

Bir Devlet Hastanesine Başvuran Kene Temaslı Vakaların ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vakalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Tick and Crimean Congo Hemorrhagic Fever Cases Admitted to a State Hospital

Hatice BOZKURT YAVUZ¹, Ramazan YAVUZ²

ÖZ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) yüksek mortalitesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Çoğunlukla kene ile bulaşan bu hastalığın sıklığı bölgemizde artış halindedir. Araştırmanın amacı hastanemize kene ısırığı ile gelen olguların epidemiyolojik özelliklerini araştırmak, KKKA açısından değerlendirmek ve hastaneye yatış ilişkili risk faktörlerini belirlemektir. Retrospektif tipteki bu araştırmada 2018-2020 tarihleri arasında hastanemize 'zehirsiz böcek tarafından sokulma' ile başvuran ve kene tarafından sokulduğu tespit edilen 1606 olgunun 3744 başvurusu incelendi. Yıllar arasındaki farklar değerlendirildi. KKKA tanısı alan ve almayan hastalar karşılaştırıldı. Lojistik regresyon analiziyle hastane yatışını etkileyen risk faktörleri belirlendi. KKKA RT-PCR testi, sevk edilen toplam 47 kişinin 42'sinde pozitif geldi. Bu hastaların tedavilerinin hastanede yatarak gerçekleştirildiği görüldü. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında, KKKA nedeniyle hastane yatışı ile keneyi sağlık çalışanı dışında birinin çıkarması ('odds ratio' (OR):48,0; güven aralığı (GA): 6,56-360,0), ilk başvuru sırasında ek şikayet olması (OR:10,0; GA:41,0-253,0), Alanin Aminotransferaz, Aspartat Aminotransferaz, Laktat Dehidrogenaz, C-Reaktif Protein, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı ve Uluslararası Düzeltme Oranı (INR), Trombosit/ Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit oranı yüksekliği; Lökosit ve Trombosit düşüklüğü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu.

Bölgemizde KKKA vakaları son 3 yılda giderek artan bir seyir izlemiştir. KKKA hastalarında, kenenin sağlık çalışanı dışında biri tarafından çıkarılma oranı belirgin şekilde yüksekti. Bu nedenle endemik bölgelerde kene konusunda ek önlemler alınmasını ve hayvancılıkla uğraşan kişilere eğitim verilmesini öneriyoruz. Ayrıca gelişinde ek şikayeti bulunan veya belirtilen laboratuvar parametrelerinde anormallik tespit edilen olgular yakından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Kene, Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı

ABSTRACT

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is an important health problem due to high mortality. The frequency of this disease, mostly transmitted by ticks, is also on the rise in our region. The aim of this study is to reveal the epidemiological characteristics of tick bite and CCHF cases, and also to determine the risk factors associated with hospitalization. In this retrospective study, 3744 applications of 1606 cases who admitted to our hospital with "Non-venomous insect bites" between 2018 and 2020 were examined. The differences between the years were evaluated. Patients with and without the diagnosis of CCHF were compared. Risk factors affecting hospitalization were determined. Forty two of 47 patients' CCHF RT-PCR tests were positive and their treatment were carried out by hospitalization. Univariate logistic regression analysis showed statistically significant relationships between hospitalization and the removal of the tick by someone other than the healthcare worker (odds ratio (OR):48.0, confidence interval(CI):6.56-360.0); additional complaints at first admission (OR:102.0, CI:41.0-253.0); increased Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, Lactate Dehydrogenase, C-Reactive Protein, Activated Partial Thromboplastin Time, International Normalized Ratio (INR), Platelet /Lymphocyte ratio and Neutrophil/Lymphocyte ratio results; and decreased Leukocyte and Platelet results.

CCHF cases in our region have followed an increasing course in the last 3 years. The rate of tick removal by someone other than a healthcare worker was significantly higher in CCHF patients. Therefore, we recommend taking additional precautions regarding ticks and providing, training especially to farmers. In addition, cases with additional complaints or abnormalities in the specified laboratory parameters should be followed closely.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Tick, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio

T.C. Sağlık Bakanlığı Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/76 numaralı etik kurul kararı ile gerçekleştirildi.

