T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİNDE SERUM CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 DÜZEYLERİNİN KLİNİK SEYİR VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Dr. Rumeysa TEMUR ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma KESMEZ CAN

Bu tez 14062 protokol no'lu proje olarak Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Rumeysa TEMUR ÇELİK	**Sınav tarihi:** 07 /11 / 2025
Anabilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Fatma KESMEZ CAN 01.12.2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Serum Cxcl-4, Cxcl-5, Cxcl-10 Düzeylerinin Klinik Seyir Ve Prognozla İlişkisi **Belirlenme Tarihi :01.01.2023**	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof Dr Kemalettin ÖZDEN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof DR Ayşe ALBAYRAK	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç Dr Fatma KESMEZ CAN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi 5
2.1.1. Tanım 5
2.1.2. Tarihçe 6
2.1.3. Epidemiyoloji 6
2.1.4. Etken 10
2.1.5. Bulaşma 12
2.1.6. Patogenez 15
2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri 17
2.1.8. Tanı 22
2.1.9. Olgu Tanımları 26
2.1.10. Ayırıcı Tanı 27
2.1.11. Laboratuvar Bulguları 28
2.1.12. Tedavi 29
2.1.13. Kötü Prognoz Kriterleri 36
2.1.14. Korunma ve Kontrol 39
2.2. Kemokinler 43
2.2.1. Genel Özellikleri 43
2.2.2. CXCL-4'ün İşlevleri 45
2.2.3. CXCL-5'in İşlevleri 46
2.2.4. CXCL-10'un İşlevleri 47

3. GEREÇ ve YÖNTEM 50
3.1. Çalışmanın Şekli 50
3.2. Hasta Seçimi 50
3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları 51
3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması 51
3.3.2. Serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 Düzeylerinin Saptanması 52
3.4. İstatistiksel Analiz 52
4. BULGULAR 53
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular 53
4.2. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları 56
4.3. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları 58
4.4. Hastalar ile Kontrol Grubunun Kemokin Düzeyleri Karşılaştırması 59
4.5. Hafif-orta ve Ağır Prognozlu Hastaların Kemokin Düzeylerinin Karşılaştırması 64
4.6. Hastalarda Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Parametrelerinin Serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 Düzeyleri ile Karşılaştırılması 66
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇLAR 86
KAYNAKLAR 88

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı 53
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları 53
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının meslek gruplarına göre dağılımları 54
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının komorbid hastalık, ilaç kullanım öyküsü verileri 55
Tablo 5. KKKA hastalarının seyahat, kene teması, kene çıkarma öykülerine ait veriler 55
Tablo 6. KKKA hastalarının ikamet ettikleri bölgeler 56
Tablo 7. Erzurum ilindeki KKKA hastalarının ikamet ettikleri ilçelere göre dağılımı 56
Tablo 8. KKKA hastalarında semptomların dağılımı 57
Tablo 9. Kanaması olan hastaların tespit edilen kanama odaklarının dağılımı 57
Tablo 10. KKKA hastalarına verilen tedavi protokolleri 58
Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarında dağılımı 59
Tablo 12. KKKA hastaları ile kontrol grubunun kemokin düzeyleri 60
Tablo 13. Ağır hastalar ile kontrol grubunun kemokin düzeyleri 60
Tablo 14. Hafif-orta hastalar ile kontrol grubunun kemokin düzeyleri 60
Tablo 15. Hafif-orta ve ağır prognozlu hastaların kemokin düzeyleri 64
Tablo 16. Kanaması olan ve olmayan hastaların kemokin düzeyleri 64
Tablo 17. Hafif-orta ve ağır hastaların laboratuvar değerleri ile kemokin değerleri arasındaki ilişki 67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. KKKA'nın coğrafi dağılımı..... 7
Şekil 2.2. Kelkit Vadisi..... 8
Şekil 2.3. Türkiye'de 2017 yılı KKKA hastalığının insidans haritası. 9
Şekil 2.4. KKKA virüsünün elektron mikroskobu görüntüsü (a) ve şematik gösterimi (b) 11
Şekil 2.5. Kene ve kenenin gelişim evreleri 12
Şekil 2.6. Kenelerin yaşam döngüsü ve KKKA virüsünü taşımaları..... 13
Şekil 2.7. KKKA enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri 22

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastalara ait meslek gruplarının dağılımı 54
Grafik 2. Hasta ve kontrol gruplarının CXCL-4 değerlerinin karşılaştırılması 61
Grafik 3. Hasta ve kontrol gruplarının CXCL-5 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir.) 61
Grafik 4. Hasta ve kontrol gruplarının CXCL-10 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir.) 62
Grafik 5. Ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarının CXCL-4 değerlerinin karşılaştırılması (uç değerler dahil edilmemiştir.) 62
Grafik 6. Ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarının CXCL-5 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir) 63
Grafik 7. Ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarının CXCL-10 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir) 63
Grafik 8. Ağır ve hafif-orta hasta gruplarının CXCL-4 değerlerinin karşılaştırılması (uç değerler dahil edilmemiştir.) 65
Grafik 9. Ağır ve hafif-orta hasta gruplarının CXCL-5 değerlerinin karşılaştırılması (uç değerler dahil edilmemiştir.) 65
Grafik 10. Ağır ve hafif-orta hasta gruplarının CXCL-10 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir.) 66
Grafik 11. Hafif-orta hasta grubunda AST ile CXCL-4 arasındaki korelasyona ait saçılım grafiği 68
Grafik 12. Ağır hasta grubunda ALT ile CXCL-4 arasındaki korelasyona ait saçılım grafiği 68

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT : Alanin Aminotransferaz
aPTT : Activated Partial Thromboplastin Time
AST : Aspartat Aminotransferaz
BUN : Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
CRP : C-Reaktif Protein
CXCL-10 : C-X-C Motifli Ligand 10 (IP-10)
CXCL-4 : C-X-C Motifli Ligand 4 (Trombosit Faktörü 4)
CXCL-5 : C-X-C Motifli Ligand 5 (Epitelyal Nötrofil Aktive Edici Protein)
CXCR3 : C-X-C Motifli Kemokin Reseptörü 3
DNA : Deoksiribonükleik Asit
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzime Bağlı İmmünosorbent Test)
ENA-78 : Epithelial Neutrophil Activating Peptide 78
Hb : Hemoglobin
Hct : Hematokrit
IFN-γ : Interferon Gama
IL-10 : Interlökin 10
IL-6 : Interlökin 6
INR : International Normalized Ratio
IP-10 : Interferon Gamma Induced Protein 10 (CXCL-10)
IU : International Unit (Uluslararası Birim)
KKKA : Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV : Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH : Laktat Dehidrogenaz
OD : Optical Density (Optik Yoğunluk)
PCR : Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PLT : Platelet (Trombosit)
PT : Prothrombin Time

RNA	: Ribonükleik Asit
SD	: Standard Deviation (Standart Sapma)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Th hücreleri	: T helper hücreleri (Yardımcı T hücreleri)
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman rehberlik eden, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Zülal ÖZKURT, Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK, Doç. Dr. Handan ALAY ve özellikle tez sürecimin her aşamasında sabırla destek olan, katkılarını ve emeğini hiçbir zaman unutamayacağım kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Fatma KESMEZ CAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar sürecindeki katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e ve laboratuvar çalışanlarına; istatistiksel analizlerimde bana destek olan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ezel BİLGE YERLİ'ye teşekkür ederim.

Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalıştığımız ve birbirimize pek çok konuda destek ve yardımcı olduğumuz tüm asistan doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi-manevi desteklerini bir an bile eksik etmeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren, dualarıyla ve sevgileriyle bu süreci kolaylaştıran canım anneme, babama ve sevgili kardeşlerime gönülden teşekkür ederim.

Hayat yolculuğunda bana yoldaş olan, en yoğun, en yorucu zamanlarda bile anlayışı ve sabrıyla içimi ferahlatan, varlığıyla güç bulduğum sevgili eşim Uzm. Dr. Hüseyin ÇELİK'e hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp tez çalışmam süresince bana sabırla destek olduğu, her zorluğu birlikte aşmamızı sağladığı ve hayattaki en büyük motivasyon kaynağım olduğu için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rumeysa TEMUR ÇELİK

ÖZET

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 Düzeylerinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi

Giriş ve Amaç: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), keneler aracılığıyla bulaşan ve şiddetli klinik tabloya yol açabilen zoonotik bir viral enfeksiyondur. Hastalığın ağır seyri, yüksek viral yük ve aşırı inflamatuar yanıtla ilişkilidir. Bu süreçte, özellikle CXCL ailesine ait kemokinler, immün hücrelerin inflamasyon bölgesine göçü ve aktivasyonunda önemli rol oynar. Çalışmamızda, KKKA hastalarında CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeylerinin hastalık şiddeti ve klinik kötüleşme ile ilişkisini araştırarak, bu moleküllerin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Böylece erken tanı ve müdahale ile mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2024 ile Eylül 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısıyla takip edilen 50 erişkin hasta ile aynı dönemde sağlıklı ve demografik özellikleri hasta grubuna benzer 30 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan, hastaneye yatışlarının ilk günü kan örnekleri alınmış, bu örneklerden C-X-C motifli kemokin ligandı 4 (CXCL-4), CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeyleri, Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda; ticari Human Platelet Factor 4 (PF4)/CXCL4, Human Epithelial Neutrophil Activating Peptide 78 (ENA-78)/CXCL5, Human Interferon Gamma Induced Protein 10kDa (IP-10)/CXCL10 ELISA (enzime bağlı immünosorbent tahlili) kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Testler sırasında numuneler uygun koşullarda çözdürülmüş ve üretici firma protokollerine uygun şekilde analiz edilmiştir. Hastalar, klinik ve laboratuvar bulgulara göre Ergönül ve arkadaşlarının modifiye ettiği kriterler ışığında değerlendirilerek hafif-orta ve ağır hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca kanama varlığına göre alt gruplar oluşturulmuş, bu gruplar arasında klinik semptomlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

Verilerin analizi SPSS v23 programında yapılmış olup $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen KKKA hastalarının CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 ortalama değerleri sırasıyla 4024.9 ± 1839.7, 1773.9 ± 765.2 ve 574.1 ± 295.8 olarak ölçülürken, kontrol grubundaki değerler belirgin şekilde daha düşüktü. Hasta ve kontrol grupları arasında kemokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0.001$). Hastalar, ağır (n=23) ve hafif-orta (n=27) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Ağır hasta grubunda CXCL-4 (5227.3 ± 1781.1), CXCL-5 (2275.6 ± 877.5) ve CXCL-10 (764.6 ± 345.7) değerleri, hafif-orta grubun (sırasıyla 3000.7 ± 1151.8, 1346.6 ± 199.3, 411.7 ± 65.6) üzerinde bulundu ve bu farklar anlamlıydı ($p < 0.001$). Fizik muayenede kanaması olan ve olmayan hastalar arasında kemokin düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ağır hasta grubunda ALT ile CXCL-4 arasında, hafif-orta grupta ise AST ile CXCL-4 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$). CXCL-5 ve CXCL-10 değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: KKKA hastalarında serum CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve hastalığın şiddeti arttıkça bu düzeylerin daha da yükseldiği gözlenmiştir. Bu kemokinlerin, hastalık seyri ve prognozuyla ilişkili potansiyel biyobelirteçler olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10, kemokin

ABSTRACT

The Relationship Between Serum CXCL-4, CXCL-5, and CXCL-10 Levels and Clinical Course and Prognosis in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Introduction and Background: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a zoonotic viral infection transmitted by ticks, leading to a severe clinical presentation. The severe course of the disease is associated with high viral load and an excessive inflammatory response. In this process, chemokines belonging to the CXCL family play a critical role in the migration and activation of immune cells at the site of inflammation. This study aimed to investigate the relationship between serum levels of CXCL-4, CXCL-5, and CXCL-10 chemokines and disease severity and clinical deterioration in CCHF patients, evaluating the potential use of these molecules as biomarkers. Early diagnosis and intervention may contribute to reducing mortality.

Materials and Methods: Between March 2024 and September 2025, 50 adult patients diagnosed with CCHF and followed at the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine, alongside 30 healthy individuals with similar demographic characteristics, were included in the study. Blood samples were obtained from the patients on the first day of hospital admission. The serum levels of C-X-C motif chemokine ligand 4 (CXCL-4), CXCL-5, and CXCL-10 were quantitatively measured at the Medical Biochemistry Laboratory of Atatürk University Health Research and Application Center. For the analysis, commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used: Human Platelet Factor 4 (PF4)/CXCL4, Human Epithelial Neutrophil Activating Peptide 78 (ENA-78)/CXCL5, and Human Interferon Gamma-Induced Protein 10 kDa (IP-10)/CXCL10. Samples were thawed under appropriate conditions and analyzed according to the manufacturer's instructions. Patients were classified into mild-moderate and severe groups according to modified criteria proposed by Ergönül et al., based on clinical and laboratory parameters. Subgroups were also formed based on the presence or absence of hemorrhage. Clinical symptoms, physical examination findings, and laboratory values were compared statistically among these groups. Data analysis was performed using SPSS v23. Normality of numerical variables was tested

with the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric or non-parametric tests were applied accordingly. Group comparisons used the Mann-Whitney U test, and correlations were assessed by Spearman's rank correlation test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Mean levels of CXCL-4, CXCL-5, and CXCL-10 in CCHF patients were 4024.9 ± 1839.7, 1773.9 ± 765.2, and 574.1 ± 295.8 pg/mL, respectively, significantly higher than those in controls ($p < 0.001$). Patients were divided into severe (n=23) and mild-moderate (n=27) subgroups. Severe cases exhibited higher mean levels of CXCL-4 (5227.3 ± 1781.1), CXCL-5 (2275.6 ± 877.5), and CXCL-10 (764.6 ± 345.7) compared to the mild-moderate group (3000.7 ± 1151.8, 1346.6 ± 199.3, 411.7 ± 65.6), with statistically significant differences ($p < 0.001$). No significant difference in chemokine levels was observed between patients with and without hemorrhage ($p > 0.05$). Positive correlations were identified between ALT and CXCL-4 in the severe group, and between AST and CXCL-4 in the mild-moderate group ($p < 0.05$). No significant correlations were found between CXCL-5 or CXCL-10 and other laboratory parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: Serum levels of CXCL-4, CXCL-5, and CXCL-10 are significantly elevated in CCHF patients and increase proportionally with disease severity. These chemokines may serve as potential biomarkers associated with disease progression and prognosis.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10, Chemokine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi'nde (KKKA) etken, keneler tarafından taşınan Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirüs grubuna ait tek sarmallı RNA virüsü olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) olup; hastalık ateş, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve ağır vakalarda kanama gibi bulgularla seyreder. KKKA, ölümlere neden olabilen zoonotik (hayvanlardan insanlara bulaşan) bir enfeksiyon hastalığıdır (1).

KKKAV, enfekte kenelerin insanları ısırması veya insanlara temas etmesi sonucu yayılır. Endemik bölgelerde, özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşan kişilerde ve açık havada çalışanlarda enfeksiyon riski yüksektir. Ayrıca, viremik hayvanların kanı veya dokularıyla doğrudan temas ile de insanlara bulaşabilir (2).

KKKA ülkemizde özellikle bahar ve yaz aylarında aktif olan Hyalomma marginatum kene türüyle bulaşır. Bu dönemlerde ülkemizde KKKA vakalarında artış görülür. Hastalığın yayılımı, bu kenelerin yaşam alanlarıyla uyumlu bir şekilde, özellikle İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşmıştır (1).

KKKA, özellikle ciddi vakalarda hızla ilerleyebilir ve ölümcül olabilir. Erken dönemde yüksek viremi seviyeleri ile belirli laboratuvar bulguları (trombositopeni, yüksek aminotransferazlar, inflamatuar sitokinler) ölümcül hastalık riskini gösterebilir. Tedavi ve yönetim, hastalığın seyrini etkileyebilir. Erken tanı ve müdahale önemlidir.

Geniş bir klinik spektrumu olan KKKA için laboratuvar testleri hastalığın yönetiminde kritik öneme sahiptir. İnsanlarda hastalık ciddi sonuçlar doğurabilirken, hayvanlarda genellikle asemptomatik geçebilir. Bu nedenle, KKKA'nın kontrolü ve önlenmesi için kapsamlı laboratuvar destekli bir yaklaşım gereklidir (2).

KKKA'da, COVID-19 pandemisinde görüldüğü gibi, "sitokin fırtınası" önemli bir rol oynayabilir. Bu durumda, hastalığa karşı aşırı bağışıklık yanıtı gösterilmesi; IL-

1 (interlökin-1), IL-6, IL-8 ve TNF-a (tümör nekroz faktör-a) gibi proinflamatuar sitokinlerin yoğun bir şekilde salınmasına neden olabilir.

Proinflamatuar moleküllerin yüksek serum seviyeleri, KKKA hastalarında ve hayvan modellerinde hastalığın seyrini değerlendirmede önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Özellikle ağır klinik seyirli vakalarda, aşırı sitokin salınımı; vazodilatasyon, çoklu organ yetmezliği ve şoka neden olabilir. Bu durum, hastalığın ciddiyetini artırarak tedavi sürecinde kritik bir rol oynar.

KKKA gibi viral hastalıklarda sitokin düzeyleri izlenerek hastalığın prognozu değerlendirilebilir ve tedavi stratejileri optimize edebilir. Bu yaklaşım, hastaların sağkalımını artırmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek için hayati önem taşır (3). Bu sürecin kontrolünde önemli rol oynayan sitokinlerden olan kemokinler; temel işlevi hücrelerin (özellikle lökositlerin) göçünü uyarmak olan, küçük moleküllü salgılanan proteinlerdir. Bu proteinler, hücre yüzeyindeki G-proteinine bağlı reseptörlerle etkileşime girerek işlevlerini gerçekleştirirler.

Kemokinlerin temel işlevleri arasında lökositlerin toplanması, tümör mikroçevresinin düzenlenmesi ve bağışıklık sistemi homeostazisinin sağlanması yer alır. Kemokinler bu yolla; tümör hücresi çoğalması, metastaz, invazyon, anjiogenez ve terapötik direnç gibi süreçleri düzenlerler.

Aşırı miktarda kemokin ekspresyonu birçok karmaşık hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Örneğin; karsinomlar, inflamatuar bozukluklar ve metabolik hastalıklar gibi durumlarda kemokinlerin anormal düzeyleri veya aktiviteleri hastalığın hem ilerlemesini hem de seyrini etkileyebilir. Dolayısıyla kemokinlerin biyolojik süreçlerdeki kritik rolü, tıbbi araştırmalarda hedeflenen bir alan olmuştur. Kemokinlerin etkileri; tümör büyümesi, yara iyileşmesi, bağışıklık sistemi düzenlenmesi ve embriyonik gelişim gibi çeşitli biyolojik süreçlerde incelenmektedir. Bu çalışmalar, kemokinlerin hücresel ve moleküler düzeyde nasıl etki gösterdiğinin anlaşılmasına ve potansiyel olarak yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine yardımcı olmaktadır.

Kemokinler arasında önemli bir grup olan CXCL ailesi, tümör hücreleri, lökositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücreleri gibi birçok hücre tipi tarafından salgılanan küçük proteinlerden oluşur. CXCL ailesinin üyeleri, inflamasyonla ilişkili birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), artrit ve bazı otoimmün hastalıklar gibi durumlarda inflamatuar süreçlerin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu kemokinler, hem kemotaksi hem de immün hücrelerin aktivasyonu gibi mekanizmalarla inflamatuar yanıtı düzenlerler.

Bu nedenle, CXCL ailesinin inflamasyonla ilişkili hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olarak düşünülmektedir (4).

Trombosit faktörü 4 olarak da bilinen CXCL-4, aktive edilmiş trombositlerden salınan küçük bir proteindir. Hemostaz, tümör bölgesindeki bağışıklık hücrelerinin uyarılması gibi birçok işlevi vardır.

Epitelyal aktive edici nötrofil proteini olarak da adlandırılan CXCL-5, bağışıklık yanıtı ve inflamasyonda rol oynar (5). CXCL-9, CXCL-10 ve CXCL-11 ile aynı reseptöre (CXCR-3) sahiptir. Lökositler, makrofajlar, tümör hücreleri ve fibroblastlar tarafından salgılanırlar. Hem enfeksiyon hem tümöre karşı IFN tarafından uyarılarak Th hücrelerini, T hücrelerini, doğal öldürücü hücreleri toplar (6).

CXCL-10, bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan ve özellikle T lenfositleri, makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerde bulunan CXCR3 reseptörünü aktive eden bir kemokindir. İnflamatuar uyarılar, özellikle interferon-gama etkisiyle birçok hücre tarafından üretilir. CXCL-10, immün hücrelerin inflamasyon bölgelerine göçünü ve aktivasyonunu düzenleyerek bağışıklık yanıtını güçlendirir. Bu molekülün aşırı aktivitesi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve bazı kanser türleri gibi kronik inflamatuar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, COVID-19 enfeksiyonunda CXCL-10 ve IL-6 seviyelerinin yükselmesi, sistemik inflamasyonun artmasına katkı sağlar (7).

Özetle, CXCL'ler, yukarıda belirtilen farklı türde inflamatuar hastalıklara ve doku hasarına yol açacak şekilde inflamatuar reaksiyonu tetiklemek amacıyla nötrofiller ve T hücreleri gibi çeşitli immünolojik hücreleri toplama ve taşıma konusunda önemli bir yeteneğe sahiptir. Bu özelliklerine göre, CXCL'ler genellikle kanserlerdeki kullanımına benzer şekilde inflamatuar hastalıklarda tanısal göstergeler veya terapötik hedefler olarak uygulanır (8).

