşünülmektedir.

Hastalık Kırım hemorajik ateşi olarak ilk defa 1944 yılında batı Kırım'da tarlalarından mahsül toplamaya çalışan yerli halka yardım eden iki yüzü aşkın Rus askerinde ortaya çıkan ateş ve ciddi hemoraji ile tanımlanmıştır (53). Aynı hastalık Rusya'nın değişik bölgelerinde ve Balkanlarda da tarif edilmiş ancak etken olan virus bir dönem için gösterilememiştir. Kongo Cumhuriyetinde 1967 de görülen bir hemorajik ateş vakasından izole edilen virusun daha sonra Kırım Hemorajik ateşi vakalarından izole edilen virus ile aynı olduğunun gösterilmesi ile virus Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi virusu olarak adlandırılmıştır (29,30). Hastalık Kırım başta olmak üzere eski Sovyetler Birliği olarak anılan birçok doğu Avrupa ülkesinde, Afrika ülkelerinde, Asya ve Orta Doğu ülkelerini de kapsayan çok geniş bir coğrafyada görülmektedir (54, 55). Türkiye'den KKKA vakalar son dört yılda doğu anadolu ve bazı karadeniz illerinde; özellikle Tokat, Yozgat ve Sivas'ta bildirilmiştir. Son yıllarda ülkemizde mortal seyreden vaka sayısındaki artış hastalığın önemini arttırmaktadır.

Biz bu çalışmada KKKA tanısı ile acil servise başvuran hastaları değerlendirmede rutin kullanılan laboratuvar değerlerini inceledik. Vakaların özellikle kırsal bölgelerde ortaya çıkması elisa testlerinin her merkezde yapılamamasından dolayı hekimlerin Kırım Kongodan şüphelendiği vakaları değerlendirmesine yardımcı olabilecek parametreleri belirlemek ve mortaliteyi öngörmedeki yerini saptamayı amaçladık.

Yaptığımız çalışmada Kırım Kongo kanamalı ateşi ön tanısı ile değerlendirilen 492 hastayı inceledik. Bunların 30 tanesi mortal seyretti. Geri kalan hastalar ise şifa ile taburcu edildi. Demografik veriler incelendiğinde her iki grupta da anlamlı bir farka rastlanmadı. Çalışmamızda mortal seyreden hastalarda biyokimya parametrelerinden ALP, ALT, Amilaz, AST, BUN, Direkt bilirubin, GGT, Kreatinin, Potasyum, T.bilirubin ve Ürik asit; hemogram parametrelerinden Bazofil, MCHC, MCV, Nötrofil, NRBC, PDW ve WBC; koagülasyon parametrelerinden ise aPTT, D. dimer, INR düzeyleri taburcu olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Yine çalışmamızda taburcu olan hastalarda biyokimya parametrelerinden CK, CKMB ve Kalsiyum düzeyleri; hemogram parametrelerinden Monosit, PCT, PLT düzeyleri; koagülasyon parametrelerinden ise Fibrinojen ve PT düzeyleri ex olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Duran A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Bolu ilinde 2006-2012 yılları arasında toplam 81 KKKA hastasından 6 ex olan hasta tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların % 54,3 ünü kadınlar oluştururken geri kalan % 45,7 si erkek hastalardır. P. Öngürü ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise toplam 83 hasta değerlendirilmiş, bu hastaların 9 tanesi ex olmuştur. Karakeçeli ve arkadaşlarının yaptığı 104 erkek ve 102 kadın hastanın değerlendirildiği çalışmada hastalığın görülmesinde cinsiyet açısından bir farka rastlanmamıştır (56). Çiğdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 56 kadın hastadan 1 tanesi ölümle, 37 erkek hastadan 4 tanesi ölümle sonuçlanmıştır. Yapılan bu çalışmada ölen hastaların yaş ortalaması 51.8 ± 20.9 yaşayan hastaların ise 48.3 ± 17.7 olduğu saptanmıştır. Yaş ve cinsiyetin ölen ve sağ kalan hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (57). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak erişkin