¹ Uzm. Dr. Hatice BOZKURT YAVUZ¹, Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Şebinkarahisar Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, e-posta: haticebozkurtyavuz@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0468-2486

² Uzm. Dr. Ramazan YAVUZ, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Uzmanı, Şebinkarahisar Devlet Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları kliniği, drmazanyavuz@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-9662-1087

İletişim / Corresponding Author: Uzm. Dr. Hatice BOZKURT YAVUZ
e-posta/e-mail: haticebozkurtyavuz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 31.12.2021
Kabul Tarihi/Accepted: 17.02.2023

GİRİŞ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsü, Bunyaviridae takımından Nairovirus cinsine aittir. Nairovirus cinsi, 7 farklı serolojik alt gruba ayrılmış 34 farklı virüs içerir. Bu cinsten sadece 3 virüs insanlarda hastalığa neden olabilir.¹ Vektör aracılı bir hastalık olan KKKA, insanlara kene ısırıklarıyla, enfekte kenelerin ezilmesiyle, KKKA'lı bir hastayla temastan sonra, kanla veya viremik hayvanın vücut salgıları veya dokularıyla temas edilmesiyle bulaşabilir.² Klinik seyri hafif olabileceği gibi, hastalık ölümcül kanamalara da ilerleyebilir. Mortalite oranları değişkenlik göstermekle birlikte, %5-50 arasında değişmektedir.³ Ateş, yorgunluk, ani başlayan baş ağrısı, miyalji, karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma yaygın semptomlardır. Daha ağır vakalarda burun kanaması, hematemez, hematüri, gingival kanama, vajinal kanama, peteşi veya ekimoz görülebilir.^{4,5} Hastaların laboratuvar bulgularında Trombosit (PLT) ve Lökosit sayılarında düşüklük, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), yükselmiş aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) kreatin fosfokinaz (CK) ve laktik dehidrojenaz (LDH) görülür.^{5,6} Ayrıca bu testlerin sonuçlarının hastalığın seyri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^{7,8}

T.C. Sağlık Bakanlığı Vaka Yönetim Algoritmasına göre, endemik bölgede yaşayanlarda, ani başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, artralji, halsizlik, ishal ve kanama bulguları KKKA ayırıcı tanısına yönlendirir. Bu bulgulardan en az ikisinin varlığı durumunda, Tam kan sayımında $PLT < 150.000/mm^3$ ve/veya $Lökosit < 4000/mm^3$ ise hasta İkinci basamağa gönderilir. 2. basamak sağlık kuruluşunda hasta yatırılır, KKKA tanısı için kan alınır. Günlük hemogram, koagülasyon ve biyokimya bakılır. Destek tedavisi başlanır. Takipte $PLT < 150.000/mm^3$ ve/veya $lökosit < 4000/mm^3$ değilse, şikayetleri devam ediyorsa geçene kadar günlük tam kan takibi yapılır. Ancak klinik durumu ve laboratuvar değerleri hızla bozulanlar, şuur bulanıklığı

olanlar, $PLT < 50.000/mm^3$ ve aPTT uzamış olanlar, 60 yaşından büyük hastalar ve KKKA hastalığı tablosunu ağırlaştıracak organ yetmezliği ve hematolojik hastalık gibi eşlik eden başka hastalığı olanlar 3. basamak sağlık kuruluşuna sevk edilir.⁵

Ülkemizde KKKA vaka sayısı 2008 yılında 1315 iken ölüm sayısı 63 olarak gözlenmiştir. 2017 yılında vaka sayısı 343, ölüm sayısı 16 olarak görülmüştür. Yıllar içerisinde görülen vaka ve mortalite sayısında azalma görülmüştür.⁹ Bunun yanı sıra Dünya sağlık örgütü Avrupa bölgesi verilerine göre Türkiye en çok etkilenen ülke konumunda iken Bulgaristan'da sporadik vakalar bildirilmektedir ve 2015-2018 yıllarında toplam 16 vaka bildirilmiştir. Yunanistan 2018'de 1 vaka tanı alırken, İspanya 2016-2018 yıllarında 3 vaka bildirmiştir.¹⁰

İnsanlar, kenelerin ısırması yanında enfekte hastaların vücut sıvıları ile temas veya viremik hayvanlardan alınan kan veya dokularla temas yoluyla enfekte olurlar. Sağlık çalışanları KKKA enfeksiyonu için mesleki risk altındadır. KKKA hastasının vücut sıvıları ile temas veya enfekte hastadan kan alımı sırasında iğne batması nedeniyle enfekte olan, hatta mortalite ile sonuçlanan çok sayıda sağlık çalışanı vardır.¹¹