KKKA hastalarının klinik seyrinde kötüleşme yüksek mortalite riskini beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeylerinin hafif-orta ve ağır hastalardaki değişimine göre klinik kötüleşmenin öngörülebilirliğini artırmak istedik. Ayrıca bu kemokinlerin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirip, kötü prognoza gidişi erken tespit ederek mortalitenin azaltılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Viral hemorajik ateş (VHA), kanamanın ve ateşin görüldüğü viral etkenlerin sebep olduğu klinik bir sendromdur. VHA'ların klinik seyri, patojen ve konak faktörlerine bağlı olarak hafif klinik seyirden; mortaliteyle sonuçlanan ağır klinik seyirlere kadar değişkenlik gösterebilir. Vaka yönetimi hastalığın klinik seyrini etkileyebilir. Farklı virüs aileleri VHA'lara neden olabilir: Arenaviridae (Lassa ateşi, Chapare, Lujo, Junin, Sabia ve Machupo kanamalı ateşleri), Flaviviridae (Dang humması, Alkhurma HF, Kyasanur Ormanı hastalığı, sarı humma ve Omsk kanamalı ateşi), Filoviridae (Ebola virüsü (EBOV) hastalığı ve Marburg virüsü hastalığı), Phenuiviridae (Rift Vadisi ateşi) ve Hantaviridae (renal sendromlu kanamalı ateş ve hantavirüs akciğer sendromu). Ateş, miyalji, yorgunluk, baş dönmesi, halsizlik, gastrointestinal ve nörolojik semptomların da olabileceği bazı nonspesifik başlangıç semptomları olabileceğinden VHA'ları yalnızca klinik görünümle ayırmak genellikle zordur. Daha ciddi vakalarda yaygın damar içi pıhtılaşma, tek veya çoklu organ yetmezliği, şok, koma ve ölüme kadar ilerleyebilen pıhtılaşma anormallikleri gelişebilir. VHA'lar hayatı tehdit eden hastalıklar olarak değerlendirilmeli ve insandan insana bulaşma riski sebebiyle hastalar izole edilmelidir (8).

Bunyaviridae familyasındaki Nairovirus cinsine ait KKKA virüsünün sebep olduğu KKKA; Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'nun bazı kısımlarında görülebilen ölümcül zoonotik (hayvanlardan insanlara bulaşabilen) viral bir enfeksiyondur. KKKAV'nin vektörü, Hyalomma cinsi keneler olup virüs özellikle Hyalomma marjinatum tarafından taşınmaktadır. Başlıca semptomlar; ateş, baş ağrısı, halsizlik ve myalji olup kanama genellikle ağır vakalarda görülmektedir. Ölüm oranı %3-30 olup (9), ülkemiz için bu oran %4-5 civarında bildirilmiştir (1). İnsanlara kene ısırması, KKKA'lı bir hastayla veya viremik hayvanların kan, doku, vücut sıvılarıyla temas yoluyla, nozokomiyal olarak bulaşabilir (9).

2.1.2. Tarihçe

12. yüzyılda günümüz Tacikistan'ında hemorajik bir sendrom tanımlandı (9). Kırım kanamalı ateşi (KKA) ilk kez 1944-1945'te, Nazi işgalinden sonra harap olmuş Kırım'da köylülere yardım ederken yaklaşık 200 Sovyet askeri personelinin enfekte olduğu idrarda, tükürükte, rektumda ve abdominal kavitede kan görülmesi ve vücutta yaygın kanamalarla tarif edilen bir klinikle tanımlandı (9-11). Hastalığa Kırım Hemorajik Ateşi adı verildi. 1956 yılında Zaire'de de ateşli bir hastadan Kongo virüsü tespit edildi. 1969'da Kongo virüs ve Kırım hemorajik ateşi virüslerinin aynı virüs olduğu belirlenerek Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi olarak hastalık yeniden adlandırıldı (12). 2000 yılına gelindiğinde Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Kosova, Bulgaristan, Türkiye, Kenya, Moritanya, Hindistan ve Yunanistan'dan yeni salgınlar rapor edilmiştir (13).

Hastalık ülkemizde ilk olarak 2002 yılında dikkatleri çekmiş olup 2003 yılında hastalığın kesin tanısı konmuştur.

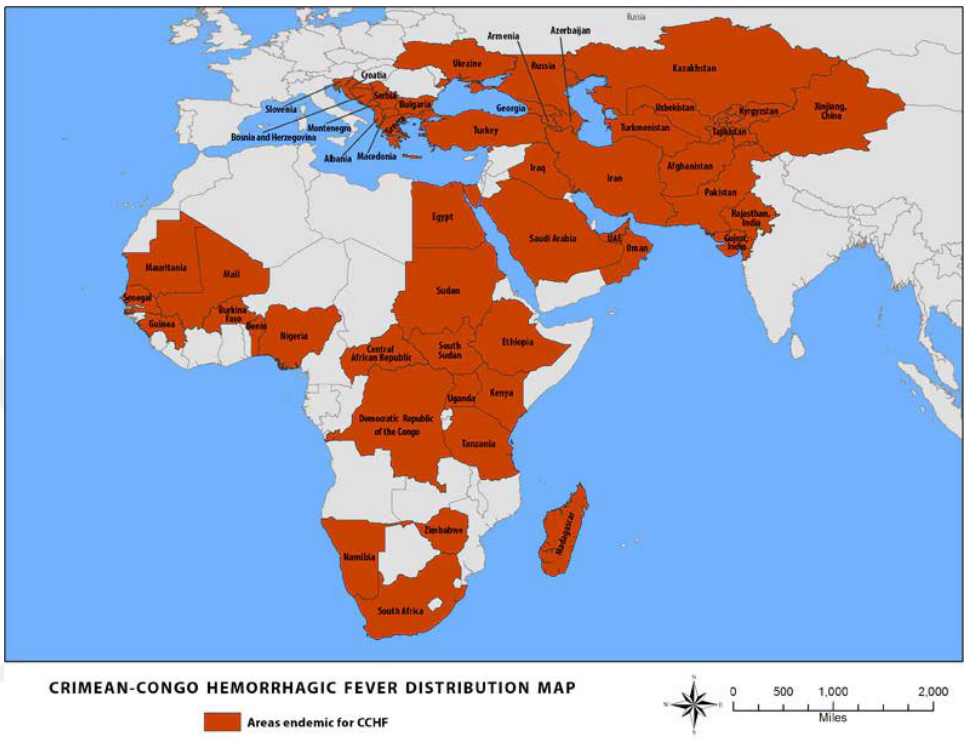
İlk kez Tokat ili ve civarında dikkatleri çeken KKKA vakaları çoğunlukla İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşmaktadır (12).

2.1.3. Epidemiyoloji

İnsan sağlığını etkileyen kene kaynaklı virüsler arasında geniş bir coğrafi dağılımı olan KKKA virüsü, görülme sıklığı açısından tıbbi açıdan önemli olan arbovirüsler içerisinde Dang virüslerinden sonra ikinci sıradadır.

Irak, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman, Çin'de önemli sayıda vakanın görüldüğü, 2000'li yılların başında Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya ve Moritanya'da da salgınların raporlanmaya başladığı KKKA virüsüne dair serolojik kanıtlar Yunanistan, Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin'de de elde edilmiştir. Ayrıca Bulgaristan, eski Yugoslavya ve Arnavutluk dahil olmak üzere Balkanlar'da endemiktir (9).

Vakaların genel dağılımı kene maruziyeti olan aktif olarak çalışan yaş grupları arasında olup büyük çoğunluğu da tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşmaktadır. Sağlık çalışanları literatürde en çok etkilenen ikinci gruptur. Cinsiyet dağılımı, kadınların tarım işlerine katılımına bağlı olarak ülkeler arasında farklılık göstermektedir (13).



Şekil 2.1. KKKA'nın coğrafi dağılımı (14).

Ülkemizde ilk KKKA vakası 2002 yılında Tokat ili ve çevresinde (Kelkit vadisi) raporlanmıştır (15). Daha sonra Karadeniz ve İç Anadolu'nun kuzey kesimlerinde benzer iklime sahip illerde (Artvin, Bayburt, Erzincan, Erzurum Gümüşhane, Amasya, Çankırı, Çorum, Kastamonu, Sivas, Yozgat) de görülmüştür. Türkiye'de KKKA enfeksiyonunun ana vektörü olan Hyalomma marjinatum'un dağılımı bu iklim bölgeleriyle uyumludur.



Şekil 2.2. Kelkit Vadisi (15)

Hastalık, ülkemizde rakımı deniz seviyesinden yaklaşık 1000 m yükseklikte olan yerlerde görülmekte olup deniz seviyesinde veya turistik kıyı bölgelerinde genellikle görülmemektedir.

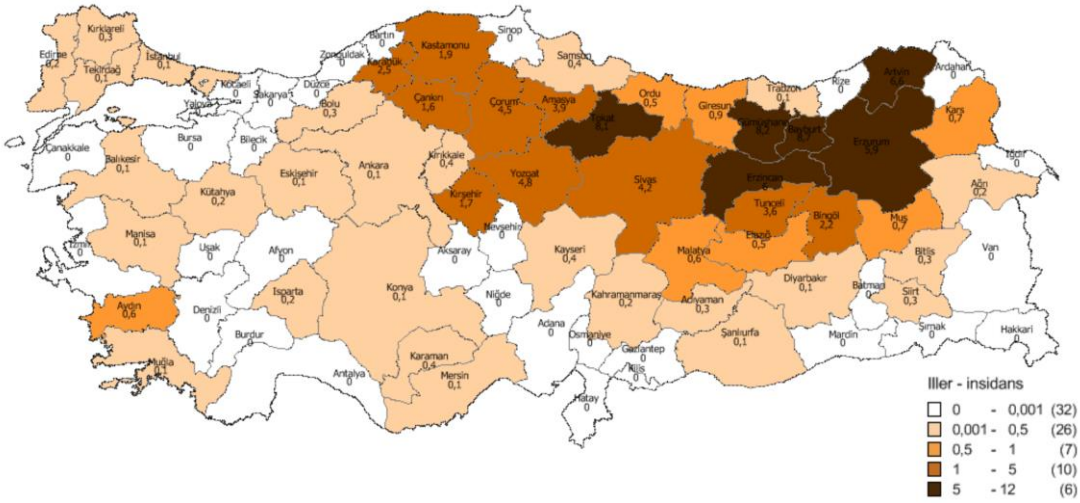
Türkiye'nin, enfekte kene vektörleri taşıyan göçmen kuşların Afrika'ya uzanan Karadeniz-Akdeniz geçiş yolu üzerinde olması; KKKA salgınının nedeni olarak öne sürülmektedir.

KKKA, komşu İran'da yaygın olmakla birlikte, Türk KKKA suşu Rusya ve Avrupa suşlarına benzer, İran'da elde edilen suşlardan ise farklıdır. Bununla birlikte İran'da küçükbaş hayvanlar üzerinde yapılan bir araştırma, Türkiye'deki insan KKKAV suşları ile filogenetik benzerlik göstermiş ve hayvan hareketleri yoluyla yayılma potansiyeli olduğunu düşündürmüştür (16-18).

Türkiye'nin Bulgaristan ve Yunanistan'a komşu olan Trakya Bölgesi'nde de KKKA vakaları görülmekte olup ilk klinik vaka 2007 yılında raporlanmıştır (19). Ancak Anadolu bölgesinde (Tokat, Yozgat ve Sivas) daha fazla vaka olduğundan epidemiyolojik araştırmalar da bu bölgede daha fazla yapılmıştır. Dolayısıyla Trakya bölgesindeki kene türleri, virüsün vektörü olan kenelerdeki viral yük veya insanlarda KKKAV'nin serolojik kanıtları hakkında yeterli bilgi yoktur (20).

Asya, Orta Doğu, Afrika ve Güneydoğu Avrupa'da dağılım gösteren, Türkiye'de vaka olarak ilk kez 2003 yılında raporlanan KKKA, özellikle Orta Anadolu'da giderek yayılmaktadır. Hastaların % 70-75'inde kene tutunma öyküsü mevcuttur. Endemik bölgede yaşayan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar en büyük risk grubunu oluşturmaktadır. Ülkemizde çiftçilikle uğraşanlar olguların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır. Ek olarak sağlık çalışanları, mezbaha çalışanları, kasaplar, askerler, veterinerler yüksek risk altındadırlar (9, 21, 22).

Ülkemizde 2002 ve 2016 yılları arasında 10 000'den fazla olgu bildirilmiştir. Ölüm oranı kabaca %5'tir. Çoğunlukla kene aracılığıyla alınan KKKA virusu, enfekte insanlardan, başta sağlık çalışanları olmak üzere diğer insanlara da bulaşabilir. Enfeksiyonun cinsel yolla da bulaşabileceği bildirilmiştir (3). Yıllar içerisinde ülkemizdeki dağılımı genişleyen KKKA hastalığının 2017 yılı insidans haritası aşağıdaki gibidir (23).



Şekil 2.3. Türkiye'de 2017 yılı KKKA hastalığının insidans haritası (23).

Bakır ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmaya göre ülkemizdeki KKKA olgularının çoğunluğu İç ve Doğu Anadolu'yu içine alan birbirine komşu 11 ilin kırsal alanında ortaya çıkmakta olup, hastalık her sene yoğunluklu olarak Nisan ve Eylül aylarında görülmekte, Temmuz ayında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (16, 24).

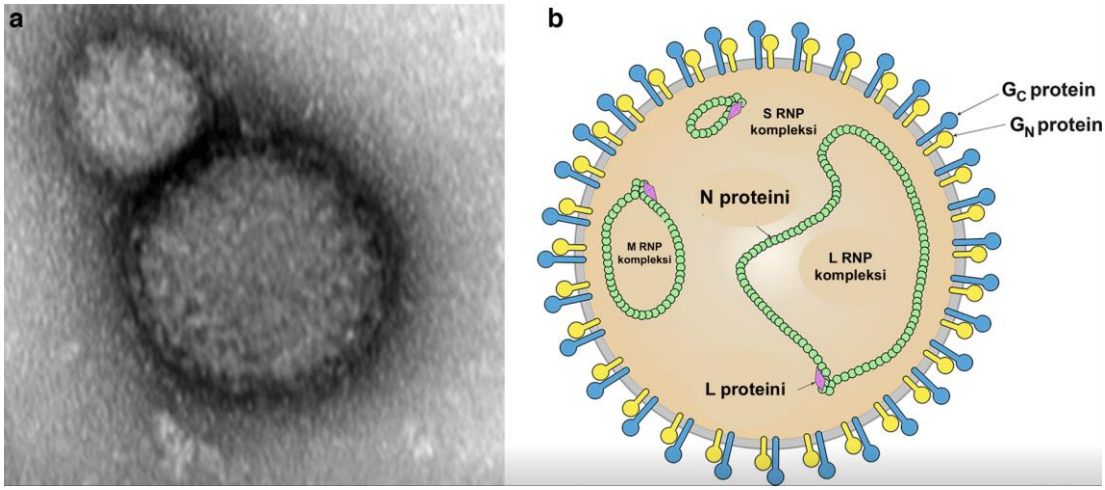
2.1.4. Etken

KKKAV, Bunyavirales takımının Nairoviridae familyasında Orthonairovirus cinsine ait zarflı negatif anlamlı bir RNA virüsüdür (25).

Nairoviridae ailesinde, Nairobi koyun hastalığı virüsü, Dugbe virüsü ve Hazara virüsü gibi artropod kaynaklı virüsler de bulunmakla birlikte KKKAV dışındaki bu virüsler insanlarda çok nadir hastalığa neden olmakta veya hiç hastalığa neden olmamaktadır (26).

Bunyaviridae ailesinde Orthobunyavirus, Hantavirus, Phlebovirus ve Tospoviruslar diğer cinsleri oluşturur. Tek sarmallı RNA'nın üç bölümünden oluşan genom (S, M ve L bölümleri olarak adlandırılır.), bu ailenin ortak bir özelliğidir. S segmenti viral nükleokapsid proteinini (NP), M segmenti glikoproteinleri (Gn ve Gc), L segmenti ise RNA'ya bağımlı RNA polimerazı kodlar (27). Üç bölümlü viral genom, viral nükleoprotein (NP) ile kaplanır. Viral glikoproteinler Gn ve Gc virion yüzeyinde bulunur ve reseptör bağlanmasından ve viral girişten sorumludur (22).

KKKAV virionu küresel olup çapı 100 nm'dir. Glikoproteinin 8-10 nm uzunluğunda çıkıntılar çıkardığı 5-7 nm kalınlığında çift katmanlı bir lipid zarfı vardır. Glikoproteinler aracılığıyla konak hücreye bağlanan virüs daha sonra endositoz yoluyla konak hücre içine alınır. Virüs konak hücrelerden salınmadan önceki viral replikasyonunu sitoplazmada, endoplazmik retikulumda ve Golgi aparatında tamamlar daha sonra konak hücrelerden salınır.



Şekil 2.4. KKKA virüsünün elektron mikroskobu görüntüsü (a) ve şematik gösterimi (b) (25).

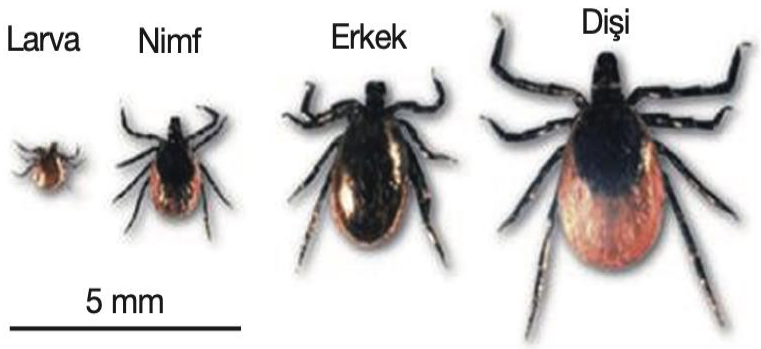
Dünyanın farklı coğrafi bölgelerindeki KKKAV izolatları genetik açıdan farklıdır. Dünyada filogenetik olarak şimdiye kadar farklı sekiz KKKAV klonu tanımlanmıştır (27). Bu filogenetik analizler KKKA virüslerinin S-RNA (kısa ribo-nükleik asit) ve L-RNA (uzun ribo-nükleik asit) segmentlerinin dizilerine dayanmaktadır. KKKAV'nin M-RNA segmentlerine dayalı filogenetik topolojisi, S-RNA ve L-RNA segmentlerine dayalı olanlardan farklıdır. Bu analizlerde, M-RNA (haberci ribo-nükleik asit) segmentinin yeniden düzenlenmesi olaylarının S-RNA ve L-RNA segmentlerindeki olaylardan daha sık meydana geldiği görülmektedir (28).

Tanımlanan sekiz farklı KKKAV klonundan Türkiye'de izole edilen KKKAV suşları beşinci klona aittir. Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'ndeki hastalardan 2003 yılında izole edilen Türk KKKAV suşunun, Drosdov ve Kosova KKKAV suşlarına S genom segmenti itibarıyla genetik olarak bağlı olduğu tespit edilmiş olup suşlar arasında sadece %1 oranında nükleotid farklılığı gözlenmiştir (29).

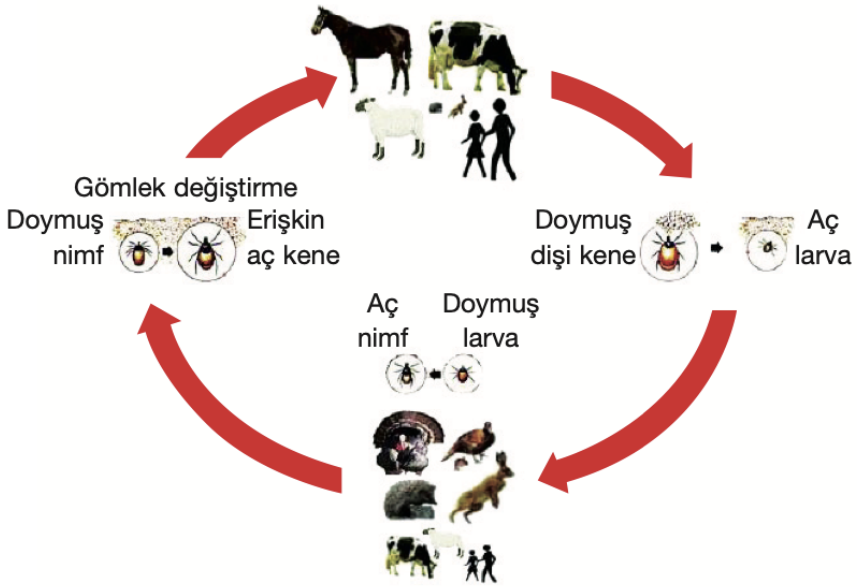
KKKAV zarflı bir RNA virüsü olduğundan dezenfektanlar ve deterjanlar ile inaktive olabilmektedir. Dış ortam koşullarına dayanıksız olup %1 hipoklorit ve %2 glutaraldehite, ortamın pH'sına duyarlıdır; 56°C'de otuz dakika içinde inaktive olur. Ultraviyole ışınlarının etkisiyle inaktivasyon hızlıdır. Hücre kültürlerinde üretilebilir (30).