hasta grubu için yaş ve cinsiyetin mortalite üzerine bir etkisinin olmadığını saptadık. Bu veriler doğrultusunda KKKA hastalığının diğer hastalıklarla ilişkisinin de incelenmesinin önemli olacağını özellikle komorbid hastalıkların KKKA seyrine ne derece etki ettiğini belirlemeye yönelik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Gürdal Y.ve arkadaşlarının yaptığı Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarının rutin laboratuvar bulgularının hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde etkinliği adlı çalışmada PLT, HGB, PT, aPTT, INR, AST, ALT, LDH, CK değerleri arasındaki farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu parametreler arasından ex olan ve taburcu olan bireyler karşılaştırıldığında HGB değerleri arasındaki farkın önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Yine aynı çalışmada WBC, BUN, kreatinin değerleri arasındaki farkın önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu çalışmadan farklı olarak WBC ve BUN değerleri arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Yine aynı çalışmada hastalığı daha şiddetli geçiren hastalarda PT, aPTT, INR, AST, ALT, LDH, CK değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hastalığı şiddetli geçiren bireylerde HGB değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (58). Her iki çalışmada da KKKA'de özellikle koagülasyon parametrelerinin bozulduğu ve buna bağlı olarak DİC gelişmesine neden olduğu görülmektedir. Aynı zamanda her iki çalışmada da karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğu ve buna bağlı olarak karaciğer yetmezliği, multiorgan disfonksiyonu sonucu hastaların mortal seyrettiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak karaciğer fonksiyon testlerinde ve koagülasyon testlerindeki bozulmalar mortal seyreden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklara sahiptir.

K. Erenler ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada hastalar grup 1 ve grup 2 olarak ayrılmışlardır. Grup 1 hastalar PCR pozitif olup grup 2 hastalar PCR negatif olarak alınmıştır. Grup 1 hastalarda yaş, WBC, PLT, AKŞ, total bilirubin, kalsiyum ve klor değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise ex olan bireylerde bu parametrelerden PLT ve kalsiyum anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).Yine aynı çalışmada grup 1 hastalarda RBC, HGB, PT, INR, aPTT, BUN, AST, ALT, CK, CKMB, sodyum ve potasyum değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (59). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu değerlerden INR,

aPTT, BUN, AST, ALT değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada da böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğu, KKKA'inde böbrek ve karaciğer yetmezliği görülebildiğini doğrulamaktadır. Hastalığın mortalisine sebep olan ana nedenlerden biri olan kanamalardır. Vücutta hemostazda özellikle karaciğer fonksiyonlarının önemli yeri vardır. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması mortalite sebepleri arasında önemli bir yer edinmektedir.

Çiğdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HGB, Platelet, WBC, AST, ALT, ALP, LDH, aPTT, INR değerleri arasındaki farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu parametrelerden HGB hariç diğer parametreler arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Yine aynı çalışmada GGT, CK, PT değerleri arasındaki farkın önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda ise bu parametreler arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Yine aynı çalışmada ex olan hastalarda HGB, WBC, AST, ALT, ALP, LDH, aPTT ve INR değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Anlamlı olarak düşük bulunan değer ise PLT dir (57).

Mustafa Arslan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise hastalar kanamalı KKKA ve kanamasız KKKA olarak iki grup halinde değerlendirilmiştir. İki grup arasında PLT, HGB, PT, aPTT, INR, AST, LDH, CK, D dimer parametreleri arasındaki farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu parametrelerden sadece HGB değerleri arasındaki farkın önemsiz olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Diğer değerler arasındaki farkın bizim çalışmamızda da önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). WBC, CRP, ALT parametreleri arasındaki farkın ise önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$) (38). Bu parametrelerden ise WBC ve ALT çalışılmış olup bu değerler arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Faruk Karakeçili ve arkadaşlarının Erzincan ilinde yaptığı bir çalışmada ise 206 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Bu hastaların 188'inde lökopeni (% 91,2) 198'inde trombositopeni (% 96,1) 29 hastada (% 14) anemi tespit edilmiştir. 170 hastada (% 82,5) AST ve ALT düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. 173 hastada (% 84) LDH yüksekliği, 152 hastada (% 73,8) CK yüksekliği, 38 hastada (% 18,4) INR yüksekliği tespit edilmiştir (39). Bizim yaptığımız çalışmada ise benzer şekilde trombositopeni ve karaciğer fonksiyon enzimlerinin yüksekliği saptanmıştır. Yine benzer şekilde INR

yüksekliği ve koagülasyon parametrelerinin bozukluğu tespit edilmiştir.Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak lökopeni ve anemi tespit edilmemiştir.

P. Öngürü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise toplam toplam 83 hasta değerlendirilmiş, bu hastaların 9 tanesi ex olmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise toplam 492 hasta değerlendirilmiş olup bu hastalardan 462'si taburcu olmuş kalan 30 hasta ise ex olmuştur. İki grup halinde değerlendirilen hastalarda PLT, PT, aPTT, INR, Fibrinojen parametreleri arasındaki farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bu parametrelerin hepsi arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).Çalışılan parametrelerden D dimer arasındaki farkın önemsiz olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Bu çalışmadan farklı olarak bizim yaptığımız çalışmada D. Dimer değerleri arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Yine aynı çalışmada ex olan hastalarda PT, aPTT, INR anlamlı olarak yüksek bulunmuş, PLT ve Fibrinojen parametreleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur (60).