KKKA hastalığı mortal seyredabilen ve son yıllarda görülme sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Kene teması öyküsü olan hastalarda KKKA pozitiflik oranı ve bu hastalarda hastaneye yatış ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini belirlemek son derece önemlidir. Çalışmanın amacı da 2018, 2019 ve 2020 yıllarındaki kene vakalarını karşılaştırmak ve KKKA pozitifliğinin bu yıllardaki değişimini incelemek, ayrıca KKKA hastalarının laboratuvar sonuçlarını değerlendirmek ve hastaneye yatış ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

MATERYAL VE METOT

Bu araştırma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında ikinci basamak bir sağlık kuruluşu olan hastanemize başvuran ve Zehirsiz böcek tarafından sokulma (International Classification of Diseases - ICD 10 kodu: W57) veya Kırım Kongo Hemorajik Ateşi (ICD 10 kodu: A98.0) tanısı girilmiş hastalar tarandı.¹² Kene dışında kalan arı, örümcek ve tanımlanamayan böcekler tarafından sokulan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, yıllar arasındaki değişimi saptamak amacıyla 2018, 2019 ve 2020 yılında başvuran hastalar olarak 3 grupta incelendi.

Hastaların demografik verileri ve biyokimyasal verileri, hasta sayılarının aylara göre dağılımı, 3. basamak sağlık kuruluşuna sevk edilerek hastanede yatarak tedavi görenlerin oranları değerlendirildi. Sevk olan hastalardan, ilgili Halk Sağlığı Laboratuvarında çalışılan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (KKKA RT-PCR) sonuçlarına göre KKKA pozitif olanlar kesin tanı kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirmesi

İnterval verilerin dağılımı Kolmogrov Smirnov veya Shapiro Wilk testi ile

değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren bağımsız gruplar Student-t testi ile, non parametrik dağılım gösterenler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Eşit olmayan varyanslar için T testi kullanıldı. Ordinal verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. KKKA tanısı almada etkili faktörleri belirlemek için tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows Version 16.0 (SPSS Inc. Released 2007. SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc.) ile gerçekleştirildi $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma, TC Sağlık Bakanlığı Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/76 numaralı etik kurul kararı ile gerçekleştirildi.

Araştırmanın Kısıtlılıkları

Bazı hastalarda kenenin çıkarıldığı bölge bilgisine hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılamadı ve bu nedenle bu değişken değerlendirilemedi.

Teşekkür/Destekleyen Kuruluş

Hastanemizin bilgi işlem birimi sorumlusu Ömer Yenici'ye katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Yıllara ait hasta sayıları, yaş ve cinsiyet dağılımları, sevk oranları Tablo-1'de verilmiştir. Sevk oranlarında yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Ayrıca 3 yılda hastanemize farklı sebeplerle başvuran toplam hasta sayıları incelendiğinde, kene temaslı hasta/toplam hasta sayısı 2018, 2019 ve 2020 yılları için sırayla %1,39, %1,74 ve %2,84 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. 2018, 2019, 2020 Yıllarında Kene Teması İle Başvuran Olgu Sayıları

	2018	2019	2020
Olgu Sayısı	382	505	719
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	160/222	208/297	298/421
<18 yaş	69 (%18)	75(%15)	113(%16)
>65 yaş	106 (%28)	111(%22)	146(%20)
3.basamak sağlık kuruluşuna sevk olan hasta sayıları	2(%0,5)	6(%1,2)	39(%5,4)
KKKA RT- PCR pozitif hasta sayıları	2(%0,5)	5(%1)	35(%4,9)

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu,

KKKA RT-PCR testi 42 hastada pozitif olarak bulundu ve bu hastalar kesin tanı

kabul edildi. KKKA tanısı almış bu hastalar, hastanemizde kene teması nedeniyle rutin takibe alınan ve 3. basamak sağlık merkezine sevk edilmeyen hastalar karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,331$). Hemogram sonuçları NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı) ve PLR (Trombosit/Lenfosit oranı) oranlarını da içeren 15 parametrede incelenerek Tablo-2’de özetlendi.