2.1.5. Bulaşma

KKKAV'nin temel vektör kene cinsi Hyalomma olup Ixodea ve Argaisdae spp dahil olmak üzere çok sayıda kene türünden izole edilmiştir. Kenelerin yumurta, larva, nimf ve yetişkin olmak üzere 4 yaşam evresi vardır. Yumurtalardan çıkan larvalar, bitkilere tırmanır ve yakınından geçen hayvanlara tutunur. Hyalomma, Dermacentor ve Rhipicephalusgenera'nın bazı türleri, viremik bir konak canlıyla beslendikten sonra virüsü transstadial (virüsü larvadan nimf ve yetişkine geçirerek) olarak bulaştırır. Bu cinslerdeki bazı türlerde transovaryal bulaş da olabilir. Bazı vektör türleri arasında zührevi bulaş da gösterilmiştir. Enfekte olmayan konakçılardaki enfekte kenelerle birlikte beslenme yoluyla da keneler enfekte olabilir. Özellikle ilkbahar ve yaz aylarında, yüksek sıcaklıklar nedeniyle kenelerin larva-nimf-yetişkin formları arası gelişimi hız kazanmakta ve bu durum kene artışına neden olmaktadır. Bu iklim koşulları, kenelerin konak canlı arama aktivitesini başlatarak Hyalomma döngüsünü hızlandırmaktadır (31). Virüs amplifikasyonu için konak olabilecek keçi, koyun, sığır ve tavşan gibi birçok yabani ve evcil hayvan türünde viremi ve antikor üretimi bulunmuştur (32). Tüm hayvan türlerinde KKKAV enfeksiyonu asemptomatiktir. KKKAV enfeksiyonuna devekuşu dışındaki sürüngenler ve kuşlar dirençli görünmektedir. Virüs, endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere göç eden kuşların enfekte keneleri taşımasıyla veya hayvan transferi sonucu kenelerin diğer coğrafi bölgelere dağılımıyla yayılabilir (33, 34).



Şekil 2.5. Kene ve kenenin gelişim evreleri (35)



Şekil 2.6. Kenelerin yaşam döngüsü ve KKKA virüsünü taşımaları (35)

Virüs insanlara esas olarak enfekte Hyalomma cinsi kenelerin ısırığı yoluyla bulaşır. KKKAV, kesim sırasında enfekte hayvanların kanı, salgıları, organları veya diğer vücut sıvılarıyla temas yoluyla bulaşabilir. Ek olarak, enfekte sivrisineklerin ısırması yoluyla da bulaşabilir. Dolayısıyla çobanlar, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları, kırsal bölgede yaşayanlar, kasaplar, çiftlik sahipleri gibi hayvanlarla yakın temas halinde olan bireyler KKKA açısından yüksek risk altındadır (36). Ayrıca şehirden kırsala seyahat eden bireyler de (özellikle kampçılar, kırsal alanda yürüyüş yapanlar ve askerler) enfeksiyon riski altındadır (37).

Virüse maruziyet riski olan kaynaklar arasında enfekte bir kenenin ezilmesi ve pastörize edilmemiş süt içilmesi de yer alır. İnsandan insana bulaşma nadirdir, ancak hastane ortamında ameliyat ve tıbbi müdahale sırasında enfekte hastaların derisi, mukus membranları ve vücut sıvıları veya kontamine dokularla temas nedeniyle zaman zaman nozokomiyal salgınlar meydana gelmiştir (38).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV), özellikle hastalığın yüksek viremi döneminde tanı konmadan önce sağlık çalışanlarına nozokomiyal (hastane kaynaklı) yolla bulaşabilmektedir. Deneyim eksikliği ve yetersiz koruyucu önlemler bu riski artırmakta; en çok etkilenen gruplar, hemorajik bulguları belirgin olan hastalara müdahale eden hemşire ve hekimlerdir (39).

Gastrointestinal kanama ve acil cerrahi işlemler, bulaş açısından en riskli prosedürler arasında yer alır. Çiftçilerden sonra sağlık çalışanları, KKKAV maruziyeti açısından en çok etkilenen meslek grubudur. Nozokomiyal bulaşma genellikle enfekte bireylerin kan, vücut sıvısı veya damlacıklarıyla perkütan, mukozal veya cilt teması yoluyla gerçekleşir. En yüksek bulaşma riski perkütan yolla oluşur (39).

Bazı vakalarda doğrudan temas olmaksızın enfekte bireylere yakın temasta bulunan kişilerde de bulaş bildirilmiş, bu durum aerosol yoluyla bulaş ihtimalini gündeme getirmiştir. Her ne kadar hava yoluyla bulaş kesin olarak kanıtlanmamış olsa da, aerosol üreten işlemlerde görevli sağlık çalışanlarının yüksek viremi riski taşıyan hastalara karşı özel önlemler alması önerilmektedir. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar ise genellikle biyogüvenlik ihlalleri, uygun koruyucu donanım eksikliği ve örneklerin yanlış işlenmesinden kaynaklanmaktadır (39).

Nadir de olsa KKKAV ile enfekte olan hastanın kanla karışan balgam parçacıklarını içerebilen aerosollerinin cilt, konjonktiva ve üst solunum yolları ile temasıyla da bulaş gerçekleşebilir (40).

KKKA virüsü ile enfekte bireylerin tükürük ve idrarlarında da viral genomlar saptanmıştır. Bu sıvılardan bulaşıcı olabilecek miktarda virüs izole etmeye ve bulaşıcı bir risk oluşturup oluşturmadıklarını araştırmaya yönelik daha fazla çalışma gerekmektedir (41). KKKA'nın konvelesan dönemde cinsel temas sonucu bulaşabileceği ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (42).

KKKA enfeksiyonunun vertikal olarak da bulaşma riski vardır ve gebeliğin erken döneminde enfeksiyonun edinilmesi fetüs için kötü prognoz göstergesidir (43). Gebelikte KKKAV enfeksiyonu küretaj, neotanal komplikasyonlar ve ölümle sonuçlanabilir. Hastalığın nasıl seyredeceği annenin hastalığının ciddiyeti ve gebelik süresiyle yakından ilişkilidir. Endemik bölgelerde, HELLP sendromunun ayırıcı tanısında KKKAV enfeksiyonu da düşünülmelidir (44).

Emzirme, KKKAV bulaşı ile ilişkilendirilmemiştir (45). Yapılan bir çalışmada, iki KKKA hastasının anne sütünde RT-PCR KKKAV negatif gelmiş olsa da mümkün olduğunca emzirmenin bırakılması önerilir (46).

2.1.6. Patogenez

KKKA'nın patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte genel olarak hemorajik ateş virüslerinin bilinen en önemli özelliği, konak hücrelerine saldırarak immün cevabı devre dışı bırakmasıdır. Virüsün replikasyonuyla, vasküler sistem ve lenfoid dokuların regülasyonunda bozulur; böylelikle doku ve organ hasarı oluşur (47). KKKA, enfekte bir keneden bulaştıktan sonra, epitelden cildin bazolateral bölümüne geçip lokal kılcal damarların ve küçük kan damarlarının endotel hücrelerini, dendritik hücreleri ve makrofajları enfekte eder (48). Virüsün bu hücrelere girişinde virüs antijenleri (konak hücre reseptörüne bağlanan zarf proteininin Gc bileşeni) ve PAMP'ların; (patojenle ilişkili moleküler modeller) TLR'ler (Toll benzeri reseptör) gibi bağışıklık sistemi PRR'leri (model tanıma reseptörleri) ile etkileşimi önemli rol oynar (49). Virüsün epitel hücrelerine girişinden sonra verdiği hasar doğrudan ve dolaylı etkilerine bağlı olarak iki şekilde olabilir. Viral partiküllerin sürekli replikasyonu nedeniyle doğrudan hasarlanır (50). Dolaylı hasarlanma ise çözünür adezyon moleküllerinin (E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM 1), hücre içi yapışma molekülü 1 (ICAM 1) ve vazoaktif moleküller) artışıyla artan vasküler geçirgenliğin bir sonucudur (51, 52).

KKKAV interferon duyarlı bir virüs olup enfekte hücrelerde tip-1 interferonun indüksiyonunu geciktirir, böylece sistemik olarak çoğalma ve yayılma için zaman kazanır (53). Aynı zamanda virüsün enfekte ettiği hücreler tip 1 immün yanıta da neden olur. Bu yanıtta makrofajlar M1 fenotipine, T lenfositleri Th1 fenotipine dönüşür. Bu süreçte makrofajlar ve lenfositler proinflamatuar sitokinler (TNF, IL1, IL6, IL8, IL-12, IFN-γ (interferon- γ), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) ve MIP-1b (makrofaj inflamatuar proteini-1b) gibi) üretir. Oluşan sitokin fırtınasında bahsi geçen sitokinler tarafından hemofagositlerin aktive edilmesi, lenfosit proliferasyonunun artması ve vasküler endotel hücrelerinin aktive edilmesiyle sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) da denen sürece girilir. Vasküler

endotelin aktivasyonuyla kılcal geçirgenlik ve sızıntı artar; endotel hücrelerinin fonksiyonunda oluşan kusurlar, damar içi kan hacminin azalmasına bağlı şoka ve ölüme neden olur. TNF gibi bazı sitokinler aynı zamanda doku faktörünü (TF) de aktive eder. TF pıhtılaşma kademesini aktive edebilir; fibrin, D-dimer, pıhtı oluşumuna ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya ek olarak çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Bu sitokinler ayrıca lenfosit ve monosit hücre apoptozunu artırarak hemorajik aşamada bu hücreleri azaltır, lenfositlerin fonksiyonunu da inhibe ederek antikor üretiminin ve bu hücrelerin aktivitesinin azalmasına sebep olur. Hastalığın şiddetli veya ölümcül formlarında vücudun antikor yanıtı çok azdır veya yoktur ve bu durum göreceli olarak prognozu belirleyebilir. TNF; FAS (apoptoz antijeni-1 olarak da bilinir) ve TRAIL (TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand) gibi ölüm ligandlarına ve reseptörlerine doğrudan bağlanarak karaciğer hücreleri gibi hücrelerde apoptozu indükleyebilir (49). Oluşan karaciğer fonksiyon bozukluğuyla beraber yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu, farklı immünolojik ve inflamatuar yolların aktivasyonu, endotel hücreleri ve trombositlerin de doğrudan hasar görmesi nedeniyle vücuttaki pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi azalır. Bu patolojik değişiklikler esas olarak sitokinlerin, proinflamatuar aracıların ve kemokinlerin; enfekte makrofajlara ve monositlere yanıt olarak üretilmesi nedeniyle meydana gelir (54).

İnsanlarda KKKAV; adrenal, kemik iliği, beyin, serviks, karaciğer, akciğer, böbrek, kas hücrelerinde, lenfositlerde ve vasküler endotelyal hücrelerde in vitro olarak çoğalır (55). İn vivo olarak ise giriş ve replikasyondan sonra hematojen olarak yayılır ve adrenaller, karaciğer, akciğerler, dalak ve böbrekler gibi birden fazla organda hasara yol açar (56-58). Glial hücrelerin ve astrositlerin enfeksiyonu henüz insanlarda belgelenmemiştir (59).

Ayrıca asit, plevral efüzyon, safra kesesi duvar kalınlaşması gibi bazı durumlar da yine plazma ve albüminin ekstraselüler alana sızmasına sebep olan endotelyal hasarın bir sonucudur (60).

Bugüne kadar KKKA hastalarının yayınlanan az sayıdaki otopsi veya nekropsi raporlarında histopatolojik açıdan derideki kanamalarla ilişkili olarak eritrositlerin epitel interstistiyuma yaygın ekstravazasyonu kaydedilmiştir. Güney Afrika'da 1984'te

bir nozokomiyal salgın sırasında elde edilen bir karaciğer biyopsisi, eritrositlerin diffüz ekstravazasyon ile interhepatosit infiltrasyonunu gösterdi. Elektron mikroskobunda perikapiller ödem ve hepatositlerin otolizi kanıtı da gözlenmiştir (48). Karaciğerde başlıca bulgular; eozinofilik nekroz, Kupffer hücre hiperplazisi, "Councilman organları" (eozinofilik nekrotik hepatositler) varlığı olup genel olarak hafif nekrozdan hepatik lobüllerin yaygın hasarına kadar şiddeti değişebilir (61). İmmünofloresan ile gösterilen viral antijen odaklarıyla orantısız olan nekrozun şiddeti, doğrudan viral sitopatik etki dışındaki yaralanma mekanizmalarını düşündürmektedir. Daha şiddetli karaciğer tutulumu olan hastalarda santral ve portal venlerde trombüs oluşumu görülmüştür. İmmünohistokimyasal incelemelerde Kupffer hücrelerinin, hepatik endotel hücrelerinin ve hepatositlerin enfeksiyonunun; mononükleer portal inflamasyon ve kanama ile karakterize nekroz ile ilişkisi gözlenmiştir. Belirgin dalak lenfoid apoptozu ve dilate sinüzoidlerle lenfosit tüketiminde artış tanımlanmıştır (48).

Seroza, karaciğer ve dalak kapsülü ve bağırsaklardaki hiperemik peteşiyal kanama odakları makroskopik inceleme ile görülebilir (48). Ayrıca ülkemizde yapılan bir çalışmada kemik iliğinde belirsiz klinik öneme sahip hemofagositoz da gösterilmiştir (16).

KKKA'ya karşı koruma ve çözümün bağışıklıkla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. IgM ve IgG yanıtının oluşması azalan viremi ve daha iyi hastalık sonuçları ile ilişkilidir. Bununla birlikte, antikorların enfeksiyonu kontrol etmedeki rolü hala belirsizdir (62). Şiddetli KKKA vakalarında minimal humoral immün yanıtın olduğu belgelenmiştir (56, 63). Hayatta kalanlar ise KKKAV'ye özgü humoral ve hücresel bağışıklık geliştirir ve bugüne kadar herhangi bir insan reinfeksiyonu belgelenmemiştir (48).

2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri

KKKA’nın birçok klinik özelliği, diğer viral hemorajik ateş türleriyle benzerdir. Genellikle bir haftadan kısa bir inkübasyon dönemi sonrası hastalar ateş, şiddetli baş ağrısı, kas ağrıları, bulantı, ishal ve diğer spesifik olmayan semptomlar gösterirler. Kötü klinik seyirli vakalarda hızlı gelişen DIK (yaygın damar içi

pıhtılaşma), kanama ve şok tabloları görülebilir. KKKA'da diğer viral hemorajik ateş türlerine göre peteşi, ekimoz, melena ve hematemez gibi çeşitli kanama formları daha belirgindir (64).

KKKA enfeksiyonu tipik olarak dört dönemden oluşan bir klinik seyir gösterir: İnkübasyon (kuluçka) dönemi, prehemorajik (kanama öncesi) dönem, hemorajik (kanamalı) dönem ve konvalesan (iyileşme) dönemi (65).

1-İnkübasyon dönemi: Kene ısırığı sonrası kuluçka dönemi genellikle kısa, 3-7 gün olarak kabul edilir. Kuluçka dönemi, viral doz ve maruz kalma yolu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir (65). Literatürde daha uzun inkübasyon süreleri de tanımlanmıştır. Ülkemizden bildirilen 312 olguluk bir seride inkübasyon süresi 12 gün olarak kabul edilmiş, olguların %3,8'inde inkübasyon süresinin >12 gün olduğu, en uzun inkübasyon süresinin ise 53 gün olduğu belirtilmiştir (66).

Kene aracılı bulaşta enfekte hayvanların kan ve dokusuna temasla bulaşa nazaran daha kısa inkübasyon süresi mevcuttur (48). Kene tükürüğü bileşenleri, viral giriş ve replikasyonun hızlanmasına katkıda bulunur (67). Güney Afrika'da hastalığın başlangıç süresinin kene ısırığı yoluyla temas sonrası 3,2 gün, hayvan kanı veya dokusuyla temas sonrası 5 gün ve insan vakalarının kanıyla temas sonrası 5,6 gün olduğu; hastaneye yatmadan önce hastalığın seyrinin ortalama süresinin Türkiye'de 5,5 gün, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3,5 gün olduğu bildirilmiştir (64).

2-Prehemorajik dönem: Genellikle spesifik olmayan semptomlarla karakterize olan bu faz 1-5 gün sürer. Spesifik olmayan belirti ve semptomlar arasında ortalama 4-5 gün süren ani ateş ve ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma ve halsizlik yer alır (68). Yüksek ateş prehemorajik evrenin başlıca belirtisidir ve bu hastalarda ateş 39 °C-41 °C'ye kadar yükselebilir (69). Baş ağrısı hastaların yaklaşık olarak %70'inde görülür ve genellikle şiddetli olma eğilimindedir. Hastaların üçte ikisi zonklama ve mide bulantısı, kusma, fotofobi ve fonofobinin de eşlik ettiği migren krizini taklit eden bir ağrı olarak baş ağrılarını tanımlamaktadır. Hastaların yarıya yakın kısmı aktivite ile kötüleşen nitelikte bir baş ağrısı tanımlamaktadır. Bu

hastalarda karakteristik olarak, üst vücutta (yüz, boyun ve göğüs) hiperemi, konjonktivit ve sklera konjesyonu da görülebilir (68).

3-Hemorajik dönem: Tipik olarak semptom başlangıcından 3-5 gün sonra başlar. Genellikle kısa bir dönem olup 1-3 gün sürmektedir. Deri ve mukoza zarlarının peteşiyal döküntüsü ile başlayıp ekimoz, beyin kanaması, nazofarinksten kanama, gastrointestinal (hematemezis, melena) ve genitoüriner (hematüri) sistem kanamaları, menometroraji, hemoptizi gibi birden fazla bölgede daha şiddetli kanamalarla ilerleyebilir. Hemorajik dönemdeki hastaların ≤%50 'sinde epistaksis, ≤%35 'inde hematezis, %10-20'sinde hematüri, melena ve hematokezya, %1-2 'sinde intraabdominal veya intraserebral kanama mevcuttur. Patognomonik olmasa da hastaların %30-45 'inde görülebilen büyük ekimozların varlığı diğer viral hemorajik ateşlerdense KKKA'yı ön planda akla getirmelidir. Hepatosplenomegali, hastaların yaklaşık üçte birinde tanımlanır (68).

Ağır klinik seyirli hastalar hastalığın bu fazında; anemi, trombositopeni, pıhtılaşma bozuklukları ve DİK ile karakterizedir. Karaciğer enzimleri tipik olarak yükselir. Böbrek yetmezliği ve hipotansiyon ciddi vakalarda yaygındır (68).

Hastalarda hemorajik fazda ajitasyon, konfüzyon, ense sertliği, baş ağrısı, fotofobi ve nadir durumlarda (%2,8) miyoklonik kasılmalar da görülebilmektedir. Bu durum santral sinir sistemi tutulumundan şüphe edilmesine de sebep olmuştur (68). Ancak, Türkiye'de 2018 yılında yapılan bir çalışmada klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanarak KKKA'nın santral sinir sistemi tutulumu araştırılmış ve 36 hastanın hiçbirinde hastalığın seyri sırasında akut intrakraniyal olaya ait bir MRG bulgusu gösterilememiştir (70). Bununla birlikte, KKKA ile enfekte olmuş insanlaştırılmış fare modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada otopsilerde santral sinir sisteminin doğrudan viral enfeksiyonunu düşündüren glioz, menenjit ve meningoensefalit de gösterilmiştir. KKKA'nın neden olduğu diğer nörolojik bozukluklar arasında ruh hali değişikliği, sanrılar, konfüzyon, yönelim bozukluğu, saldırganlık, serebral/serebellar ödem ve ensefalopati de mevcuttur. Subdural hematom nadir olsa da bildirilmiştir. Hepatik hasar da nörolojik

bozukluğa katkıda bulunabilir. Ayrıca hepatik ensefalopatinin geliştiği bir vaka da bildirilmiştir (71).

Bu fazda miyokard enfarktüsü, miyokardit, pulmoner ödem ve plevral efüzyon gibi birtakım kardiyopulmoner belirtiler de görülebilir. Türkiye'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada KKKA'lı 13 yaşında bir erkek çocukta nadir görülen, konvelesan fazda tamamen iyileşen bir miyokardit vakası bildirildi (72). Yine ülkemizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 12 olan hastaneye yatırılmış 23 KKKA hastası elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile kardiyak tutulum açısından değerlendirildi. Tüm elektrokardiyografik parametreler normal aralıkta olmakla birlikte, yedi hastada (%30) çapı < 1 cm olan minimal perikardiyal efüzyon, on beş hastada (%65) hipokinezi şeklinde segmental duvar hareket anormallikleri vardı. Takiplerinde duvar hareket anormalliği tüm vakalarda düzeldi, ancak 7 hastanın 2'sinde (%28) perikardiyal efüzyon devam etmekteydi. KKKA'lı çocuklarda kardiyak tutulum yetişkinlere göre daha sık olmakla birlikte, klinik seyri çocuklarda yetişkinlere göre daha hafiftir (73). Ağır seyirli ve ölümcül KKKA vakalarındaki bozulmuş kardiyak fonksiyonlar, KKKA enfeksiyonunda yüksek mortalite riski ile ilişkili olabilmekle birlikte kardiyak yapıların endotel hasarı veya virüsün kalp kaslarına doğrudan invazyonunun bu duruma katkısı olabilir (74).