Hülya Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 423 hasta kanamalı ve kanamalı olmayan iki grup halinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan parametrelerden PLT, ALT, AST, CK, LDH, PT, aPTT, INR, D dimer arasındaki farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu parametreler arasından LDH çalışmaya dahil edilmemiş fakat diğer tüm değerler arasındaki farkın bu çalışmada olduğu gibi önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışılan parametrelerden WBC, BUN, kreatinin arasındaki farkın ise önemsiz olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).Bizim çalışmamızda ise bu değerler arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Kanamalı KKKK hastalarında PLT değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ex olan hastalarda PLT değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İki grup arasındaki BUN değeri eşit olarak değerlendirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise iki grup arasındaki sodyum değeri eşit olarak değerlendirilmiştir. Elektrolit imbalansı açısından KKKK herhangi bir bozukluğa sebep olmamakta daha çok hematolojik parametrelerdeki bozukluklular ön plana çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kırım Kongo kanamalı ateşi mortal seyreden multisistemik tutulumu olan bir hastalıktır. Acil servislere yüksek ateş ve kanama şikayeti ile başvuran hastalarda dikkatli bir değerlendirme yapılmalı, olası bir KKKA vakası atlanmamalıdır.

Erken dönemde KKKA'lı hastaların tedavisi için ve yüksek riskli durumlarda profilaksi için ribavirin kullanımı mesleki değerler ve sağlık hizmetin erişim hakkı temelinde haklı çıkarılabilmektedir; KKKA'da ribavirin kullanılmalıdır.

Acil servise başvuran KKKA düşünülen hastalarda hemogram parametrelerinden özellikle platelet; karaciğer fonksiyon testlerinden özellikle AST, ALT, ALP; böbrek fonksiyon testlerinden özellikle BUN ve kreatinin; koagülasyon parametrelerinden özellikle PT, aPTT, INR ve elektrolitlerden ise özellikle kalsiyum çalışılması önem arz etmekte olup, özellikle karaciğer ve koagülasyon parametrelerindeki bozulmalar hastalığın mortal seyredeceği hakkında acil hekime fikir verebilir. Bu durumdaki hastalar acil serviste değerlendirilirken geç kalınmadan tedavi altına alınmalı ve yatışı sağlanmalıdır.

Kırım Kongo kanamalı ateşinde tedavi ne kadar önemli olsa da halkı bilinçlendirmek ve koruyucu önlemlere dikkat çekmek için bölgesel toplantılar yapılmalı endemik bölgelerdeki yöneticilerin kenelere karşı korucuyu çevresel önlemleri arttırması konusunda önerilerde bulunulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Antivir Res. 2004; 64(3): 145-60
2. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006; 6(4): 203-14
3. World Health Organisation. Epidemiology of Crimean–Congo haemorrhagic fever virus: Turkey, Russian Federation, Bulgaria, Greece, Albania, Kosovo. 11 August 2008. www.who.org
4. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. LancetInfect Dis.2006;6:203-14.
5. T.C.Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Bölümü raporları, Ankara, 2005
6. Akın L. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi. Hacettepe Tıp Dergisi, 2008;39:134-143
7. Özkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. Yoğun Bakım Dergisi 2007; 7 (1): 85-90.
8. Duygu F, Çopur Çiçek A, Kaya T. Crimean-Congo hemorrhagic fever and pregnancy: Two cases. Journal of Microbiology and Infectious Diseases 2015;5(1):29-31
9. Vançelik S, Avşar Ü, Aktürk Z. Erzurum ili kırsalında halkın kırım kongo kanamalı ateşi hakkında bilgi, tutum ve davranışları. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 2012;36:156-9.
10. Tavşan Ö, Duygu F, Kaya T. Endemik bir bölgede Kasım ayında görülen kırım-kongo kanamalı ateşi olgusu. Klimik Dergisi 2012;25(3):130-2
11. Kara A. Kırım kongo kanamalı ateşi. Türk Pediatri Arşivi Dergisi 2008;43:108-18.
12. Suntur BM, Hepgüler KS. Kırım-kongo kanamalı ateşi: Kütahya'dan iki olgusunumu. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007;21(1):45-7.
13. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. ANKEM Derg. 2009; 23 (Ek 2): 234-240.
14. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007; 509-20.