Tablo 2. Hemogram, Biyokimya ve Koagülasyon Testleri Sonuçları - Medyan (IQR)

	KKKA RT-PCR pozitif hastalar	sevk olmayan olgular	p değeri
Olgu sayısı	42	1559	
Lökosit ($10^9/L$)	3,01 (2,21)	7,64 (2,65)	<0,001
Lenfosit ($10^9/L$)	0,5 (0,59)	2,83 (1,42)	<0,001
Nötrofil ($10^9/L$)	2,25 (2,15)	3,65 (1,65)	<0,001
Lenfosit (%)	15,65 (15,05)	34,6 (12,3)	<0,001
Nötrofil (%)	72,8 (18,65)	53,65 (13,4)	<0,001
Eosinofil (%)	0 (0,3)	2 (1,9)	<0,001
Basofil (%)	0,3 (0,3)	0,5 (0,4)	0,315
Monosit (%)	8,4 (5,18)	8,3 (2,4)	0,488
NLR	3,97 (5,82)	1,43 (0,80)	<0,001
PLR	210,5 (230,6)	93,45 (43,4)	<0,001
PLT ($10^9/L$)	110 (42,5)	243 (78)	<0,001
MPV (fL)	10,35 (1,22)	9,7 (1,2)	0,002
PDW (fL)	12,5 (2,95)	11,4 (2,1)	0,004
PCT (%)	0,12 (0,06)	0,24 (0,07)	<0,001
HGB (g/dL)	14 (1,72)	13,9 (2,1)	0,428
Kreatinin (mg/dL)	0,92 (0,31)	0,86 (0,31)	0,408
ALT (U/L)	35,33 (36,72)	17,45 (10)	0,03
AST (U/L)	51,68 (43,83)	19,54 (9)	0,01
LDH (U/L)	291,1 (129)	219,5 (67)	0,001
CRP (mg/dL)	1,48 (3,21)	0,09 (0,18)	0,001
INR	1,14 (0,24)	1,07 (0,14)	0,021
aPTT (s)	42,1 (8,55)	33,3 (5,3)	0,001

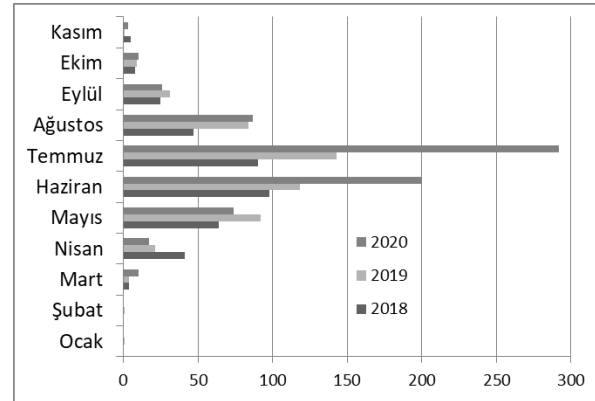
KKKA RT-PCR: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu, NLR:Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, PLT:Trombosit Sayısı, MPV:Ortalama Trombosit Hacmi, PDW: Platelet Dağılım Genişliği, PCT: Plateletcrit, HGB:Hemogloblin, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrojenaz, CRP:C-Reaktif Protein, PLT:Trombosit Sayısı, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

Hastaların büyük çoğunluğu kene ısırması nedeniyle gelmişti ve ek şikayetleri yoktu. 2018 yılında ek şikayet not edilen 7 hasta vardı ve bu hastaların 2’sinin KKKA tanısı

ile hastane yatışı yapıldı. 2019 yılında ek şikayeti olan 22 hastanın 3’ünün KKKA tanısı ile hastaneye yatışı yapıldı. 2020 yılında ise 68 hastanın anamnezinde ek şikayet mevcuttu. Bu 68 hastanın 31’inin KKKA tanısı ile hastanede yatarak tedavi aldığı görüldü. Hastaların birden fazla ek şikayeti olduğu için şikayetler tabloya ayrı ayrı yazıldı ve Tablo-3’te verildi.