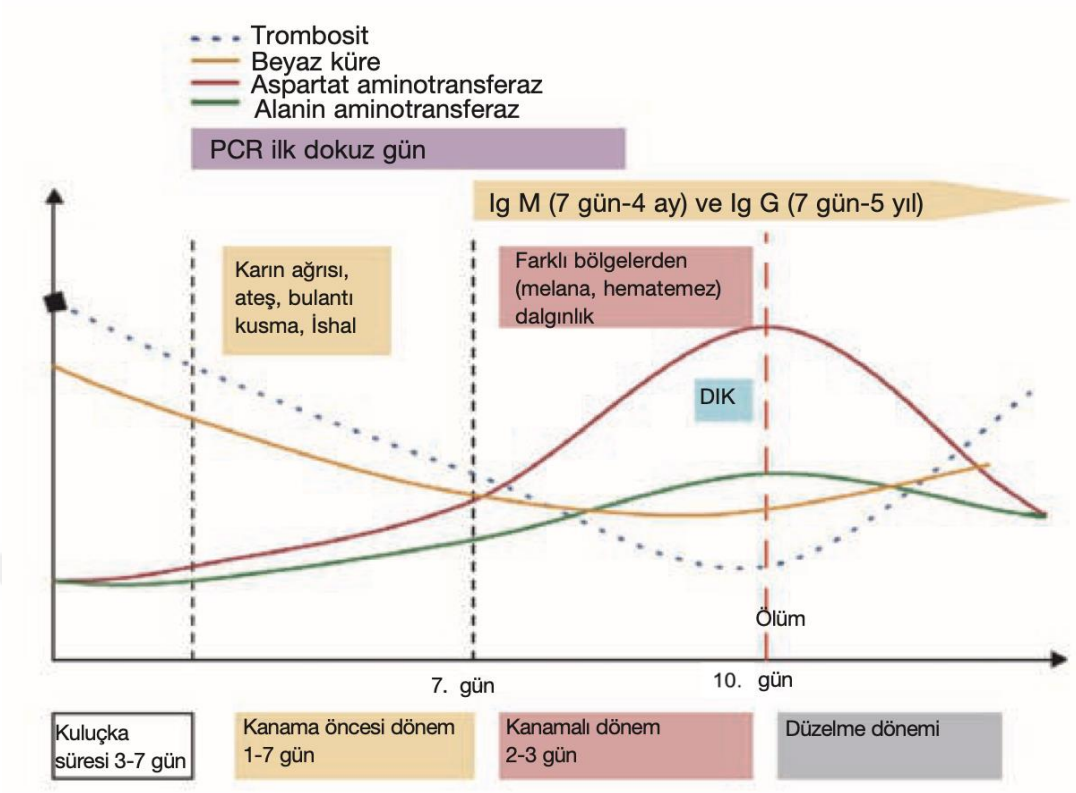
Literatürde hastalığın hemorajik fazında KKKA ile ilişkili akut pankreatit ve akut nonsupuratif parotid vakaları olmakla birlikte bu vakalarda dokuda virolojik doğrulama elde edilmemiştir (68).

KKKA'da ölümlerin çoğu hastalığın ikinci haftasında meydana gelir (68). KKKA'nın komplikasyonları ve ölüm nedenleri arasında trombositopeni ve uzamış PT-aPTT gibi hematolojik bozukluklar nedeniyle hastaların farklı bölgelerinde meydana gelen kanamalar yer alır. KKKA'da en yaygın ölüm nedenleri; karaciğer, böbrek ve solunum yetmezliği, dolaşım şoku, DİK gibi çoklu organ yetmezliğidir. Daha az yaygın görülen komplikasyonlar arasında hafıza ve saç kaybı, mononörit, alveolar kanama, sekonder enfeksiyon, intraserebral kanama, kompartman sendromu yer alır. Gebe olan KKKA hastalarında, kanamaya bağlı maternal mortalite ve fetal/neonatal mortalite yaygındır (75).

KKKA hastalığı, bahsi geçen ağır klinik tablolarla seyredebilmekle birlikte asemptomatik (<%88) veya hafif, spesifik olmayan bir ateşli hastalık olarak da seyredebilir (68). Hemorajik dönemde kanama riski artmasına rağmen klinik seyir her zaman böyle olmayabilir. Bazı vakalar hastalığı grip benzeri enfeksiyon olarak algılayacak kadar hafif geçirebilir. Endemik bölgede yürütülen bazı saha çalışmalarında belirgin klinik semptom göstermeyen seropozitif popülasyonlar da bildirilmiştir. Dolayısıyla bazı bireylerde enfeksiyonun seyri subkliniktir. Ayrıca hastalığın çocuklardaki klinik seyri daha hafiftir (76).

4-Konvelesan dönem: Genellikle hastalığın 10-20. gününde başlar ve 1 yıla kadar sürebilir. Çoğu hasta herhangi bir komplikasyon veya sekel olmadan iyileşir. Semptomlarında iyileşme olan hastalarda yorgunluk ve halsizlik, saç dökülmesi, anoreksiya ve polinörit görülebilir. Ayrıca taşikardi ve nefes darlığı da yaşanabilir. Hafıza problemleri, görsel ve işitsel bozukluklar da tanımlanmıştır. Türkiye'de yapılan bir araştırmada, hastaların %48,4'ünün travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) semptomları sergilediği; %18,5'inin iyileşmeden sonra TSSB olduğu bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde kalış gerektiren hastalar arasında TSSB ve semptomları daha yaygın görülmüştür (68).

Özellikle endemik bölgelerde KKKA hastalığına yeniden maruz kalan hastalarda bugüne kadar nüks veya yeniden enfeksiyon tanımlanmamış olup hastalığa karşı koruyucu bağışıklık süresi henüz net olarak bilinmemektedir (68).



Şekil 2.7. KKKA enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri (77).

2.1.8. Tanı

KKKA enfeksiyonunun tanısında, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularıyla epidemiyolojik verilerin kombinasyonu birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle erken tanıda klinik ve epidemiyolojik veriler çok önemli bir rol oynamaktadır.

Kesin tanının laboratuvar testleriyle koyulduğu KKKAV; virüsün hücre kültüründe izolasyonuyla, viral nükleik asit veya antijenlerin saptanmasıyla veya virüse özgü antikorların gösterilmesiyle teşhis edilir. Ayrıca dokularında viral antijenin gösterilmesi için immünohistokimyasal testler de kullanılabilir (78).

Bahsi geçen tanı yöntemleri direkt ve indirekt testler olarak iki gruba ayrılabilir. Virüsün hücre kültürü yoluyla izole edilmesi, viral antijenin teşhis edilmesi ve virüs genomun tespit edilmesini içeren direkt testler; hastalığın erken evrelerinde kullanılması daha avantajlı olan testlerdir. Doğrudan immünofloresan (DIF), pasif hemaglutinasyon tahlili (PHA), kompleman fiksasyon tahlili ve ELISA dahil olmak

üzere serolojik testler ise virüse karşı antikorların saptanmasına yönelik indirekt test örnekleridir (36).

İnsanlarda KKKA tanısı için yapılan laboratuvar testlerinde genellikle kan, plazma, serum, vücut sıvıları veya biyopsiler ile çalışıldığından; yüksek riskli olan bu enfeksiyon örneklerinin taşınması ve transferi, özel bazı protokollere uyularak yapılmalıdır (79). Canlı virüs gerektiren yöntemler için biyolojik güvenlik düzeyi 4 (BSL4) olan laboratuvarlar gibi yüksek düzeyde biyogüvenlik önlemlerini içeren koşullar gerekir. BSL2 veya BSL3 laboratuvarlarda ise canlı virüs inaktive edilerek nükleik asit amplifikasyonu veya serolojik test gerçekleştirmenin güvenliği artırılabilir (80).

KKKA'nın endemik olmadığı ülkelerin aksine endemik olduğu ülkelerde, yüksek maliyet nedeniyle çok az sayıda BSL4 laboratuvarı bulunmaktadır. Endemik bölgelerde hızlı tanı büyük önem taşıdığından, genellikle BSL2 laboratuvarlarda KKKAV'ye yönelik çalışmalar gerçekleştirilir (81). Türkiye de BSL2 laboratuvarlarını öneren ülkeler arasındadır (82).

Semptom başlangıcından sonraki ilk haftada genellikle KKKAV'ye karşı yeterli antikor bulunmadığından doğrudan viral tespit deneylerini içeren direkt testler KKKA için tercih edilen tanı yöntemidir. Viral kültürdense viral antijen ve nükleik asit amplifikasyon testleri daha hızlı sonuç sağlar. Hastalığın ikinci haftası ve sonrasında, KKKAV'ye karşı IgG (immunglobulin G) ve IgM antikorlarını değerlendiren serolojik testlerin olduğu indirekt testlerin tanı koyma olasılığı daha yüksektir. Yeterli antikor yanıtının oluşmaması durumunda ise (ağır klinik seyirli yüksek mortalite riski olan vakalar gibi) direkt ve indirekt test kombinasyonlarının kullanılması, KKKA tanısını gözden kaçırma riskini en aza indirir (80).

Viral Tespit İçin Testler

Viral Kültür: KKKAV, tanı için alınan kan veya doku örneklerinin hücre kültürlerine aşılanması veya yenidoğan farelerin intraserebral aşılanmasıyla izole edilebilir. Virüs; Vero, LLC-MK2, SW-13, CER ve hücreleri de dahil olmak üzere in

vitro olarak çok çeşitli duyarlı hücre dizilerinde çoğalsa da genellikle yüksek titrede çoğalmaz. Sitopatojenik etkisi yoktur veya çok düşük düzeydedir. Dolayısıyla viral büyüme; spesifik monoklonal antikorlarla, IFA veya moleküler testlerle tespit edilebilir (83). Viral izolasyon hücre kültürlerinde başarısız olduğunda yeni doğmuş veya bağışıklık sistemi yetersiz farelerde denenebilir (84). Virüsün izolasyon süresi ortalama olarak hücre kültürlerinde 3,3 gün (1-6 gün) iken farelerde 7,7 gündür (5-10 gün). Hücre kültürleri fare aşılamasından daha hızlı bir geri dönüş süresi sağlasa da, fare aşılaması düşük konsantrasyonda bulunan virüsün izolasyonunda daha duyarlıdır.

Hücre kültürlerinde virüs izolasyonu KKKA tanısı için 'altın standart' olsa da BSL-4 laboratuvar ve yüksek hassasiyetli çalışma koşullarının gerekmesi sebebiyle rutin kullanım açısından pratik değildir (78).

Moleküler Yöntemler (Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri): Enfeksiyonun ilk günlerinde daha yüksek olan viremi sebebiyle laboratuvar tanısı esas olarak klinik örneklerde viral RNA'nın ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespit edilmesiyle sağlanır. Tam kan, plazma, serum, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, tükürük, biyopsi ve otopsi örnekleri PCR için kullanılabilecek örnek türleri arasında olmakla birlikte; vajinal sıvı, konjonktival, nazal ve rektal sürüntülerde de çok düşük titrelerde de olsa PCR pozitifliği saptanabilir. Viremi, hastalığın on sekizinci gününe kadar devam edebilir; ancak tanı yöntemi olarak PCR, viral yükün en yüksek olduğu semptomların başlangıcından sonraki ilk 5 gün için (antikorların üretilmesinden önce) en başarılı yöntemdir (85). Semptom başlangıcından sonraki 10-12. güne kadar tanıda kullanılabilir ve genellikle viral kültürden daha yaygın olarak bulunur. Pek çok nükleik asit amplifikasyon testi spesifik olarak KKKAV tespiti yapsa da, diğer viral hemorajik ateş virüslerini de tespit edebilen birkaç multipleks tanı testi mevcuttur. Ayrıca birçok RT-PCR testi KKKA viral yük düzeyini de ölçebilir (80).

KKKAV genomunun S segmentindeki nükleoprotein gen bölgesi RT-PCR bazlı teknikler tarafından ana hedeflenen bölgedir. Viral yük, KKKA hastaları arasında önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte prognostik açıdan belirleyici bir faktör olabilir. Orta dereceli klinik seyirli vakalarda başlangıçtaki viral yük 10^2-10^4

kopya/mL iken, ağır klinik seyirli vakalarda başlangıçtaki viral yük 10^4-10^7 kopya/mL olarak saptanmıştır. Mortaliteyle sonuçlanan vakalarda ise başlangıçtaki viral yük 10^8-10^{10} kopya/mL olarak ölçülmüştür (86).

Viral Antijen Tespiti: Enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) kullanılarak viral antijen testi değerlendirilebilir. Farelerde viral antijen, enfeksiyon başlangıcından 2-3 gün sonra tespit edilebilir. İnsanlar ile yapılan bir çalışmada, KKKA hastalarının %64'ünde viral antijen saptanabilmiş ve viral antijen saptanabilen hastaların çoğunluğunun hastalığın ilk 5 gününde pozitif viral kültürleri olan hastalar arasında olduğu tespit edilmiştir. Ölümle sonuçlanan vakalarda da viral antijen tespit edilebilmesine rağmen, iyileşen herhangi bir hastada hastalığın 9. gününden sonra tespit edilememiştir. Bir başka çalışmada ise; viral antijenin, RT-PCR pozitif olup antikor sonucu negatif olan KKKA hastalarında saptanabileceği ancak saptanabilir antikor yanıtı geliştiğinde antijen testinin duyarlılığının azaldığı belirlenmiştir. Antijen testi, nükleik asit amplifikasyon testinden daha az özel ekipman gerektirir. Ayrıca viral kültüre göre daha hızlı sonuç verme avantajına sahiptir (80).

Doku örneklerinde KKKAV antijenlerini tespit etmek için immünohistokimyasal yöntemler kullanılabilir. İmmünohistokimyasal doku değerlendirmesinin akut ortamda KKKA enfeksiyonunun tanısında yararlı olabilmesi için biyopsi örnekleri alınmalıdır, ancak bu durum daha çok yüksek mortalite riski olan vakalarda retrospektif tanıya yardımcı olabilir (80).

Serolojik Testler: Enfeksiyonun yaklaşık ikinci haftası itibariyle, ELISA ve immünofloresan testi (IFT) gibi serolojik testlerle KKKAV için antikorlar tespit edilebilir (87).

Hastalığın altıncı gününden itibaren serumda IgG ve IgM antikorları, enzime bağlı immünolojik test (EIA) veya ELISA kullanılarak tanımlanabilir. Hastalığın teşhisinde faydalı olan bir diğer belirteç de akut dönem ve iyileşme dönemlerinde alınan kan örneklerinde IgM veya IgG antikor titresinde görülen 4 kat artıştır (36). Genellikle IgM, semptom başlangıcından itibaren 7-9 gün sonra tespit edilebilir, 2-3 hafta içinde en yüksek seviyeye ulaşır ve semptom başlangıcından itibaren 4. ayda

neredeyse saptanamayan bir seviyeye düşer. Tipik olarak IgG, IgM'den 1-2 gün sonra saptanabilir hale gelir. Bazı hastalarda ikinci veya üçüncü haftalar arasında, bazı hastalarda ise 2–5 ay arasında zirve yapar (82). Serumda IgG seviyeleri beş yıla kadar tespit edilebilir. Ağır klinik seyirli veya yüksek mortaliteyle sonuçlanan vakalarda sıklıkla tespit edilebilir bir antikor yanıtı görülmez; dolayısıyla, böyle vakalar için tanıda kan veya doku örneklerinde viral antijen tespiti kullanılır (36).

Nötralize edici antikorlar ise klinik ortamda rutin olarak test edilmese de, değişken titrelerle genellikle 10. güne kadar tespit edilebilir (82).

2.1.9. Olgu Tanımları

Şüpheli vaka: Özellikle KKKA endemik bölgesinde yaşayıp, çiftlik hayvanlarıyla veya diğer hayvancılıkla uğraşan kişilerle ve tarım çalışanlarıyla temas halinde olan, ani başlangıçlı klinik semptomlar gösterip, 3-10 gün (10 günden az, 3 günden fazla) süre boyunca yüksek ateşi (>38,5°C) olan vaka. Yüksek ateşe genellikle baş ağrısı ve kas ağrıları eşlik edebilir, ancak bazı hastalarda başlangıç aşamasında bu semptomlar olmayabilir.

Olası vaka: Bilinen kanama diyatezine sebep olabilecek predispozan bir konak faktörü olmayan, trombositopeniyle (<50 000/mm3) birlikte akut ateşli hastalık öyküsü olan şüpheli bir vakaya; peteşiyal veya purpurik döküntü, epistaksis, hematemezis, dışkıda kan, ekimoz, diş eti kanaması veya diğer hemorajik semptomlardan herhangi ikisinin de eşlik etmesiyle tanımlanan hastadır.

Doğrulanmış vaka: Kan örneğinde KKKA pozitifliği aşağıdakilerden herhangi biriyle doğrulanmış olası vakadır:

1- Serumda ELISA tarafından IgG ve IgM antikorlarının varlığının doğrulanması,
2- Örnekten PCR ile viral nükleik asidin tespiti,
3- Virüs izolasyonu (88).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

KKKA, klinik semptomları itibariyle pek çok enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan hastalıklarla karışabilir. Diğer viral hemorajik ateşler, riketsiyal hastalık, Q ateşi, leptospiroz, sepsis, viral hepatit, endokardit ve meningokoksemi gibi bazı hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülebilir. Enfeksiyöz olmayan idiyopatik trombositopenik purpura, akut lösemi ve kollajen-vasküler hastalıklar gibi bazı nedenler de ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (89).

Ayırıcı tanıda; hastanın seyahat geçmişi, bölgesel epidemiyolojik ve klinik veriler, kene maruziyeti, hayvanlarla temas ve hastanın mesleği, KKKA'nın ön planda düşünülmesi açısından önemli olan faktörlerdir. Hastanın öyküsü ve coğrafi bölgenin epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ile KKKA risk analizi yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, yanlış tanı alan vakaların en sık solunum yolu enfeksiyonu ile karıştığı gösterilmiştir. Yanlış teşhis, hastaların doğru merkezlere sevkinde gecikmeye ve hasta izolasyonunun ve uygun enfeksiyon önleme ve kontrol prosedürlerinin eksikliğine neden olabileceğinden KKKA tanısında yüksek bir şüphe indeksi gereklidir (18).

Coğrafi olarak değerlendirildiğinde Afrika'da Lassa ateşi ve filovirüsler, Ebola ve Marburg ile enfeksiyon da ayırıcı tanıya dahil edilmelidir (27).

Bununla birlikte tropikal ve subtropikal ülkelerdeki şüpheli VHA vakalarında sıtma, ayırıcı tanıda dışlanması gereken en önemli alternatif tanıdır. İnfluenza, borreliozis, tifo, toksik şok sendromu, salmonelloz ve şigelloz, psittakoz, tripanozomiyazis, septisemi veba, kızamıkçık, kızamık ve hemorajik çiçek hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyöz olmayan alternatif tanılar içerisinde hamile kadınlarda HELLP sendromu, hemolitik üremik sendrom, B12 vitamini eksikliği de yer almaktadır (13).

2.1.11. Laboratuvar Bulguları

Biyokimyasal Testler ve Tam Kan Sayımı

Erken tanıda kan sayımı ve biyokimyasal testler çok önemlidir. Virüsü tespit etmek için hızlı tanısal mikrobiyolojik yöntemlerin kullanımı her koşulda mümkün olamayabilir, dolayısıyla tanı ve uygun tedavinin başlatılması için kan sayımı ve biyokimyasal testler daha sık kullanılır (90).

Anemi, lökopeni, trombositopeni, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK) ve laktik dehidrogenaz (LDH) enzim düzeylerinde artış, aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT) sürelerinin uzaması; KKKA hastalığı için yaygın laboratuvar bulgularıdır (91).

Sağlıklı bir bireyin normal koşullarda AST/ALT oranı 0,7-1,4'tür. Ancak, KKKA hastalarında karaciğer dışındaki organlar da sürece dahil olduğundan AST seviyesi neredeyse her zaman ALT seviyesinden daha yüksektir. Hayatta kalan hastalarda laboratuvar testleri, yaklaşık 5-9 gün içinde normal seviyelere döner (90).

Görüntüleme Özellikleri

Abdomen ultrasonografi, toraks veya abdominal BT (bilgisayarlı tomografi) kullanılarak bazı spesifik olmayan bulgular gösterilebilir. Lenfadenopati, seröz efüzyon, hepatomegali, splenomegali, pulmoner infiltrasyon gibi gösterilebilecek olan bulgular hasta takip ve tedavi sürecini önemli bir oranda etkilemeyeceğinden sistematik olarak görüntüleme yöntemleri gerçek anlamda bir fayda sağlamaz. Hastayı hareket ettirmek kontaminasyon riskini artırdığından, yalnızca izolasyon ünitesinde kullanılan ekipmanla ultrason, röntgen gibi görüntülemelerin yapılması ve BT veya MRG kullanımının en aza indirilmesi önerilmektedir (92).

2.1.12. Tedavi

KKKA hastalığında destek tedavisi birincil tedavi şekli olup antiviral olarak ribavirin de kullanılmaktadır. Her ne kadar geniş spektrumlu bir antiviral olarak ribavirin KKKA tedavisinde kullanılsa da terapötik faydalarına dair belirsiz sonuçların olduğu çalışmalar da mevcuttur. Steroid, konvelesan serum, spesifik immünoglobulin tedavisi de terapötik yaklaşımda önemli olsa da bu tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak, son on yılda değerlendirilen Bunyavirales takımının potansiyel inhibitörlerinin bazıları KKKAV enfeksiyonuna karşı etkinlik göstermiştir (93).

Destek Tedavisi: Destek tedavisi, KKKA vaka yönetiminde önemli olup 2013 yılında CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) tarafından birincil tedavi olarak nitelendirilmiştir (94). Destek tedavisinde parenteral beslenme ve intravenöz izotonik sıvı replasmanı (Ringer laktat çözeltisi veya normal salin) önemlidir. Renal veya solunum yetmezliği olan hastalarda, hemodiyaliz veya solunum desteği gerekebilir. Menstural kanama kontrolü için oral progesteron, olası mide kanamalarını önlemek için intravenöz proton pompa inhibitörleri (PPI) ile profilaksi verilebilir (95).