15. Ozkurt Z. ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey:clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J.Infect.* 2006 ;52(3):207-15
16. Vatansever Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Epidemiyolojisinde Çevresel, Vektörel, İklimsel Değişikliklerin Rolü. 3.Ulusal VirolojiKongreKitabı, Bursa, 2007;203-209.
17. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-205.
18. Bente DA.,Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever.*Antiviralresearch.* 2013;100:159-189
19. Bakır M. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi *Ankem Derg.* 2004;18(Ek 2): 90-93
20. Seçmeer ve ark. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *J Pediatri Inf* 2010;4:152-161
21. Gargılı A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin Vektörleri, Vektör Biyolojisi. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı, Bursa, 2007:200-202
22. Ergönül Ö, Söyletir G, Doğanay M. Viral Kanamalı Ateşler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1: 1251-1265
23. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006; 193: 94
24. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4): 794-800.
25. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus' in 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins', Edited by Dongyou Liu, published by CRC Press. Chapter5, pages 37-52.
26. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioglu H. Pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic Fever: Vector Borne Zoonotic Dis 2013;13(7):429-37.
27. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(5):461-83.

28. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002;30(5):268-73.
29. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA. Dordrecht, NL, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*: Springer; 2007. p.221-31.
30. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193(7):941-4.
31. Peyrefitte CN, Perret M, Garcia S et al. Differential activation profiles of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus- and Dugbe virus-infected antigen-presenting cells. *J Gen Virol* 2010;91(Pt 1):189-98.
32. Saksida A, Duh D, Wraber B et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimeancongo hemorrhagic fever: *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1086-93.
33. Taşdelen Fışgın N. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Patogenez ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri. J Inf DisSpecial Topics* 2014;7(2):14-8.
34. Celikbas A, Ergonul O, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Polat-Duzgun A, 2005. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J Infect* 50: 363-5
35. Ergonul O, 2007. Clinical and Pathologic Features of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 207-220.
36. Çevik M. Kırım-Kongo Kanamalı ateşi: Klinik özellikleri. *Klinik Derg* 2004;17:59-61.
37. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Swanepoel R, Van Middlekoop A, Harvey S, Kustner HG, 1992. Risk of human infections with CrimeanCongo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg* 47: 337-45.

38. Whitehouse CA, 2007. Risk Groups and Control Measures for Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer, 273-280.
39. Ergönül Ö. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Virolog Current Opinion in 2012*; 2: (215-220)
40. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008;78(1): 125-131.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım Kongo kanamalı ateşi. 1. Baskı: Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı, 2005.
42. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> 10 June 2008
43. Tignor GH, Hanham CA, 1993. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 22: 309-25.
44. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ, 1989. Inhibition of Crimean Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 41: 581-5
45. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW, 1991. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest* 87: 1916-24.
46. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P, 2007. Estimates and Prevention of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Risks for Health care workers. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer, 281-294.
47. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and out comemeasures. *J Med Microbiol* 2005: 54 385-89.
48. Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, Burton J, Hewson R, Clegg C. Crimean-Congo hemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99(8):577-661.

49. Watts DM, Ksiasek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H, 1988. Crimean Congo hemorrhagic fever. In Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton, FL, USA: CRC.
50. van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB, 1985. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 68: 729-32.
51. Ergonul O, Zeller HG, Celikbas A, Dokuzoguz B, 2007. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis* 11: 48-51.
52. Gear, J., Crimean Congo Hemorrhagic Fever, in *CRC handbook of viral and rickettsial hemorrhagic fevers*, J. Gear, Editor. 1988, CRC Press: Florida. p. 121-129.
53. Chumakov, M., A. Butenko, and C.N.e. al., New data on the virus causing Crimean Haemorrhagic Fever. *Vop Virusol*, 1968. 13: p. 1377.
54. Papa, A., et al., Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis*, 2002. 8(8): p. 852-4.
55. Stickland, H., Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, in *Tropical medicine and emerging infectious diseases*, J. McCormick and S. Fischer-Hoch, Editors. 2000, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 284-287.
56. Karakecili F, Cikman A, Aydın M, Binay U. D., Kesik O.A., Özçiçek F, Evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory characteristics and mortality rate of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the northeast region of Turkey *J Vector Borne Dis* 55, September 2018, pp. 215–221
57. Hatipoglu C.A, Bulut C, Yetkin M.A, Ertem G.T, Erdinc F.S, Kilic E.K, Sari T, Kinikli S, Oral B, Demiroz A.P. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis*. 2010 Jul;42(6-7):516-21.
58. Yilmaz G., Koksali I., Topbas M., Yilmaz H., Aksoy F., The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: Severity prediction criteria *J Clin Virol* 2010 Apr;47(4):361-5

59. Erenler A.K.,Kulaksiz F., Ülger H., Çapraz M., Tomak L., Baydin A., Predictors of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Emergency Department Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015 Oct;19(20):3811-6

60. Onguru P., Dagdas S., Bodur H., Yilmaz M., Akinci E., Eren S., Ozet G., Coagulopathy Parameters in Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Its Relation With Mortality J Clin Lab Anal 2010;24(3):163-6.