Biyokimya ile koagülasyon test sonuçlarına ait ortanca, interquartile range (IQR) ve p değerleri Tablo-2’de verilmiştir. Olguların aylara göre dağılımı Şekil-1’de verildi. Aylar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Şekil 1. Kene Olgularının Aylara Göre Dağılımı



Üç yılda KKKA pozitif olan ve hastaneye yatan 42 hasta kene bakımından incelendiğinde 6 hastada kene teması öyküsü bulunmadığı ve hayvancılıkla uğraşan hastalar olduğu tespit edildi. 35 hastanın keneyi kendisinin veya bir yakınının çıkardığı, 1 hastada kenenin doktor tarafından çıkarıldığı bilgisine ulaşıldı. Tüm hastalar, KKKA RT-PCR pozitif olan hastalar ve sevk olmayan kene vakaları olarak gruplandırılarak değerlendirildiğinde iki grup arasında keneyi çıkaran kişi bakımından anlamlı fark bulundu. KKKA RT-PCR pozitif olanlarda keneyi kendi çıkarmış olma oranı yüksekti ($p<0,001$). Yatarak tedavi alan hastaların 30’u erkek 12’si kadındı ($p=0,074$). Hastanede yatarak tedavi alan KKKA hastaları ile kene şikayetiyle başvuran ancak sevk endikasyonu bulunmayan ve takipleri sonlandırılan

olguların karşılaştırıldığı tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo-4'te verilmiştir.

2018 yılında 6 hasta, 2019 yılında 13 hasta birden çok kez kene şikayeti ile gelirken, 2020 yılında 31 hastanın tekrarlayan kene tutması ile geldiği görüldü ve bu hastaların tümü kırsal alanda yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan hastalardı.

Tablo 3. İlk Başvuru Anında Ek Şikayetlerine Göre Olgu Sayısı

	2018	2019	2020
Ateş	2	5	38
Halsizlik	4	8	27
Bulantı/Kusma	2	8	22
Kas Eklem Ağrısı	1	2	11
Baş Ağrısı	0	1	9
İshal	2	1	6
Karın Ağrısı	0	2	3
Döküntü	0	1	3
Baş Dönmesi	0	2	2
Kulak Uğultusu/ Çınlama	0	2	1

KKKA Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görülmüştür. Her yaş ve cinsiyette görülebilen, viral bir hastalıktır. Orta Karadeniz, Doğu ve İç Anadolunun kuzey kesimlerinde görülme oranı fazladır. Ölümcül kanamalara ilerleyebilen önemli bir hastalıktır.^{3,13}

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 3 yıl arasında hasta sayılarında belirgin fark olması ve sevk oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması sonraki yıllar için endişe vericidir. 2020 yılında hastaneye başvuran hasta sayısı, muhtemelen COVID-19 pandemisine bağlı olarak, azalmasına rağmen kene ile başvuran hasta sayısı artmaya devam etmiştir. Böylece kene vakalarındaki artış daha dikkat çekici hale gelmiştir. Kene vakalarının toplam acil başvurularındaki oranı da yıllara göre artış göstermiştir. Bu da vaka sayılarındaki artışın bir başka göstergesidir. Halk sağlığı genel müdürlüğü 2008-2017 yılları arasındaki KKKA vakalarını ve mortalite oranlarını raporlamıştır. Bu rapora göre KKKA gittikçe azalan bir seyir izlemektedir.⁹ Çalışmamızda

bölgemiz için 2018 yılından itibaren bu tablonun tersine döndüğünü gözlemledik.

Çalışmamızda KKKA tanısı ile yatarak tedavi gören 8 hastanın ilk gelişinde hiçbir şikayet yoktu. Sadece kenenin çıkarılması için veya keneyi kendi çıkardıktan sonra kontrol için acile başvuran ve takip sırasında kan değerlerinde kötüleşme olması veya semptom ortaya çıkması nedeniyle sevk olan bu hastalar, takibin ne kadar önemli olduğunun net bir göstergesidir.

2018, 2019 ve 2020 yıllarının her üçünde de erkek cinsiyet hakimiyeti vardı ancak kadın erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ALT, AST ve LDH ile PT ve aPTT sonuçları KKKA hastalarında yükselir, lökosit ve PLT parametrelerinde ise düşük sonuçlar görülür.^{5,6} Bizim çalışmamızda belirtilen test sonuçları literatürle uyumludur. Sağlık bakanlığı KKKA vaka yönetim algoritmasında CRP bulunmasa da mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹⁴ Çalışmamızda da CRP değeri KKKA hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