Hastalarda ağrı palyasyonu için oral parasetamol veya opioidler tercih edilmelidir (96). İntramüsküler enjeksiyonlardan, pıhtılaşma kaskadını etkileyen aspirin gibi NSAİİ'den veya diğer ilaçlardan kaçınılması, peptik ülserli hastalarda histamin reseptör blokörleri kullanımının engellenmesi gibi tedbirler hastaların potansiyel kanama odakları öngörülerek alınmalıdır. Hastaların sıvı-elektrolit dengesi yakın takip edilmelidir. Ayrıca günlük tam kan sayımı kontrolleri altında hastanın ihtiyacına göre TDP (taze donmuş plazma), trombosit ve eritrosit replasmanları yapılması da destek tedavisinin bir parçasıdır (64). Eritrosit süspansiyonu, hematokrit düzeyi %30 üzeri olacak şekilde verilir. Eritrosit süspansiyonu mevcut değilse tam kan verilebilir. Trombosit replasmanı, kanaması olan hastalarda trombosit sayısı <50000/µl; kanaması olmayanlarda ise <10000/µl olduğunda 1-2 U/10 kg olarak yapılmalıdır. Ek bir patoloji yoksa bir ünite trombosit süspansiyonu trombosit sayısını 2000/µl artırır (96). Trombosit süspansiyonu replasmanında 18-24 saat sonra kontrol trombosit değeri görülmeli, trombosit sayısında artış olmayan veya çok az artış olan

hastalarda sonraki kontrol değer trombosit transfüzyonundan 10-60 dakika sonra görülmelidir. Yine artış olmazsa veya minimum düzeyde artış olursa alloimmünizasyondan kaynaklanan refrakterlik riski akla gelmektedir. Ayrıca DİK sebebiyle de belli bir düzeyde trombosit yıkımı olabileceğinden transfüzyon sonrası trombosit seviyesi hızlı bir şekilde artmayabilir.

PT veya PTT'nin normalin 1,5 katından fazla veya INR'nin 1,6'dan yüksek olduğu hastalarda TDP verilmelidir. Yaklaşık olarak 10–15 mL/kg (2-4 ünite TDP) dozunda plazma replasmanı sonrası kontrol görülmelidir (64). Fibrinojen düzeyi <100 mg/dl olduğunda da TDP replasmanı düşünülmelidir. Fibrinojen konsantreleri, kriyopresipitatlar da verilebilir ancak TDP ile DİK'te eksik olan tüm koagülasyon faktörleri replase edilebildiğinden tercih TDP olmalıdır. DİK tablosunda olup altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda K vitamini de önerilmektedir.

Tanı kesinleşene kadar, ayırıcı tanıda dışlanamayan bazı endemik enfeksiyonlara yönelik başta doksisiklin olmak üzere antimikrobik ajanlar da kullanılabilir (96).

Plazma Değişimi: Monoklonal paraproteinler, otoantikorlar gibi patolojik maddelerin kandan uzaklaştırılması ve eksik plazma bileşenlerinin değişimi için plazma değişimi yapılabilmektedir (97). Ağır klinik seyirli KKKA vakalarında plazma değişimi antiviral tedaviye yardımcıdır (98). Yapılan bir çalışmada mortalite oranının plazma değişimi yapılan bir grupta, sadece destek tedavisi alanlara göre daha düşük olduğu; hastaneye yatış ve trombosit sayısında normalleşme süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Plazma değişiminin hafif-orta klinik seyirli hastalardansa ağır klinik seyirli hastalarda yararlı olduğu düşünülmektedir. Trombosit replasmanına cevap vermeyen ve kanama süreleri uzun olan şiddetli KKKA hastalarında etkilidir (99).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler temel olarak lökotrien ve prostaglandinlerin üretimini azaltarak inflamatuar kaskadı durdurur. Kortikosteroid tedavisinin mortalite riskini azaltma etkisi, bazı hastalarda oluşan aşırı immun yanıtın neden olduğu patolojik mekanizma ile açıklanabilir. Kortikosteroidler aşırı immun yanıtın sonucu olarak ağır klinik seyirli hastalarda salınan sitokinlere karşı etkilidir.

Dokuzoğuz ve ark.'ın çalışmasında belirtmiş olduğu klinik şiddet puanlama indeksine göre ribavirin, orta şiddetteki klinik seyirli hastalarda mortalite riskini azaltmada etkiliyken steroidler daha şiddetli klinik seyirli hastalarda faydalıdır (100).

İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG): KKKA hastalarının çoğunda gelişen trombositopeninin ana sebepleri DIC ve HLH'dir. Hemorajik faz ise mortalitenin en sık olduğu hastalık aşamasıdır. Bu aşamanın asıl sorumlusu olan sitokin fırtınasının ise antiviral ilaç kullanımı ile engellenmesi pek muhtemel değildir. Hemorajik fazda KKKA tedavisinde; HLH ile sonuçlanan makrofaj/monosit aktivasyonu, sitokin fırtınası inhibisyonu ve DIK tablosunun yönetimi önem arz etmektedir. Erduran ve ark.'ın yaptığı çalışmada reaktif HLH ile ilişkili KKKA tedavisi için yüksek doz metilprednizolon, IVIG ve TDP etkili bulunmuştur. Yüksek doz metilprednizolon tedavisine dirençli derin trombositopenide olan peteşi ve ekimozların tekrarladığı hastalarda IVIG verilebileceği aynı çalışmada gösterilmiştir (101).

Yapılan bir başka çalışmada ise IVIG ile kombine şekilde ribavirin tedavisi alan hastalarla sadece ribavirin tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış; IVIG alan grupta klinik belirti ve semptomların şiddetinin daha hafif, hastalık süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte ölüm oranlarında her iki grup arasında anlamlı bir görülmemiştir (102).

Hiperimmünoglobulin: Küçük bir örneklem büyüklüğü olsa da Kubar ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda, özellikle 10^8 kopya/mL ve üzeri viral yüke sahip yüksek riskli hastalarda standart doz 400 KU (Kubar birimleri) hiperimmünoglobulin ile umut verici sonuçlar almış, sağkalım oranını tedavi grubunda %86 olarak bulmuştur (103).

Güncel Antiviral Stratejiler

1- Nükleotid Analogları

Viral RNA polimerazı hedef alır. Birçok farklı virüse karşı in vivo ve in vitro geniş spektrumlu antiviral etkiye sahiptir. Şu anda ortaya çıkan enfeksiyonlarda nükleozid analoglarının çoğu terapötik kullanım için aday ilaçlardır (104, 105).

Ribavirin: Bunyaviridae ailesindeki virüsler ribavirine genel olarak duyarlıdır. KKKA virüsü için ribavirin in vitro çalışmalarda etkili bulunmuş olup ribavirinin makromoleküler sentezle birlikte sitokin yanıtını ve viral aktiviteyi inhibe ettiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda ribavirin farelerde karaciğerde KKKA virüsü replikasyonunu belirgin derecede azaltarak mortaliteyi düşürmüştür. Bazı KKKA virüsü suşları diğerlerine nispeten ribavirine daha duyarlıdır. KKKA virüsüne karşı en etkili ilaç olarak alternatifleri arasında ribavirin gösterilmiştir (96).

Ribavirinin KKKA hastalarında klinik olarak fayda gösterebilmesi için semptom başlangıcından <48 saat sonrasına kadar kullanılması gerektiğini, tedavide gecikilen her gün ölüm riskinin 2,4 kat arttığını da öne süren çalışmalar olduğu gibi etkinliğinin belirsiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (106, 107). Lassa ateşi, RSV (respiratuvar sinsityal virüs), HCV (hepatit C virüsü) gibi çeşitli viral hastalıkların tedavisinde kullanılan ribavirinin antiviral etkinliği hakkındaki belirsizlikler, KKKA tedavisinde kullanımı açısından farklı görüşlere sebep olmuştur (108). Ergönül, ribavirin etkinliğiyle ilgili farklı görüşlerle sonuçlanan çalışmaların birkaç nedeni olduğunu belirtmiştir. Bu nedenlerin ilki hastalığın semptomlarının kaçıncı gününde ilaca başlandığına dikkat edilmemesidir. KKKA hastalığının ileri evrelerinde kanamalar başladığında viremi sonlanıp sitokin fırtınası ve immünolojik yanıt devreye girdiğinden ribavirin için geç kalındığı düşünülmüştür. Ribavirin KKKA tedavisinde yüksek viral yük nedeniyle özellikle erken dönemde (ilk 7 gün) etkilidir. İkinci neden hastaların klinik seyir açısından gruplandırılmamasıdır. Hastalar klinik seyir açısından bir skorlama sistemiyle hafif-orta ve ağır olarak gruplandırılmadıkça ribavirin tedavisiyle ilgili çalışmalarda hatalı sonuç elde edilme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Üçüncü neden ise ribavirin tedavisi alan hastalardaki gastrointestinal sistem semptomlarının göz önünde bulundurulmamasıdır. İlacın etkin serum düzeyine ulaşması, hematemezi olan bir hastada beklenmemektedir. Son olarak ribavirinle ilgili yapılan araştırmalarda örneklem büyüklüğünün de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (96).

Geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip hem in vitro hem de in vivo etkinliği olan pürin nükleosit analog bileşik olan ribavirin, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından KKKA tedavisinde önerilen tek antiviral ilaçtır. Watts ve ark.

1989'da, ilacın çeşitli KKKAV suşlarının replikasyonunun büyük ölçüde inhibe olduğu in vitro testlerle ribavirinin anti-KKKAV etkinliğini bildirmiştir (109).

KKKA hastalarında tedavi; ilk dozu 30 mg/kg, sonra 4 gün boyunca 6 saat arayla günde 4 kez 15 mg/kg ve ardından 6 gün boyunca 8 saat arayla günde 3 kez 7.5 mg/kg oral ribavirin verilmek üzere toplamda 10 gündür (96). Oral ribavirinin biyoyararlanımı yaklaşık %45'tir. Plazmada en yüksek seviyeye ulaşması 1-2 saati bulmaktadır. Plazma yarı ömrü ise 24 saati bulmaktadır (110).

Ribavirin tedavisinin hematolojik ve nörolojik yan etkileri yaygındır, ancak farklı çalışmalarda ciddi advers olaylar gözlenmemiştir. Çocuklarda ribavirin kullanımı FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmamıştır. Ribavirin gebelikte (kategori X) kontrendike olmakla birlikte KKKA'nın yüksek mortalite riski ve gebelikte ilacın kar zarar oranı göz önünde bulundurularak, özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde yüksek riskli hastalarda kullanılabilir (111).

Favipiravir: Japonya'da influenza virüsü enfeksiyonu tedavisinde lisanslanmış olan favipiravir, SARS-CoV2, Hantavirus, Rift Vadisi ateşi virüsü (RVFV) ve KKKAV gibi yüksek patojenik RNA virüslerine karşı da umut vaat etmektedir (93). Favipiravir, KKKAV replikasyonunu inhibe eder ve tedavide ribavirin için geçerli bir alternatiftir. KKKA konsorsiyumu, tedavide favipiravirin klinik kullanımını desteklemiştir.

2014 yılında bir fare modelinde yapılan çalışmada KKKAV üzerinde antiviral etkinlik açısından oral ribavirin ve favipiravir değerlendirilmiştir. Favipiravir in vitro ve in vivo olarak KKKAV'de oldukça güçlü olarak etkinlik göstermiş, KKKA tedavisi için in vivo olarak ribavirinden daha etkin bulunmuştur (111).

Yapılan çalışmalarda; tip I interferon eksikliği olan fare modellerinde KKKAV'ye karşı favipiravir tedavisinin viral replikasyonu birkaç dokuda etkili bir şekilde baskıladığı ve mortaliteyi azaltabileceği, beklenen ölüm saatinden iki gün önce başlandığında bile KKKAV replikasyonunun inhibe edilebildiği, mortalitenin

önlenebildiği gösterilmiştir. Favipiravir ve ribavirinin in vitro sinerjik etkinliğe sahip olup düşük dozlarının in vivo kombine olarak kullanılmasıyla da faydalı olabileceği düşünülmüştür, ancak bu konuda literatürde yeterli çalışma olmayıp ileri araştırmalar gerekmektedir (112, 113).

2′-deoksi-2′-florositidin: Ribavirin ve favipiravir dışında bunyavirüs enfeksiyonlarına karşı başka geniş spektrumlu inhibitörler de literatürde araştırılmıştır. KKKAV için favipiravir veya ribavirinden in vitro olarak daha üstün inhibitör etkinlikli potansiyel bir antiviral olarak 2′-deoksi-2'-florositidin (2′-dFC) isimli bir bileşik tanımlanmıştır. Bu bileşiğin viral replikasyonu inhibe etmede, sitotoksisiteye neden olmadan favipiravir ile sinerjistik aktivite gösterdiğini ve favipiravir ile kombine edilebileceğini düşündüren araştırmalar da mevcut olsa da (114) 2′-FdC'nin KKKAV enfeksiyonunun hayvan modellerindeki etkinliği henüz belirsizdir.

2-OTU Proteaz İnhibitörleri: Ubiquitin (Ub) ve interferon-uyarılmış gen 15'in (ISG15) proteinlere konjugasyonuyla antiviral yanıtlar düzenlenir. Birkaç virüs sınıfı, ovaryan tümörü (OTU) süper ailesinde mevcut olan bazı spesifik proteazları kodlamaktadır. Bu spesifik protezların aktivasyonunun hücresel immün yanıtı baskıladığı düşünülmekle birlikte bu konuda henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır. KKKAV'nin de RNA polimerazının bir parçası olarak OTU proteazlar kodlanmaktadır. Yapılan araştırmalar KKKAV replikasyonunun inhibisyonunun OTU inaktivasyonu ile sağlanabileceğini göstermiştir. Deubikitinaz inaktivasyonunun interferon yanıtının baskılanmasını engellediği de aynı çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda antiviral olarak KKKAV OTU inhibitörlerinin üretimiyle ilgili veriler in vitro olarak elde edilmiş olup, daha ileri in vivo çalışmalar gerekmektedir (115).

Diğer Potansiyel Antiviraller: Viral replikasyonu artıran konak hücre yollarının hedeflemesi, antiviral bileşiklerin geliştirilmesinde tercih edilen bir yaklaşımdır. Yeni keşfedilen antivirallerin aktivitesi, KKKAV gibi patojenik RNA virüslerine karşı geniş kapsamlıdır. Bu antiviral bileşiklerin hücresel termal şok proteini 70 (HSP70) kompleksi, proteostaz yolları ve viral proteinler arasındaki etkileşimleri bozma üzerine önemli etkileri mevcuttur.

HSP ailesi üyeleri, KKKAV için viral replikasyonu desteklediği gibi RNA ve DNA virüslerinin farklı aşamalarında birçok işleve sahiptir. Dolayısıyla, antiviral hedefi olarak HSP70 umut vericidir (116).

Antiviral tedavi araştırmalarında KKKAV'nin hücreye giriş sürecini hedefleyen bazı moleküller de değerlendirilmiştir. Hücrelere klatrin bağımlı bir yolla girdiği bulunan KKKAV enfeksiyonu tedavisi için bu yolağın inhibisyonunu sağlayan klorokin ve klorpromazin üzerine de bazı çalışmalar yapılmış olup bu moleküllerin viral yayılım ve enfeksiyon üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu bulunmuştur. Bu iki molekülün antiviral etkinliğinin enfeksiyon sonrası 24 saate kadar devam ettiği gösterilmiştir. Ribavirin ile klorokin veya klorpromazin kombinasyonlarının KKKAV'ye karşı sinerjistik etkinlikte olduğu da yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak iki FDA onaylı ilacın da KKKAV enfeksiyonuna karşı etkinliğini değerlendirmek için hayvan modellerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (117).

Antiviral tedavide düşünülen ve bu konuda çalışmalar yapılan RNA'lar viral genleri hedef alarak viral replikasyonu baskılayabilmektedir. Genleri susturmak için küçük müdahaleli RNA'lar (siRNA'lar) kullanılır. Yapılan araştırmalarda KKKAV replikasyonunu inhibe ederek antiviral tedavi için alternatif oluşturabilecek siRNA'lar in vitro olarak KKKAV ile enfekte hücrelerde denenmiş, spesifik siRNA'ların KKKAV replikasyonunu inhibe etme yeteneği gösterilmiştir. Bu mekanizma üzerinden alternatif antiviral tedaviler için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (118).

İnterferon (IFN): Viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasının ilk hattı doğal immün yanıttır. Araştırmalar, KKKAV enfeksiyonunun, IFN-α ve IFN-β öncelikli olmak üzere tip I IFN'ler fazla miktarda salınmasına sonrasında ise interferon uyarılmış genlerin yukarı regülasyonuna sebep olduğunu göstermiştir. Yapılan araştırmalarda in vitro olarak IFN-α'nın KKKAV'ye karşı antiviral etkinliği olduğu gösterilse de, KKKA için IFN kullanımı için olumlu klinik veri yoktur (93).

Antikor Tedavisi: Konvalesan Serum ve Monoklonal Antikorlar: Bazı çalışmalarda immünoterapinin KKKAV enfeksiyonunda klinik fayda gösterdiği

belirtilmiştir. Birkaç KKKA hastasında kullanılan konvalesan serumun hastalığın erken döneminde >200 mL miktarda uzun süreli infüzyonla intravenöz olarak uygulanması daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ne var ki yapılan çalışmalar yeterli örneklem büyüklükleriyle randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmediğinden genellikle acil durumlarda kullanılmak üzere iyileşen hastalardan serum veya immünoglobulin temin edilmektedir (93).

Nötralize edici monoklanal antikorlar (mAb'lar) donörlerden gelen konvalesan serum ile karşılaştırıldığında; yüksek özgüllüğe, düşük immünojenisiteye sahip olup sınırlı metabolik yan etkiler göstermektedir. Monoklonal antikorların, in vitro ve in vivo modellerde Ebola ve Lassa virüsleri de dahil olmak üzere hemorajik ateş virüsleriyle ilişkili farklı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca etkili bir terapötik yaklaşım için umut vericidir. Henüz KKKA tedavisinde mAb'lar için yeterli sayıda çalışma olmasa da onaylanmış ilaçların yokluğunda KKKAV enfeksiyonu tedavisinde etkili bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (93).

2.1.13. Kötü Prognoz Kriterleri

Mortaliteyi riskini değerlendirmede ve kötü prognozu öngörmede literatürde geçmişten bu yana bazı kriterler belirlenmiştir. Zaman içerisinde yapılan araştırmalarla kriterlerin içeriği değişiklik gösterebilmektedir

1989'da yayınlanan bir çalışmada Swanepoel ve ark.'a göre aşağıdaki kriterlerden herhangi birine sahip olmak KKKA hastaları için %90 oranında mortaliteyle ilişkili bulunmuştur:

1- Lökosit sayısı ≥ 10.000/mm3,
2- Platelet sayısı ≤ 20.000/mm3,
3- ALT ≥ 150 U/L veya AST ≥ 200 U/L,
4- Fibrinojen ≤ 110 mg/dL, aPTT ≥ 60 sn

Diğer vaka serilerinde de ağır klinik seyirli vakalarda yüksek ALT, AST, LDH düzeylerinin olduğu doğrulanmıştır (119). Aminotransferazlar ve diğer karaciğer hasarı belirteçlerinin yükselmesi, KKKA'da kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir (120).

2006 yılında yapılan bir çalışmada Ergönül ve ark. da kötü prognozu öngörmede bazı kriterler tanımlamıştır. Bu kriterlere göre Swanepoel ve ark.'ın belirlediği kriterlerden lökosit sayısı kötü prognozu öngörmede bir kriter olarak alınmamış; ancak platelet sayısı ($\leq 20.000/mm^3$), fibrinojen ($\leq$ 110 mg/dL) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ($\geq$ 60 sn) parametrelerinin kötü prognostik kriterler içerisinde yer almasıyla ilgili ortak görüşe varılmıştır. Aminotransferazlarla ilgili güncelleme getiren bu kriterlere göre AST $\geq$ 700 U/L veya ALT $\geq$ 900 U/L olması mortalite riskinde artışı ve kötü prognozu öngörmektedir. Belirlenen laboratuvar parametrelerine ek olarak, melena, hematemez ve somnolans kötü prognozu öngörmede saptanan diğer klinik belirteçlerdir (121). Asit ve pelvik boşlukta sıvı görülmesi mortalite riski yüksek olan bazı vakalarda saptanabilen diğer klinik muayene bulguları olup (122), KKKA hastalarıyla yapılan bir çalışmada splenomegali de kötü prognostik parametreler arasında yer almıştır.

KKKA vakaları için tanımlanan kötü prognoz kriterleri; platelet sayısı, d-dimer, protrombin zamanı (PT), fibrinojen düzeyi parametrelerinden oluşan DİK skoruyla benzerdir. Tüm ölümcül KKKA hastalarında belirgin DİK olduğu ve ölümle sonuçlanan vakaların diğerlerine göre daha yüksek DİK skoruna sahip olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (90).

Birçok çalışmada trombositopeni derinleştikçe; PT'nin azalıp, sitoliz ve aPTT'nin arttığı; dolayısıyla böyle vakalarda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Nadir de olsa makrofaj aktivasyon sendromu durumunda, mevcut sitopeni derinleşebilir (123).

Kötü prognozu öngörmede nötrofil lenfosit oranı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Sağ kalan ve ölümle sonuçlanan KKKA vakalarının hastane

kabulünde nötrofil lenfosit oranları normal aralıkta olsa da; ölümle sonuçlanan KKKA vakalarında bu değer, sağ kalanların yaklaşık iki katı olarak ölçülmüştür (124).

Ölümle sonuçlanan vakalarda kanamanın daha sık olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Kanaması olan hastalarda kötü prognostik seyir ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu; LDH, AST, aPTT, ferritin ve d-dimer seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Bir hastada hemorajik fazda hangi tip kanamanın meydana gelebileceğini tahmin etmek mümkün olmadığından yaşamı daha az tehdit eden kanamaları tanımak ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacını en doğru zamanda tespit etmek ciddi kanama semptomlarını önleme açısından önemlidir (125).

Viral hastalıklarda prokalsitonin yüksekliği hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. Ölümcül seyirli KKKA hastalarında hayatta kalanlara kıyasla ilk başvuruda daha yüksek prokalsitonin seviyeleri bildirilmiştir. IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin artışının da KKKA'da kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (125).