KKKA'nın temel patolojik yolağı komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır.¹⁴ Ancak çalışmalar KKKA virüsünün endotel hücre aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir.¹⁶ Endotel aktivasyonunda lökositler endotele tutunur ve dokuya geçer.¹⁷ Ayrıca KKKA Lenfositlerde apoptoza neden olmaktadır.¹⁸ Bu durum lenfosit sayılarının neden düşük olduğuna bir açıklama getirebilir. KKKA hastalarında lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları düşük bulunabilir.¹⁹ Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde KKKA hastalarında lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları hasta olmayan gruba göre düşüktür. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit oranı (PLR) artmış inflamatuvar yanıtı gösterir. Malignite, ateroskleroz gibi çeşitli hastalıklarda da kötü prognozla ilişkilendirilmişlerdir.²⁰ Ayrıca KKKA hastalarında artan NLR oranının mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁴ Çalışmamızda lenfosit ve nötrofil sayıları düşmüştür ancak lenfosit sayılarındaki düşüş nötrofile göre daha

belirgin olduğu için, % Nötrofil değeri yükselmiştir. Çalışmamızda NLR ve PLR değerlerinin KKKA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldiğini gözlemledik.

Yılmaz ve arkadaşları PDW artışı ile hastalık seyri arasında korelasyon göstermiştir.³ KKKA hastalarında MPV'nin arttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur.^{21,22} Çalışmamızda da hasta grubunda MPV ve PDW istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır.

Kenelerin faaliyetlerinin sıcaklıkla artması nedeniyle hastalık sıklığı mevsimsel değişiklik gösterir. En fazla olgu Haziran-Eylül ayları arasında görülmektedir.²³ Çalışmamızda, kene ısırığı ile acil servisimize başvuruların Haziran ve Temmuz ayında olduğu görülmüştür.

KKKA pozitif gelen 40 hastanın 6'sında hastada kene teması öyküsü yoktu. 1 hastada kene bir sağlık çalışanı tarafından çıkarılmıştı. 33 hastada ise kene hastanın kendisi yada bir yakını tarafından çıkarılmıştı. Yani bir başka deyişle, kene teması öyküsü bulunan hastaların %97'sinin keneyi kendi çıkardığı tespit edildi. Ayrıca tüm çalışmada keneyi kendi çıkaran hastaların %8,6'sında kene parçası tespit edildi. Kenenin uygun şekilde çıkarılmasının kene kaynaklı hastalıklarda koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.²⁴ Bu nedenle halkın keneyi kendi çıkarmaması konusunda bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KKKA mortalite oranları değişkenlik göstermekle birlikte, %5-50 arasında değişmektedir.² Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumsuz şekilde KKKA RT-PCR testi pozitif gelen 42 hastanın hiçbirinde KKKA'ya bağlı mortalite görülmedi.

KKKA, inkübasyon, pre-hemorajik, hemorajik, iyileşme dönemleri olarak 4 ana faza ayrılır. Inkübasyon süresi bulaş yoluna bağlı olarak 3-7 gün sürebilir. Ardından 1-7 gün süren pre-hemorajik faz başlar ki bu

fazda ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, yaygın kas eklem ağrısı gibi grip benzeri, spesifik olmayan semptomlar mevcuttur. Bazı hastalar 1-3 gün sürebilen hemorajik faza ilerler, ağır vakalarda koagülasyon kaskadının bozulması ile hasta dissemine intravasküler koagülasyona, çoklu organ yetmezliğine ve şoka girebilir.²⁴ Çalışmamızda da pre-hemorajik faz ile uyumlu olacak şekilde yakınmaları olan hastalar mevcuttu. Endemik bölgelerde, grip benzeri spesifik olmayan semptomları olan hastalarda kene teması öyküsü olmasa da hastayı KKKA semptomları açısından bilgilendirmek, kan tahlili ile değerlendirmek oldukça önemlidir.²⁵ KKKA hayvanlarda asemptomatik seyrederek bu nedenle hayvancılık yapan kişi tarafından fark edilmez.²⁶ Enfekte hayvanın sekresyonları ile hayvancılık yapan kişilere hastalık bulaşabilmekte ve kene teması öyküsü olmadan KKKA hastalığı gelişebilmektedir.²⁷ Çalışmamızda da 6 hastada kene teması öyküsü bulunmamakta idi. Ayrıca trombositopeni yada bisitopeni gibi hematolojik bozukluklar ve ateş ile başvuran hastaların brusella enfeksiyonu açısından da değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu iki hastalık, hayvancılıkla uğraşan benzer popülasyonda görülebilir.²⁸

Çalışmamızda hastalar en çok ateş şikayeti ile başvururken kulak çınlaması gibi nadir şikayetler de mevcuttu. Kenelerin dış kulak yolu, timpanik membran gibi atipik yerleşimler gösterebileceği ve atipik semptomlara neden olabileceği özellikle endemik bölgelerde unutulmamalıdır.²⁹

Tablo 4. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanısı Alarak Hastanede Yatarak Tedavi Gören Hastalar İle Kene Isırması İle Gelen Fakat Sevk Endikasyonu Olmayan Olguların Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Karşılaştırılması

	OR	%95 GA	p değeri
Kendisi yada yakını tarafından çıkarılma	48,000	6,56 - 360	<0,001
Başvuru sırasında ek şikayet varlığı	102,000	41 - 253	<0,001
Erkek cinsiyet	1,890	0,93 - 3,82	0,075
Yaş	0,998	0,984 - 1,013	0,806
ALT	1,014	1,003 - 1,025	0,015
AST	1,043	1,027 - 1,058	<0,001
LDH	1,012	1,008 - 1,015	<0,001
CRP	3,260	2,096-5,082	<0,001
Lökosit (10 ⁹ /L)	0,392	0,32 - 0,48	<0,001
Lenfosit %	0,880	0,85 - 0,91	<0,001
Nötrofil %	1,115	1,083 - 1,148	<0,001
NLR	1,487	1,33 - 1,66	<0,001
PLR	1,014	1,011 - 1,017	<0,001
PLT (10 ⁹ /L)	0,968	0,961 - 0,975	<0,001
INR	3,114	1,174 - 8,26	0,022
aPTT	1,141	1,089 - 1,196	<0,001

OR:Odds Ratio, GA:Güven Aralığı, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrojenaz, CRP:C-Reaktif Protein, NLR:Nötrofil / Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit / Lenfosit Oranı, PLT:Trombosit Sayısı, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi sağlık çalışanları için de bir risk teşkil etmektedir. Klinikte muayene, kene çıkarma ve kan alma gibi işlemler sırasında; laboratuvarında numune analiz işlemleri sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle başvuruların arttığı dönemlerde, bu hastalar için acil servislerde uygun koşulların oluşturulması, sağlık personelinin eğitimi gerekmektedir.

Sonuç olarak bölgemizde kene ve KKKA vakaları artmaktadır. Halkın kenenin zararları ve korunma yolları hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Kene ile temas halinde mutlaka bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Ayrıca endemik bölgelerde, spesifik olmayan semptomlarda kene teması öyküsü olmasa bile, KKKA açısından dikkatli olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fillâtre P, Revest M. and Tattevin P. (2019). "Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update". *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49 (8), 574-585.
2. Duygu, F, Sari, T. and Celik, H. (2018). "Effects Of Platelet Function On The Haemorrhagic Manifestations And Mortality in Crimean-Congo Haemorrhagic Fever". *Le Infezioni in Medicina*, 26 (4), 341-346.
3. Yilmaz, H, Yilmaz, G, Mentese, A, Kostakoğlu, U, Karahan, S.C. and Köksal, İ. (2016). "Prognostic Impact Of Platelet Distribution Width in Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever". *Journal Of Medical Virology*, 88 (11), 1862-1866.
4. Whitehouse, C.A. (2004). "Crimean-Congo Hemorrhagic Fever". *Antiviral Research*, 64, 145-160.
5. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. (2011). "Zoonotik Hastalıklar Katilimci Kitabı". Erişim adresi: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Zoonotik%20Hastalıklar%20Katilimci%20Kitabi.pdf>. (Erişim tarihi:24.12.2020)
6. Yilmaz, G, Köksal, İ, Topbas, M, Yilmaz, H. and Aksoy, F. (2010). "The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: Severity prediction criteria". *Journal of Clinical Virology*, 47, 361-365.
7. Cevik, M.A, Erbay, A, Bodur, H, Gülderen, E, Baştuğ, A, Kubar, A. and Akinci, E. (2008). "Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality". *International Journal of Infectious Diseases*, 12 (4), 374-9.