Hastanede kalış süresinin üçüncü gününde yüksek üre ve aPTT düzeyi, ishal, uyku hali gibi bulguların ölümle sonuçlanan vakalarda daha sık görüldüğü Kazancıoğlu ve ark. tarafından belirtilmiştir. Ayrıca semptom başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen sürenin uzun olması da mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (126).

Viral yük, bir başka kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir. KKKA hastalarıyla yapılan bir çalışmada viral yükü 10^8 kopya/ml veya daha yüksek olan hastalarda ishal, baş ağrısı, bilinç kaybı, kanama, nöbet ve hemodiyaliz riskinin ve AST, ALT, CK, LDH, kreatinin, PT ve aPTT, d-dimer, INR değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu; lökosit, hemoglobin ve trombosit sayılarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Viral yükü 2×10^9 kopya/ml üzerinde olan vakaların tamamı ölümle sonuçlanmıştır. Viral yük mortalite üzerinde en etkili parametre olup viral yük arttıkça sağ kalım oranı önemli ölçüde azalmaktadır (127).

Ağır klinik seyirli ve yüksek mortalite riski olan hastalarda çoklu organ yetmezliğinin bir sonucu olarak kreatinin seviyesi yükselebilir. Yapılan bir çalışmada kreatinin seviyesinin mortalitenin diğer bir göstergesi olduğu ve kreatinin düzeyi >1,4 mg/dl olduğunda hayatta kalma olasılığının önemli ölçüde azaldığı görülse de KKKA'da böbrek yetmezliğine dair veriler sınırlıdır. Kreatinin ve mortalite arasında kesin bir ilişki olduğundan bahsetmek için daha fazla çalışma gerekmektedir (127).

Ağır klinik seyirli KKKA hastalarında gelişen dehidratasyon, şok, protein katabolizması ile BUN (kan üre azotu) seviyesi ve vasküler kaçış artıp, sentez seviyesinin azalması sonucu albümin seviyesi azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada BUN/albümin oranı bağımsız prognostik bir öngörücü olarak değerlendirilmiştir. C-reaktif protein (CRP) bir enflamasyon belirteci olarak her ne kadar bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılsa da viral hemorajik ateş enfeksiyonlarında da kötü prognozu öngörmede değerli bulunmuştur. Viral hemorajik ateş enfeksiyonlarında CRP/albümin oranı, hastalık şiddetiyle korele olarak güçlü bir prognostik belirleyicidir. KKKA'da mortaliteyle sonuçlanan olgularda CRP anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ağır klinik seyirli KKKA hastalarında IL-1 ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin üretimindeki artışa bağlı olarak CRP düzeyleri de yükselebilir (128).

Yapılan bir çalışmada hafif klinik seyirli KKKA hastalarının bulunduğu gruba kıyasla ağır klinik seyirli grupta daha yüksek oranda sisteinil olmayan lökotrienler ve ferritin seviyeleri bulunsa da, bu parametrelerin mortalite öngörüsü için istatistiksel olarak anlamlı bir tanı gücü olmadığı belirtilmiştir (129).

KKKA hastalığında ölümler hastalığın en sık 5-14. günlerinde (ortalama olarak 10,2 gün) meydana gelmektedir. Ölümle sonuçlanan vakalarda antikor yanıtı çok az olup, KKKAV RT-PCR pozitif ölümcül vakalarda IgG ve IgM antikor yanıtının oluşmadığını veya çok az olduğunu pek çok çalışma desteklemektedir (130).

2.1.14. Korunma ve Kontrol

Hastalıktan korunmada öncelikle insan ve çiftlik hayvanlarının kene temasının önlenmesi gerekmektedir. Hastalığın endemik olarak sık görüldüğü ve yayılma riski

yüksek bölgelerde sürveyans ağı güçlendirilmeli, laboratuvar imkanları artırılmalıdır. KKKA enfeksiyonunun kontrolü ve önlenebilmesi için etkili aşı ve tedavi seçenekleri konusunda araştırmalar devam etmektedir (131).

KKKAV'den korunmak için aşı geliştirme çalışmaları konusunda etkinliği FDA veya DSÖ tarafından onaylanmış bir aşı henüz geliştirilememiştir. Bu konuda ilk aşı geliştirme çalışmaları, 1960'ların sonunda eski Sovyetler Birliği'nde sınırlı sayıdaki gönüllüye, emziren fare beyninden geliştirilen inaktif bir aşının uygulanmasıyla başlamıştır (132).

KKKAV profilaksisi için inaktif anti-KKKA aşısı, Sovyet Sağlık Bakanlığı tarafından 1970'te onaylanıp 1974'te Bulgaristan'da lisanslanmıştır. Bulgaristan'da KKKAV için endemik bölgelerde askeri personel, sağlık ve tarım işçileri gibi 16 yaş üzeri kişilerde kullanılmıştır (133).

Yapılan bir çalışmada, inaktif Bulgar aşısı ile aşılanan bireyler T lenfosit aktivitesi ve nötralize edici antikor üretimi açısından değerlendirilmiş, hem tek doz aşı yapılan hem de çok dozlu aşılama yapılan gruplarda yüksek titrede güçlü IgG yanıtı varken, IgM tespit edilmemiştir. Bununla birlikte dört doz aşı yapılan bireylerde, nötralize edici antikor titrelerinin tek doz aşı yapılan bireylerden 2-4 kat daha yüksek olduğu bulunsa da aşının etkinliği konusunda net bilimsel bir veri mevcut değildir. Bu aşının piyasaya sürülmesinden sonraki 21 yılda Bulgaristan'da tanı alan KKKA hastası sayısında 4 kat azalma gösterilmiştir ancak bu düşüşün asıl sebebinin aşı olup olmadığı kesin olarak belirlenebilmiş değildir (82, 108).

KKKAV, bir RNA virüsü olduğundan ve RNA virüsleri, RNA polimeraz enziminin yüksek hata riski nedeniyle genellikle yüksek mutasyon oranına sahip olduğundan, bu durum aşı üretilebilmesi açısından önemli bir zorluk sebebidir. Bununla birlikte KKKAV enfeksiyonu için henüz çalışma aşamasında olan modifiye Ankara bazlı aşılar, adenovirüs bazlı aşı, hücre kültürü bazlı aşı, nükleotid bazlı aşılar, mRNA aşıları gibi bazı aşı modelleri de mevcuttur (134).

KKKA hastalığından korunmada bir başka önemli konu olan temas sonrası profilaksi için ribavirin kullanımını öneren yayınlar olmasına rağmen, etkinliği tartışmalıdır. KKKAV için maruziyet sonrası ribavirin profilaksi dozu ve süresi belirsiz olsa da bugüne kadar bildirilen ribavirin rejimleri 5-14 gün boyunca toplam 1200-4000 mg/gün arasında değişen günde 2-4 kez uygulanan dozları içermektedir. Yapılan çalışmalarda maruziyet sonrası ribavirin profilaksisi alan sağlık çalışanlarında KKKAV serokonversiyonu bildirilmiş, görülen hafif semptomlar da başlangıçta ribavirinin yan etkilerine atfedilmiştir (132, 135).

Günümüzde etkinliği kanıtlanmış bir aşısı ve ilacı bulunmaması nedeniyle KKKA hastalığından korunmada kene ve virüs ile temasın önlenmesi, uygun yöntemlerle kene popülasyonlarının kontrol altında tutulması önemli rol oynamaktadır. Bu konuda alınabilecek pek çok önlem vardır. Öncelikle hastalığın endemik olarak görüldüğü yerlerde yaşayanlar kenelerin genellikle aktif olduğu Nisan-Ekim ayları arasında; hayvan barınakları, piknik alanları, ormanlık alanlar, kırsal alanlar gibi kenelerin bulunabileceği yerlerden uzak durmalıdır. Bu alanlara gidilecekse açık renkli (kenelerin daha rahat görülebilmesi için), vücudu kapatacak kıyafetler giyilmelidir. Ayrıca pantolon paçaları çorap içine sokulmalı ya da lastik çizme giyilmelidir. Cilde ve elbiselere haşerat kovucu etkili ürünlerin uygulanması da faydalıdır. Kamp veya piknik yapılırken yere açık renkli örtü serilmeli, bu örtü üstüne oturulmalıdır. Kenelerin yüksek olasılıkla bulunabileceği yerlerde bulunan veya kene teması riski yüksek işle uğraşan kişiler vücutları ve kıyafetlerini düzenli olarak dikkatli şekilde kene açısından kontrol etmelidir. Vücutta kene tespit edilmişse, çıplak elle dokunulmadan kene çıkarılmalıdır. Hastalığa yakalanma riskini azaltmak için eldiven takılarak, cımbızla veya eğik uçlu bir pensle ezilmeden en kısa sürede kene çıkarılmalıdır. Vücuda tutunan kenelerde kusmaya neden olup virüsün konağa bulaş riskini arttırabileceğinden bu kenelerin üzerine alkol, eter, gaz yağı, vazelin gibi herhangi bir kimyasal madde uygulanmamalı, sigara veya kibrit bastırılmamalıdır. Kene çıkarılan kişi 10-14 gün boyunca ateş, baş ağrısı ve halsizlik gibi klinik semptomlar yönüyle kendini takip etmelidir. H. marginatum türü kenelerin doğal yaşam alanı olmasa da hayvan barınakları KKKAV bulaştırabilecek diğer kene türlerinden de korunma amacıyla hayvan barınakları kenelerin yaşamasına uygun

olmayacak şekilde düzenlemeli, duvarlardaki yarık ve çatlakları onarılmalı, sıva ve badanasını yapmalıdır. Barınaklar ve çevresi için kenelere karşı akarisit uygulaması yapılmalıdır. Hayvanlara Mart-Eylül ayları arasında düzenli aralıklarla en az 4 kez et ve sütlerine geçmeyecek şekilde uygun akarisitlerle uygulama yapılmalıdır. Yüksek riskli bölgelerde tüm hayvanlara meraya çıkmadan önce eş zamanlı uygulama yapılmalıdır. Hem hayvanların üzerindeki keneler çıkarılırken hem de hayvanların kan ve vücut sıvılarına temas halinde koruyucu ekipmanlar (eldiven, gözlük, maske, önlük gibi) kullanılmalıdır. Park, bahçe, mera gibi geniş alanlarda çimlerin ve otların periyodik olarak biçilmesi; park ve bahçelerin etrafına kenelerin ve konak hayvanların girmesini engelleyecek malzemeden bariyerler yapılması kene ile mücadelede etkili yöntemlerdir.

KKKA hastalığının endemik olarak görüldüğü bölgelerde, salgın durumunda hastaların tedavisi ve takibiyle ilgilenen sağlık personeli, bu hastaların kan veya vücut sıvılarıyla ilgili diğer numuneleriyle çalışan laboratuvar personeli bulaş açısından yüksek riskli gruptadır. Bu kişiler temas riski yüksek işlem ve müdahaleler sırasında koruyucu ekipmanlar (eldiven, gözlük, maske, önlük gibi) kullanmalıdır. Hastaların koruma olmaksızın kan veya vücut sıvıları ile temas eden bulunan kişiler 14 gün süreyle klinik ve laboratuvar bulguları yönüyle takip edilmelidir.

KKKA hastaları yatış süresince izolasyon önlemleriyle diğer hastalardan ayrı tutulmalıdır. KKKA hastalığının endemik olarak görüldüğü bölgelerde risk altındaki kişilere kenelerle ve hastalığın bulaşma ve korunma yollarıyla ilgili eğitim verilerek afiş ve broşürler dağıtılmalıdır. Sağlık çalışanlarına olası hastane enfeksiyonlarını önlemek için gerekli eğitim programları hazırlanmalıdır. Ülkemizde kurban bayramlarında (yaz ve bahar aylarına denk geldiği zamanlarda) hastalığın endemik olmayan bölgelere de yayılması riskini önlemek için ticareti yapılacak çiftlik hayvanları veteriner hekimler tarafından hastalık ve kene yönünden kontrol edilmelidir (131, 132).

2.2. Kemokinler

2.2.1. Genel Özellikleri

Kemokinler, sitokin süper ailesinin bir alt grubu olup güçlü kemotaktik etkileriyle bilinmektedir. Molekül ağırlığı yaklaşık olarak 8-10 kDa (kilodalton) olan kemokinler, immün sistem hücreleri tarafından sentezlenen küçük moleküler polipeptitlerdir.

Kemokinler immün sistem hücrelerinin göçündeki kemo-çekici görevinin yanısıra, doğal ve adaptif immün yanıtın işlevi ve gelişimsel süreci, embriyogenez ve kanser metastazı gibi diğer birçok süreçte de önemli rol oynarlar (136, 137).

Günümüze kadar bulunan kemokin sayısı 50'den fazla olup kemokinler fonksiyonel olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan biri olan inflamatuar kemokinler, inflamatuar koşullar altında sentezlemekte ve asıl olarak lökositlerin enfekte dokulara toplanmasında rol oynamaktadır. Bir diğer grup olan homeostatik kemokinler ise çeşitli hücrelerin (lenfositler dahil) homeostatik göçüne aracılık etmektedir. Bazı kemokinler ise çift fonksiyonlu kemokinler olarak adlandırılmakta olup bu kemokinlerin işlevleri her iki alanla da örtüşmektedir (137, 138).

Kemokinler, amino terminaldeki sistein kalıntılarının sayısı ve dizilimine göre dört gruba ayrılır: CC, CXC, CX3C ve C. Bunlardan CC kemokin ailesi, monositler, eozinofiller, bazofiller, T lenfositleri ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerini etkileyen geniş kemotaktik özellikleriyle en büyük alt gruptur.

CXC kemokin ailesi, CXCL1–CXCL16 arasında yer alan 16 üyeden oluşur. Bu grup; tümör hücrelerinin büyümesini teşvik edebilir, hücre dışı matriks ve vasküler yapılar aracılığıyla metastazı kolaylaştırabilir. Ayrıca, anjiyogenezde rol alarak kök hücre göçünü ve yara iyileşmesini destekleyen üyeleri de bulunmaktadır (137).

C-X-C motifli kemokin ligandları (CXCL); inflamasyon, immün hastalıklar ve kanser gibi birçok patolojik süreçle ilişkilidir. Anormal ekspresyonları malignitelerin

ilerlemesine, inflamatuar ve metabolik bozukluklara yol açabilir. Meme, karaciğer, böbrek ve over gibi organlardaki kanserlerde etkili oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle, CXCL kemokinleri gelecekte tanı, prognoz ve tedavi açısından terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, romatoid artrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve bazı otoimmün hastalıklarda CXCL kemokinlerinin inflamatuar yanıtı düzenlemede önemli rolleri olduğu bildirilmektedir (137).

CXC alt ailesi, içerdiği glutamik asit, lösin ve arjinin (Glutamic acid–Leucine–Arginine, ELR) motifine göre ELR pozitif (ELR^+) ve ELR negatif (ELR^-) olmak üzere iki gruba ayrılır; bu ayrım, biyolojik işlevlerini belirlemede önem taşır (137). CXC (ELR+) kemokinleri ; CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3, CXCL-5, CXCL-6, CXCL-7, CXCL-8 ve CXCL-17'yi içerirken, CXC (ELR-) kemokinleri CXCL-4, CXCL-9, CXCL-10, CXCL-11, CXCL-12, CXCL-13, CXCL-14 ve CXCL-16'yı içermektedir (137). CXC (ELR+) grubunun çoğu üyesi anjiyogenezi artırmak için endotel hücre aktivasyonunu doğrudan indüklerken, CXC (ELR−) kemokinler tümör anjiyogenezini inhibe eder. Kemokin alt ailelerinin bir başka üyesi olan C alt ailesi XCL1 ve XCL2 olmak üzere iki üyeye sahiptir. Dördüncü kemokin alt ailesi olan CX3C ailesi şu anda bilinen bir aile üyesine (CX3CL1) sahiptir.

Kemokinler hedef hücrenin spesifik reseptörüyle birleştiğinde, çeşitli biyolojik ve patolojik süreçler kontrol edilmekte olup kemo-çekici işlevleri de bunlara dahildir. Kemokin/kemokin reseptörü ile ilişkili immün yanıt, virüsler tarafından aşılması gereken asıl engellerdir. Bazı kemokinler bu yolla; apoptoz aktivasyonu, enfekte hücrelerin aktive edilmiş immün sistem hücreleri tarafından doğrudan öldürülmesi gibi bazı yolakları indükler ve doğrudan anti-viral etkinlikli bir rol oynar (136, 137).

Bir kemokin reseptörü birden çok kemokine, bir kemokin de birden çok kemokin reseptörüne bağlanabilir. Yedi transmembran G-protein-bağlı reseptör süper ailesinden olan kemokin reseptörleri yalnızca makrofajlar, nötrofiller veya diğer inflamatuar hücreler üzerinde değil; endotelyal hücreler ve bazı malign karakterde epitel hücreleri üzerinde de eksprese edilirler. Günümüzde, ligandlarına göre sınıflandırılan en az 20 kemokin reseptörü bulunmuştur. Atipik kemokin reseptörü olarak bilinen bazı kemokin reseptörleri ligandlarla bağlandıktan sonra kemokinlerin

kullanılabilirliğini ve işlevini, hücre göçüne veya aktivasyonu ile ilgili hücresel fonksiyonlara katılmasa da, etkileyebilirler. Bu reseptörler, hastalık ve sağlık süreçlerinde de görev alan önemli moleküllerdir (137).

2.2.2. CXCL-4'ün İşlevleri

CXCL-4, aynı zamanda Platelet Faktör 4 (PF4) olarak da bilinmektedir. Temel olarak megakaryositler tarafından sentezlenir ve trombositlerin alfa (α) granüllerinde depolanır. Trombosit aktivasyonu sonrası araşidonik asit ile birlikte salınan CXCL-4, bunun dışında mikroglialar, mast hücreleri, T lenfositleri, monositler ve nötrofiller tarafından da eksprese edilebilmektedir.

CXCL-4, dört özdeş alt birimden oluşan tetramerik yapıda salgılanır. Bu yapı pH değişimlerine duyarlı olup, düşük pH düzeylerinde monomer forma geçerken, çözeltinin iyonik gücünün artmasıyla tetramer formu stabilize olmaktadır. Ayrıca CXCL-4, heparin, bakteriyel yapılar ve aşı bileşenleri gibi polianyonik yapılarla yüksek afiniteyle bağlanarak immün komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bu kompleksler, trombosit yüzeyinde bulunan gama tip IIa reseptör (FcγRIIA) üzerinden trombosit agregasyonunu ve inflamatuar medyatörlerin salınımını artırarak tromboz gelişimine katkı sağlar.

CXCL-4'ün pıhtılaşma, antitrombotik neovaskülarizasyon, fibrozis, enfeksiyon hastalıkları ve tümör gelişimi gibi birçok fizyopatolojik süreçte rol oynadığı bildirilmektedir. En belirgin etkisi, immün yanıtla ilişkili tromboz oluşumuna katılmasıdır. Aynı zamanda güçlü anti-anjiyogenik etkilere sahiptir; fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi proanjiyojenik medyatörleri inhibe ederek yeni damar oluşumunu baskılar.

İnflamatuar yanıtta ise CXCL-4, monosit ve polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini artırır, nötrofil degranülasyonunu ve sitokin salınımını uyarır. Ayrıca doğal öldürücü (NK) hücreler ve düzenleyici T hücreleri gibi bağışıklık sistemi elemanlarının işlevlerini modüle eder. Bu yönüyle CXCL-4, hem inflamasyonun

düzenlenmesinde hem de damar ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimde kritik bir rol üstlenmektedir (139).

CXCL-4; 70 amino asitli, 7,8 kDa'lık, lizin açısından zengin bir kemokindir. Olgun trombositlerden üretilen toplam proteinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Yapılan araştırmalarda, CXCL-4 mRNA'sının alkolik karaciğer hastalığı olanların karaciğerinde yüksek düzeyde olduğu; CXCL-4 serum seviyelerinin viral hepatitli hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. CXCL-4'ün karaciğer fibrozunda önemli bir rolü olduğu da düşünülmektedir (140).

2.2.3. CXCL-5'in İşlevleri

CXCL-5; G-proteine bağlı reseptörlerle işlev gören, ilgili immün sistem hücrelerini olay yerine çekerek inflamatuar yanıta katılan küçük moleküllü bir peptiddir. CXCL-5, nötrofil aktive edici peptid 78 (ENA-78) olarak da bilir. CXC tipi kemokin ailesine aittir. ELR motifi içeren CXCL5, anjiyogenezde önemli bir rol oynar. CXCL-5, immün yanıtta T ve B lenfositler, eozinofiller gibi hücreleri gereken bölgelere toplayabilir. Ek olarak, bağ dokuların adezyon ve yeniden şekillenme aşamalarını aktifleştirir. CXCL-5, immün sisteme ait hücrelerden (makrofaj, eozinofil gibi) üretildiği gibi; mezotel hücreleri ve fibroblastlar gibi immün sisteme ait olmayan diğer hücrelerden de üretilir.

CXCL-5, tümör mikroçevresindeki etkinliği olan önemli kemokinlerdendir. Tümör mikroçevresi, birçok farklı çeşitte hücreyi içerir ve CXCL-5 üreten farklı hücre kaynaklarıyla ilişkilidir. Birçok kanser türünde CXCL-5'in aşırı ekspresyonu gözlenmiştir Kanser hastalarının sağkalım süresi, nüks ve metastaz durumuyla CXCL-5'in aşırı ekspresyonu yakından ilişkilidir. CXCL-5, CXCR2 reseptörüne bağlanır ve immün sistem hücrelerinin belli bir hedefte toplanmasını, anjiyogenezi, tümör büyümesini ve metastazı hızlandırır. Dolayısıyla CXCL-5/CXCR2 sinyal iletiminin inhibisyonu, immünoterapinin etkinliğini artırır ve tümör ilerlemesini yavaşlatır (141).