8. Hatipoglu, CA, Bulut, C, Yetkin, M.A, Ertem, G.T, Erdinc, F.S, Kilic, E.K, Sari, T, Kinikli, S, Oral, B. and Demiroz, AP. (2010). "Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey". *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42 (6-7), 516-521.
9. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2017). "KKKA Türkiye 2008-2017 istatistik verileri". Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-kkka/zoootikvektorel-kkka-istatistik>. (Erişim tarihi: 20.04.2021).
10. European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). "Crimean-Congo haemorrhagic fever. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019". Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/crimean-congo-haemorrhagic-fever-annual-epidemiological-report-2019> (Erişim tarihi: 05.05.2021).
11. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, Zeller H. and Ergonul O. (2014). "Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey". *Emerging Infectious Diseases*, 20 (3), 477-479.
12. Dünya Sağlık Örgütü. (2019). "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision". Erişim adresi: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (Erişim tarihi: 20.04.2021).
13. Alkan-Çeviker, S, Günal, Ö. and Kılıç, SS. (2019). "Retrospective Analysis of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Cases". *Klinik Dergisi*, 32 (3), 275-280.
14. Avcı, O. and Gündoğdu, O. (2020). "The Relationship Between Platelet/Lymphocyte And Neutrophil/Lymphocyte Ratios And Mortality İn Intensive Care Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever". *Erciyes Medical Journal*, 42 (4), 425-430.
15. Duru, F. and Fışgın, T. (2009). "Hematological Aspects Of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever". *Turkish Journal of Hematology*, 26, 161-166.
16. Connolly-Andersen, A.M, Moll, G, Andersson, C, Akerström, S, Karlberg, H, Douagi, I. and Mirazimi, A. (2011). "Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Activates Endothelial Cells". *Journal of Virology*, 85 (15), 7766-7774.
17. Hunt, BJ. and Jurd, K.M. (1998). "Endothelial cell activation. A central pathophysiological process". *British Medical Journal*, 316 (7141), 1328-1329.
18. Wahid, B, Altaf, S, Naeem, N, Ilyas, N. and Idrees, M. (2019). "Scoping Review of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Literature and Implications of Future Research". *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 29 (6), 563-573.
19. Doğan, E, Girişgin, AS, Ertekin, B. ve Demirci, O.L. (2021). "Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Hemogram Parametrelerinin Tanısal Değeri". *Genel Tıp Dergisi*, 31 (2), 101-104.
20. Alan, S, Tuna, S. and Türkoğlu, EB. (2015). "The Relation Of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, And Mean Platelet Volume With The Presence And Severity of Behçet's Syndrome". *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 31 (12), 626-31.
21. Kocer, D, Sarıguzel, FM, Gözütok, F, Yagci, D, Karakukcu, C. and Godekmerdan, A. (2015). "Mean Platelet Volume and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever". *Acta Medica Anatolia*, 3 (1), 5-9.
22. Aktaş, T, Aktaş, F, Özmen, C, Özmen, Z, Kaya, T. and Demir, O. (2017). "Mean Platelet Volume (MPV): A New Predictor Of Pulmonary Findings And Survival In Cchf Patients?". *Acta Medica Mediterranea*, 33, 183-190.
23. Korkmaz, T, Sirmatel, F, and Boztaş, G. (2011). "Evaluation of the Patients Applying to the Hospital for a Tick Bite". *Klinik Dergisi*, 24 (1), 44-47.
24. Oteo, J.A, Martínez de Artoles, V, Gómez-Cadiñanos, R, Casas, J.M, Blanco, J.R. and Rosel, L. (1996). "Evaluation Of Methods Of Tick Removal İn Human İxodidiasis". *Revista Clínica Española*, 196 (9), 584-587.
25. Garrison, A.R, Smith, D.R. and Golden, J.W. (2019). "Animal Models for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Human Disease". *Viruses*, 11 (7),590.
26. Burt, FJ, Swanepoel, R. and Braack, LE. (1993). "Enzyme-Linked İmmunosorbent Assays For The Detection Of Antibody To Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus İn The Sera Of Livestock And Wild Vertebrates". *Epidemiology and Infection*, 111 (3), 547-557.
27. Nasirian, H. (2019). "Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Seroprevalence: A Systematic Review And Meta-Analysis". *Acta Tropica*, 196, 102-120.
28. Büyüktuna, SA, Öksüz, C. and Hasbek, M. (2019). "Concurrent Brucellosis And Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: A Case Report". *Klinik Dergisi*, 32 (3), 338-340.
29. Yavuz, R. and Bozkurt Yavuz, H. (2021). "Dead End For Ticks: External Auditory Canal". *KBB ve BBC Dergisi*, 29 (4), 293-296.