CXCL-5, doğrudan endotel hücre hasarına da sebebiyet verebilmektedir. Ayrıca CXCR2 aracılığıyla proinflamatuar ve antianjiyojenik etkiler de uygulayabilmektedir (142).

CXCL-5'in, bakteriyel enfeksiyonlara karşı akciğerlerdeki konakçı savunmasını düzenlemede de rolü vardır. CXCL-5, enfekte akciğerlerde doğal immün yanıtın neden olduğu nötrofil infiltrasyonuna yanıt verir, CXCL-13 ekspresyonunu düzenleyerek akciğerlerdeki B lenfosit birikimini de engeller. Dolayısıyla CXCL-5 eksikliğinde enfekte akciğerlerde B lenfosit birikimi olur. Birçok inflamatuar hastalık ve tümör oluşumunda rolü olan CXCL-5, akciğer epitel hücrelerinden ve enfekte akciğer dokusundaki trombositlerden de sentezlenir (143).

2.2.4. CXCL-10'un İşlevleri

CXCL-10, CXC kemokin alt ailesinin anti-tümöral ve anti-anjiyojenik özellikli ELR tripeptid motifine sahip olmayan (ELR-) alt grubuna aittir. Lipopolisakkaritler gibi bakteriyel bileşenler, IFN-γ gibi sitokinler dahil bazı dış uyaranlar tarafından CXCL-10'un transkripsiyonu düzenlenir. İnflamasyonda; nötrofiller, monositler ve eozinofiller gibi çeşitli immün sistem hücrelerinin yanı sıra epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da IFN-γ tetiklemesi üzerine CXCL-10 salgılanabilir (144).

Çoğunlukla T lenfositleri, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler ve B hücrelerinde bulunan reseptör CXCR-3'ü aktive eden CXCL-10, inflamatuar hastalıklarla ilişkilidir. CXCL-10 aynı zamanda interferon- γ'nın (IFN-γ) artan aktivitesine yanıt olarak; nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ve endotel hücreleri dahil pek çok hücre tarafından üretilir. CXCL-10/CXCR-3 kemokin-reseptör kompleksi, immün sistem hücrelerinin farklılaşması, aktivasyonu ve göçü gibi olayları düzenleyerek bağışıklık yanıtında önemli yer tutar. Ayrıca, CXCR-3 ve CXCL-10, inflamasyon bölgelerine seçici olarak hücrelerin toplanmasında ve doku hasarında çok önemli rollere sahiptir. CXCL-10, monositlerin, NK hücrelerinin uyarılmasından, T lenfositlerinin göçünden ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun düzenlenmesinden de sorumludur (7).

Temel işlevlerinden biri, CD8+ ve Th1 tipi CD4+ T hücrelerinin inflamasyon bölgesine toplanmasını teşvik eden CXCL-10, enfekte dokularda bu hücrelerin birikmesini de destekler. CXCL-10/CXCR3 kemokin-reseptör kompleksinin aşırı aktivitesi romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, cilt veya beyin kanserleri gibi bazı hastalıklarla ilişkilidir.

CXCL-10 veya CRP ile uyarılmış monositler IL-6 üretmektedir. IL-6, CXCL-10 gibi T lenfositlerini etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonunda CXCL-10 ve IL-6'nın arttığı ve bu durumun sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Yapılan bir başka çalışmada ise COVID-19 olan veya olmayan alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda IL-6, IL-8 ve CXCL-10 seviyelerinin arttığı, IL-8 ve CXCL-10'daki artışın hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Kesmez Can ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarıyla yapmış olduğu çalışmada IL-6, IL-8 ve CXCL-10 serum seviyeleri, sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif-orta ve ağır hasta gruplarında; hafif-orta gruba kıyasla ağır hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (145).

CXCL-10, inflamatuar süreci şiddetlendirerek doku hasarına yol açabilen bir kemokindir. Viral enfeksiyonlarda, enfekte bireyin bağışıklık yanıtı ve virüsün türüne bağlı olarak hem koruyucu hem de patojenik etkiler gösterebilir. RSV, HCV, Ebola, Zika, kızamık virüsü (MeV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve koronavirüsler dahil pek çok RNA virüsü enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (144).

CXCL-10; SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi ciddi solunum yolu enfeksiyonlarında, T hücre apoptozunu ve lenfopeniyi tetikleyerek bağışıklık sistemini zayıflatmakta ve hastalık seyrini kötüleştirmektedir. Ayrıca bu virüslere karşı geliştirilen aşıların, CXCL-10 başta olmak üzere çeşitli kemokin ve sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (144).

CXCL-10 düzeylerinin, bazı viral enfeksiyonlarda (örneğin MeV ve Zika) hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak yükseldiği saptanmıştır. Bu nedenle, özellikle RNA

virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlarda CXCL-10'un tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, CXCL-10'un onkolitik virüs aracılı anti-tümöral etkileri üzerinden, terapötik bir hedef olarak da değerlendirilebileceği ileri sürülmektedir (144).

Otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların, sitokin fırtınalarının tedavisinde CXCL-10 ve reseptör antagonistlerinin önemli bir hedef olabileceği yönünde bazı çalışmalar mevcut olmakla birlikte ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (146).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Bölüm Kurulunun ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı (21.02.2024 tarih, 1 nolu toplantı, karar no: 98) alınarak yapılan bu çalışmada, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 01.03.2024 ile 01.09.2025 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen erişkin hastalar değerlendirildi. Çalışmamız prospektif bir çalışmadır.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde 01.03.2024 ile 01.09.2025 tarihleri arasında takip edilmiş hastalardan ve hastalarla aynı yörede yaşayıp komorbid hastalığı bulunmayan sağlıklı ve demografik özellikleri hasta grupla benzer sağlıklı kontrol grubunu oluşturan gönüllü bireylerden aldığımız kan örnekleri kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılmış olan tüm hastalar yapılacak işlem hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmıştır. Hastalardan detaylı anamnez alınarak her hasta için şu bilgiler kaydedilmiştir:

1- Demografik ve epidemiyolojik veriler: Yaş, cinsiyet, meslek, kişinin yaşadığı yer, endemik bölgeye seyahat öyküsü, kene ve/veya hayvan teması öyküsü, kenenin çıkarılma şekli)
2- Klinik semptomlar: Hastanın kliniğe başvuru anındaki hastalık semptomları
3- Fizik muayene bulguları: Hastanın kliniğe başvuru anındaki fizik muayene bulguları
4- Laboratuvar bulguları: Biyokimyasal (lökosit sayısı, hemoglobin sayısı, platelet sayısı, ALT, AST, LDH, CK, INR, PT, Aptt, BUN, kreatinin, fibrinojen) ve mikrobiyolojik tetkikleri (halk sağlığı laboratuvarı sonuçları (KKKA PCR, IgG, IgM))

5- Uygulanan tedaviler: Ribavirin tedavisi, destek tedavi, kan ürünleri replasmanı (trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma)
6- Sonuç verileri (şifa ya da ölüm)

Hastalar, Ergönül ve ark.'nın önerdiği modifiye kriterler (trombosit sayısı ≤ 20.000 mm^3, AST ≥ 700 U/L, ALT ≥ 900 U/L, aPTT ≥ 60 sn) ve klinik olarak kötü prognoz kriterleri de göz önüne alınarak, hafif-orta ve ağır hasta grupları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her hastadan kliniğe yatışlarının ilk gününde 1 kez kan alınmıştır. Hasta grubunu toplamda 50 birey oluşturmaktadır. Sağlıklı kontrol grubunu ise hasta grubuyla benzer cinsiyet dağılımında olan 30 gönüllü birey oluşturmaktadır. Sağlıklı kontrol grubundan da sadece 1 kez kan alınmıştır. Kontrol grubundaki hiçbir katılımcıda renal, hepatik, pankreatik yetmezlik, gastrointestinal hastalık, akut kardiyovasküler yetmezlik, hipertiroidizm ve serebrovasküler hastalık öyküsü mevcut olmamakla birlikte hiçbirinde son bir aydır sigara ve ilaç kullanım öyküsü yoktu.

3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları

3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması

Kan örnekleri, sağlıklı kontroller ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalarından oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacuteiner kullanılarak CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeylerinin ölçümü için biyokimya tüplerine kanları alınmıştır. Alınan kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de, 4 dakika santrifüj edilerek serumları alikotlanarak -80˚C'de dondurularak analiz edilinceye kadar saklanmıştır. KKKA tanısında kullanılan serum örnekleri ise serolojik ve virolojik testler için uygun taşıma kuralları ile bölge referans merkezi olan Erzurum Bölge Halk Sağlığı Laboratuvarına'na gönderilmiştir. IFA ile saptanan spesifik Anti-IgM antikoru ve/veya PCR pozitifliği ile KKKA tanısı konulmuştur. Çalışmamıza bu referans laboratuvarı tarafından yapılan testler ile serum örneklerinde KKKAV varlığı teyit edilen hastalar dahil edilmiştir.

3.3.2. Serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 Düzeylerinin Saptanması

Analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Analiz günü numuneler uygun koşullarda çözünmeleri sağlandıktan sonra ticari olarak satın alınmış olan Human Platelet Factor 4 (PF4)/CXCL4, Human Epithelial Neutrophil Activating Peptide 78 (ENA-78)/CXCL5, Human Interferon Gamma Induced Protein 10kDa (IP-10)/CXCL10 ELISA kitleri (katalog numaraları sırasıyla: RE3207H, RE2855H, RE1028H) kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile serum CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeyleri belirlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS v23 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma şeklinde sunulmuştur. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Simirnov testi ile ve grafikleme yöntemleri ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için çoklu yanıt analizi kullanılmıştır. Verilerin analizi SPSS v23 programında yapılmış, sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle kontrol edilmiş, dağılım normalse parametrik, değilse non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi, korelasyon analizlerinde Spearman testi uygulanmış, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 düzeyleri;

1. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında
2. Hafif-orta ve ağır hasta grupları arasında
3. Kanaması olan ve olmayan hastalar arasında
4. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının WBC, PLT, ALT, AST, LDH, CK, PT, PTT, INR, BUN, kreatinin laboratuvar bulguları arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Çalışmaya 50 hasta, 30 sağlıklı gönüllü katılımcı dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun 17'si kadın (%56,7), 13'ü erkek (%43,3); hastaların ise 27'si kadın (%54), 23'ü erkek (%46) bireylerden oluşuyordu. Cinsiyet açısından hem grupların kendi içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p>0.05$). Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 52±15.2, hastaların yaş ortalaması ise 52,4±15.5 olup grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1, 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

	Kontrol grubu		**Hasta Grubu**	
Cinsiyet	**n**	**%**	**n**	**%**
Kadın	17	56.7	27	54.0
Erkek	13	43.3	23	46.0
Toplam	**30**	**100.0**	**50**	**100.0**

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

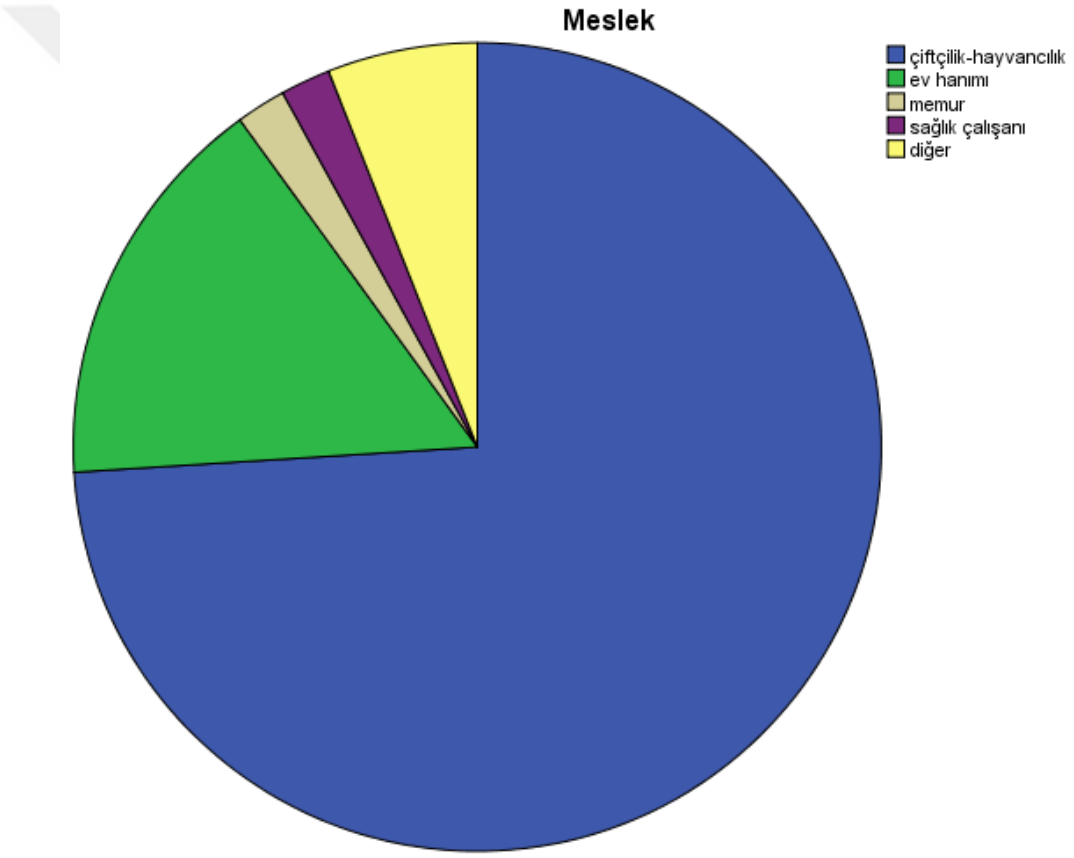
	Kontrol grubu	**Hasta Grubu**
Yaş (Ort±Stds)*	52±15.2	52.4±15.5

*: Ortalama-Standart sapma

Çiftçilik hayvancılık mesleğinin oranı kontrol grubunda % 6,7 iken hasta grubunda %74'tü (Tablo 3, Grafik 1). Hastaların %92'si (n=46) kırsal kesimde yaşamaktaydı.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının meslek gruplarına göre dağılımları

	Kontrol grubu		Hasta Grubu	
Meslek	**n**	**%**	**n**	**%**
Çiftçilik-Hayvancılık	2	6.7	37	74.0
Ev hanımı	4	13.3	8	16.0
Sağlık çalışanı	3	10.0	1	2.0
Diğer (Memur-teknisyen)	21	70.0	4	8.0
Toplam	**30**	**100.0**	**50**	**100.0**



Grafik 1. Hastalara ait meslek gruplarının dağılımı

Hasta grubunda komorbid hastalığı olanların oranı %30 olup ilaç kullananların oranı %22 idi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının komorbid hastalık, ilaç kullanım öyküsü verileri

	Kontrol grubu		Hasta Grubu	
Değişkenler	**n**	**%**	**n**	**%**
Komorbid hastalık				
Var	-	-	15	30.0
Yok	-	-	35	70.0
İlaç kullanma öyküsü				
Var	-	-	11	22.0
Yok	-	-	39	78.0
Toplam	-	-	**50**	**100.0**

KKKA hastalarının %98'inin herhangi bir seyahat öyküsü yoktu. Kene teması olanların oranı %68, kene teması olmayan fakat hayvan teması olanların oranı %28 olup her ikisine de teması olmayan hastaların oranı ise %4 idi. Vücuda tutunan kenenin hastanın kendisi tarafından çıkarılma oranı %44, bir sağlık kuruluşunda çıkarılma oranı ise %20 idi (Tablo 5).

Tablo 5. KKKA hastalarının seyahat, kene teması, kene çıkarma öykülerine ait veriler

	n	**%**
Seyahat öyküsü		
Var	1	2.0
Yok	49	98.0
Kene teması		
Var	34	68.0
Kene teması yok, hayvan teması var	14	28.0
Yok	2	4.0
Kene çıkarma öyküsü		
Var- Kendisi	22	44.0
Var-Sağlık çalışanı	10	20.0
Yok	18	36.0

KKKA hastalarının en yüksek oranda ikamet ettiği bölgeler Doğu Anadolu (%51.7) ve Doğu Karadeniz (%31.9) bölgeleriydi (Tablo 6).

Erzurum ilinde ikamet eden hastaların daha yüksek oranda başvuru yaptıkları ilçelerin ise Oltu, Tortum ve Olur oldukları tespit edildi (sırasıyla %23.8, % 19.0, %14.3) (Tablo 7).

Tablo 6. KKKA hastalarının ikamet ettikleri bölgeler

İkamet ettikleri bölge	**n**	**%**
Doğu Anadolu	15	51.7
Doğu Karadeniz	11	37.9
İç Anadolu	2	6.9
Marmara	1	3.4

Tablo 7. Erzurum ilindeki KKKA hastalarının ikamet ettikleri ilçelere göre dağılımı

Erzurum'da ikamet ettiği ilçe	**n**	**%**
Oltu	5	23.8
Tortum	4	19.0
Olur	3	14.3
Şenkaya	2	9.5
Horasan	2	9.5
Narman	2	9.5
İspir	1	4.8
Çat	1	4.8
Aşkale	1	4.8

4.2. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

Hastaların anamnezinde en fazla belirttikleri klinik şikayetlerin ateş (%96), miyalji (%96) ile halsizlik olduğu (%96) belirlendi. Fizik muayenesinde kanama tespit edilen hasta oranının % 24 olduğu ve kanama olan grupta diş eti kanamasının (%10) öne çıktığı tespit edildi (Tablo 8, 9).

Tablo 8. KKKA hastalarında semptomların dağılımı

Semptomlar *	**n**	**%**
Ateş	47	96
Myalji	47	96
Baş ağrısı	41	82
Halsizlik	47	96
Bulantı-kusma	33	66
İshal	15	30
Kanama	12	24

*Çoklu yanıt olduğu için n örneklem sayısını aşmaktadır.

Tablo 9. Kanaması olan hastaların tespit edilen kanama odaklarının dağılımı

Fizik Muayene	**n**	**%**
Burun kanaması	1	2.0
Diş eti kanaması	5	10.0
GİS kanama	3	6.0
Vajinal kanama	3	6.0
Kanama yok	38	76.0

Hastalar prognozlarına göre sınıflandırıldığında, 50 hastanın 23'i (%46) ağır, 27'si de (%54) hafif-orta hasta grubuna dahil edildi. KKKA tanısıyla takip edilen ağır prognoz sınıfında olan hastalardan 2'si hayatını kaybetti ölüm nedenleri multiorgan yetmezliğiydi. 50 hastanın 48'i (%96) ise şifa ile taburcu edildi.

Hastalara verilen tedavi protokolleri içinde en yüksek oran destek tedavisine ait olup (%56) bunu destek tedavisiyle birlikte trombosit süspansiyonu replasman tedavisi takip etmekteydi (Tablo 10).

Tablo 10. KKKA hastalarına verilen tedavi protokolleri

Tedavi	n	%
Destek tedavisi	28	56.0
Destek tedavisi + TSR*	14	28.0
Destek tedavisi+ kan ürünü**	1	2.0
Destek tedavisi+ribavirin	5	10.0
Destek tedavisi+TSR+ribavirin+kan ürünü	2	4.0

*: Trombosit süspansiyonu replasmanı
**: Eritrosit süspansiyonu ve/veya taze donmuş plazma

4.3. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları

Hastaların nonspesifik laboratuvar bulguları, CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 için alınan çalışma kanları ile eş zamanlı alınan kanlardan çalışıldı. Serum örnekleri hastaların kliniğimize başvurduğu ilk gün alındı. Bu laboratuvar sonuçları ile klinik kriterler esas alınarak hastalığın prognozu belirlendi. Laboratuvar parametreleri olarak Beyaz küre sayısı (WBC), platelet sayısı (PLT), hemoglobin, aminotransferazlar (ALT, AST), laktat dehidrojenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), koagülasyon parametreleri (PT, PTT, INR), kan üre azotu (BUN), kreatinin, fibrinojen değerleri kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait kan değerleri incelendiğinde WBC, PLT ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü (sırasıyla 2515.8 ±1762.4, 75880.0±54419.0).

Aminotransferazlar, LDH, CK değerleri ortalamalarının ise kontrol grubuna göre hasta grubunda belirgin yüksek olduğu saptandı (ALT:398.6±952.8, AST:175.5±347.1, LDH:853.6±1106.8, CK:770.3±1170) (Tablo 11).

Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarında dağılımı

Parametreler	Hasta (Ağır)	Hasta(hafif-orta)	Kontrol
	Ort ± Stds*	Ort ± Stds	Ort ± Stds
WBC (10^3/µ)	2156.5 ± 1098.9	2821.8 ±2149.6	7823.3 ± 1262.2
Hemoglobin (g/dL)	13.4 ±2.4	14.2 ± 1.1	13.8 ±1.1
PLT (10^3/µ)	39608.7 ±32922.4	106777.7 ± 50088.6	268533.3 ±85130.2
AST (U/L)	705.2 ±1348.5	137.4±134.6	19.8 ±7.3
ALT (U/L)	298.1±485.5	71.2 ± 55.7	21.7 ±9.4
LDH (U/L)	1264.3 ±1529.7	503.8 ±229.1	171.1 ±29.4
CK (U/L)	767.9 ±864.1	772.4 ±1395.7	120.8 ±67.2
INR	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.9 ±0.1
PT (s)	16.4 ±4.4	15.7 ±3.1	12.4 ±0.9
APTT (s)	41.7 ±10.2	35.6 ±5.1	28.8 ±3.0
BUN (mg/dL)	16.6 ±10.8	16.5±5.4	13.6 ±2.3
Kreatinin (mg/dL)	0.8 ±0.6	0.8±0.6	0.7 ±0.2
Fibrinojen (mg)	252.2 ±41.1	274.2±42.8	289.1±94.9

*: Ortalama-Standart sapma

4.4. Hastalar ile Kontrol Grubunun Kemokin Düzeyleri Karşılaştırması

KKKA hastalarının tüm kemokin değerlerinin (CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10) ortalamalarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 4024.9 ± 1839.7, 1773.9 ± 765.2, 574.1 ± 295.8).

KKKA hastaları ile kontrol grubu arasında tüm kemokin değer ortalamaları açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$) (tablo 12) (Grafik 2,3,4).

Hafif-orta ve ağır alt grupları olarak sınıflandırılan KKKA hastalarında her iki alt grubun tüm kemokin değerleri kontrol grubuna göre yüksek olup (sırasıyla ağır: 5227.3 ± 1781, 1275.6 ± 877.5, 764.6 ± 345.7 ; hafif orta: 3000.7 ± 1151.8, 1346.6 ± 199.3, 411.7 ± 65.6) bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (tablo 13, 14) (Grafik 5, 6, 7).

Tablo 12. KKKA hastaları ile kontrol grubunun kemokin düzeyleri

	CXCL-4	**CXCL-5**	**CXCL-10**
Grup	**Ort ± Stds***	**Ort ± Stds***	**Ort ± Stds***
Hasta	4024.9(1839.7)	1773.9(765.2)	574.1(295.8)
Kontrol	342.2(134.9)	499.8(201.6)	61.1(23.1)
U/p	**U=0.00/p<0.001**	**U=1.00/p<0.001**	**U=0.00/p<0.001**

*: Ortalama-Standart sapma

Tablo 13. Ağır hastalar ile kontrol grubunun kemokin düzeyleri

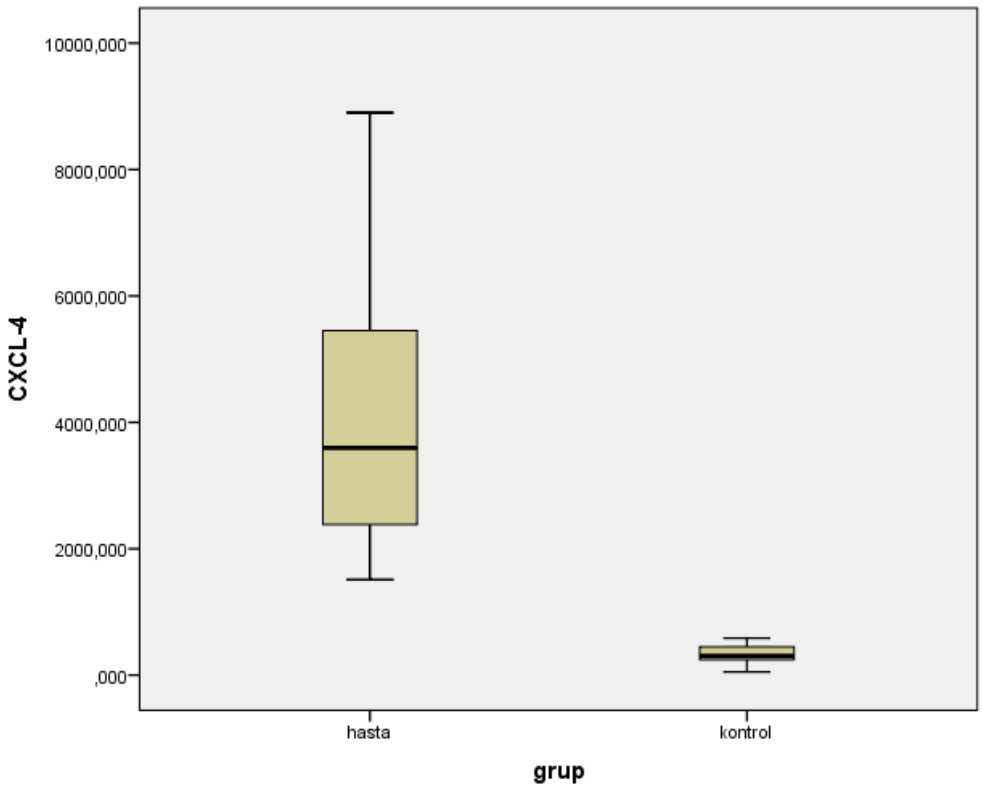
	CXCL-4	**CXCL-5**	**CXCL-10**
Grup	**Ort ± Stds***	**Ort ± Stds***	**Ort ± Stds***
Ağır hasta	5227.3(1781.1)	2275.6(877.5)	764.6(345.7)
Kontrol	342.2(134.9)	499.8(201.6)	61.1(23.1)
U/p	**U=0.00/p<0.001**	**U=0.00/p<0.001**	**U=0.00/p<0.001**

*: Ortalama-Standart sapma

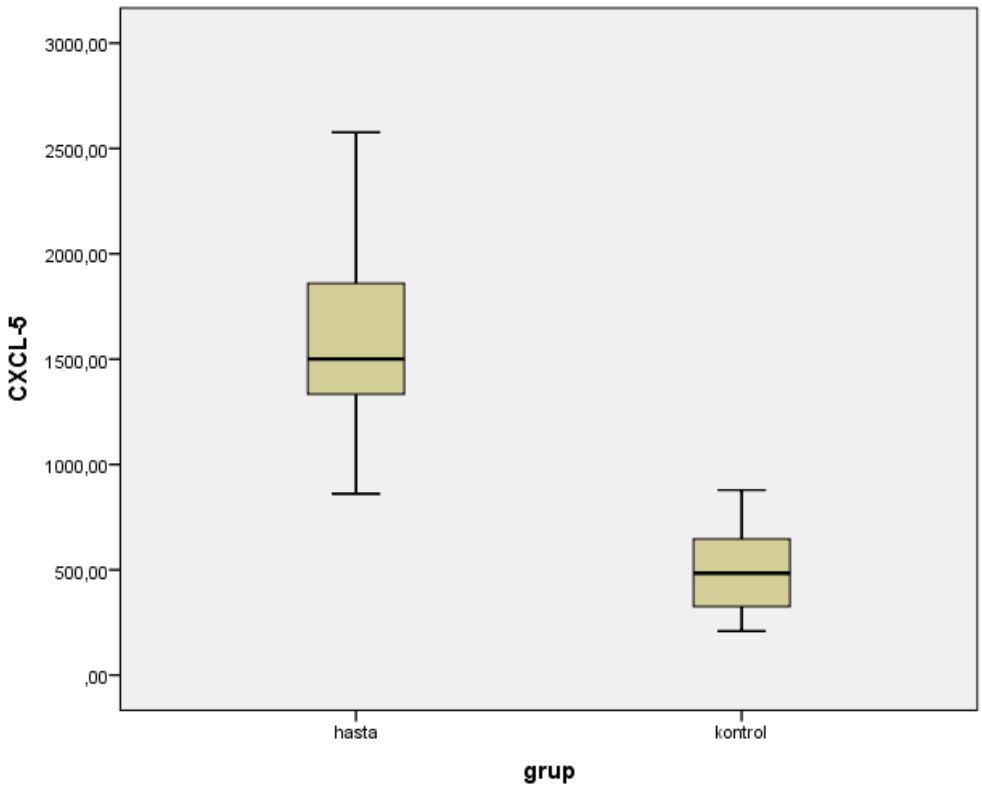
Tablo 14. Hafif-orta hastalar ile kontrol grubunun kemokin düzeyleri

	CXCL-4	**CXCL-5**	**CXCL-10**
Grup	**Ort ± Stds***	**Ort ± Stds**	**Ort ± Stds**
Hafif-orta hasta	3000.7(1151.8)	1346.6(199.3)	411.7(65.6)
Kontrol	342.2(134.9)	499.8(201.6)	61.1(23.1)
U/p	**U=0.00/p<0.001**	**U=0.00/p<0.001**	**U=0.00/p<0.001**

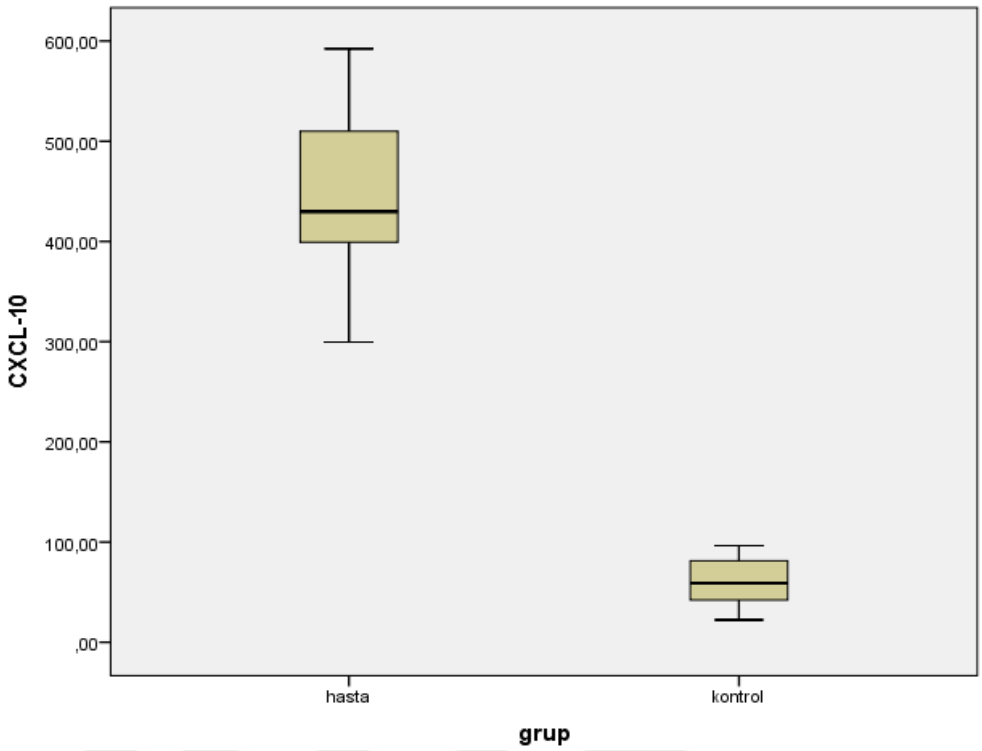
*: Ortalama-Standart sapma



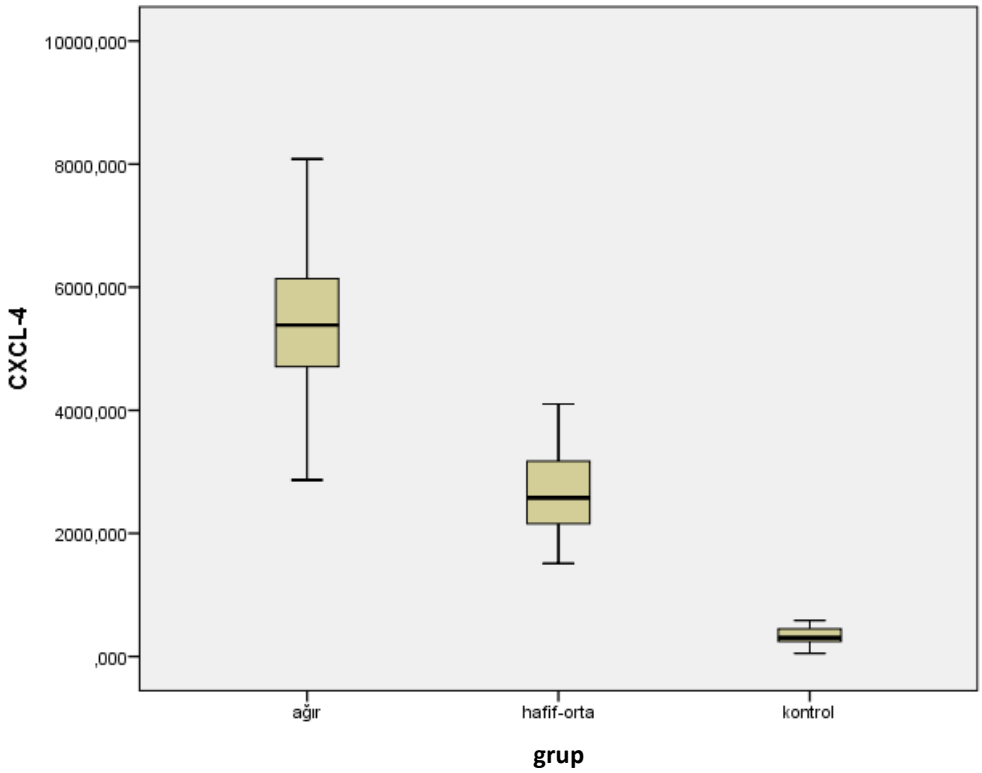
Grafik 2. Hasta ve kontrol gruplarının CXCL-4 değerlerinin karşılaştırılması



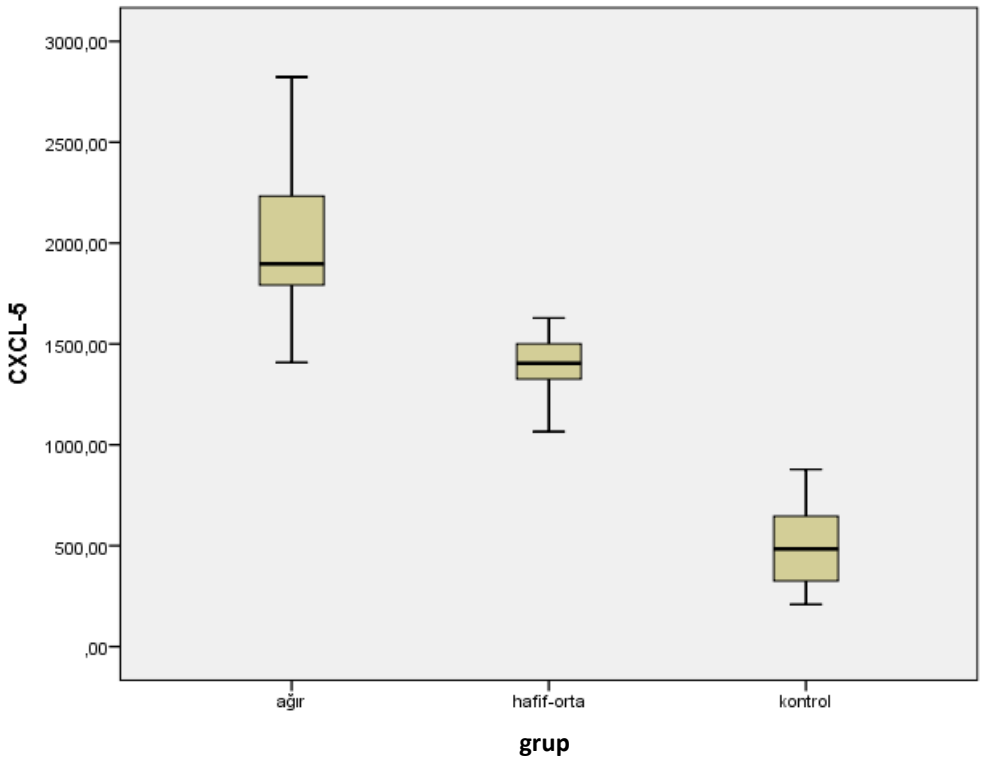
Grafik 3. Hasta ve kontrol gruplarının CXCL-5 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir.)



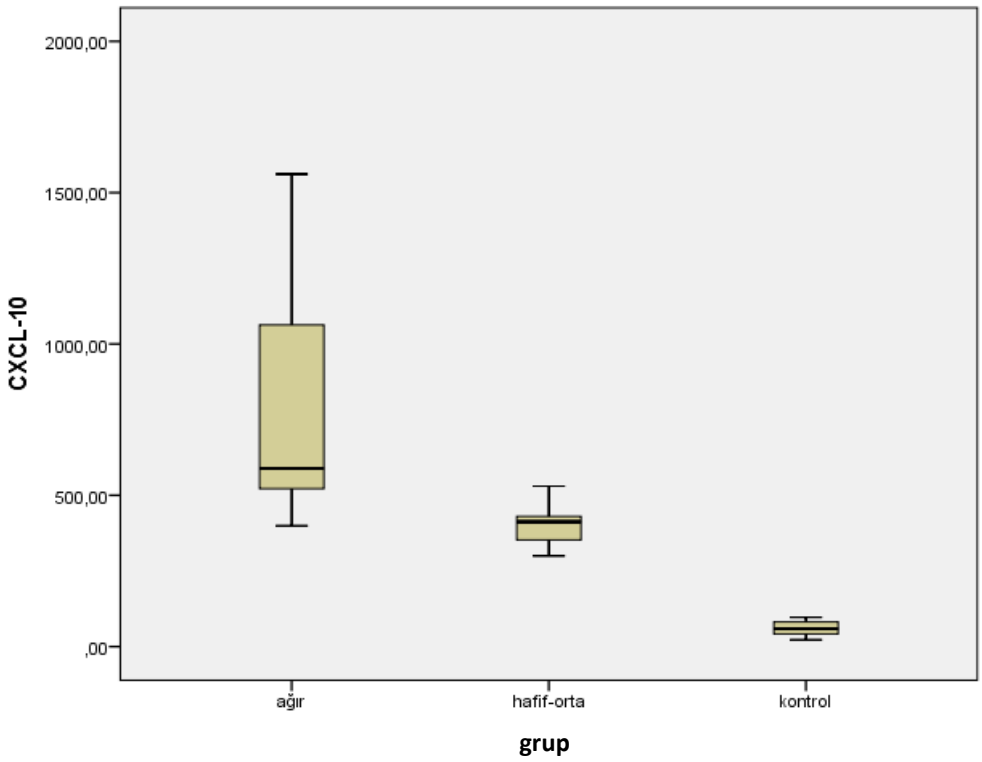
Grafik 4. Hasta ve kontrol gruplarının CXCL-10 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir.)



Grafik 5. Ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarının CXCL-4 değerlerinin karşılaştırılması (uç değerler dahil edilmemiştir.)



Grafik 6. Ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarının CXCL-5 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir)



Grafik 7. Ağır ve hafif-orta hastalar ile kontrol gruplarının CXCL-10 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir)

4.5. Hafif-orta ve Ağır Prognozlu Hastaların Kemokin Düzeylerinin Karşılaştırması

KKKA hastalarının ağır alt grubunun tüm kemokin değerleri (CXCL-4, 5, 10) ortalamaları hafif-orta alt grubuna göre yüksekti (sırasıyla 5227.3 ± 1781.1, 2275.6 ± 877.5, 764.6± 345.7). KKKA hastaları ağır alt grubu ile hafif-orta alt grubu arasında tüm kemokin değerleri açısından anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.001$) (tablo 15) (grafik 8, 9, 10). Hasta grubu içinde fizik muayenesinde kanaması mevcut olanlar ile olmayanlar arasında tüm kemokin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 15. Hafif-orta ve ağır prognozlu hastaların kemokin düzeyleri

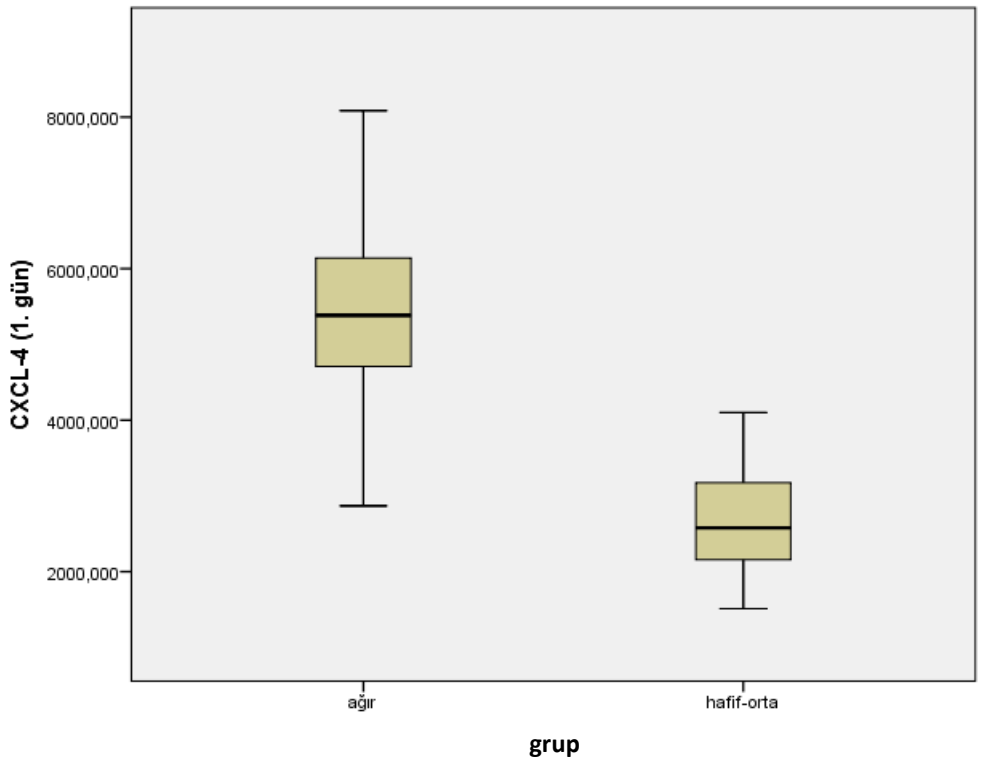
Hasta grupları	**CXCL-4**	**CXCL-5**	**CXCL-10**
	Ort ± Stds*	**Ort ± Stds**	**Ort ± Stds**
Hafif-orta	3000.7(1151.8)	1346.6(199.3)	411.7(65.6)
Ağır	5227.3(1781.1)	2275.6(877.5)	764.6(345.7)
U/p	**U=97.0/p<0.001**	**U=36.0/p<0.001**	**U=57.5/p<0.001**

*: Ortalama-Standart sapma

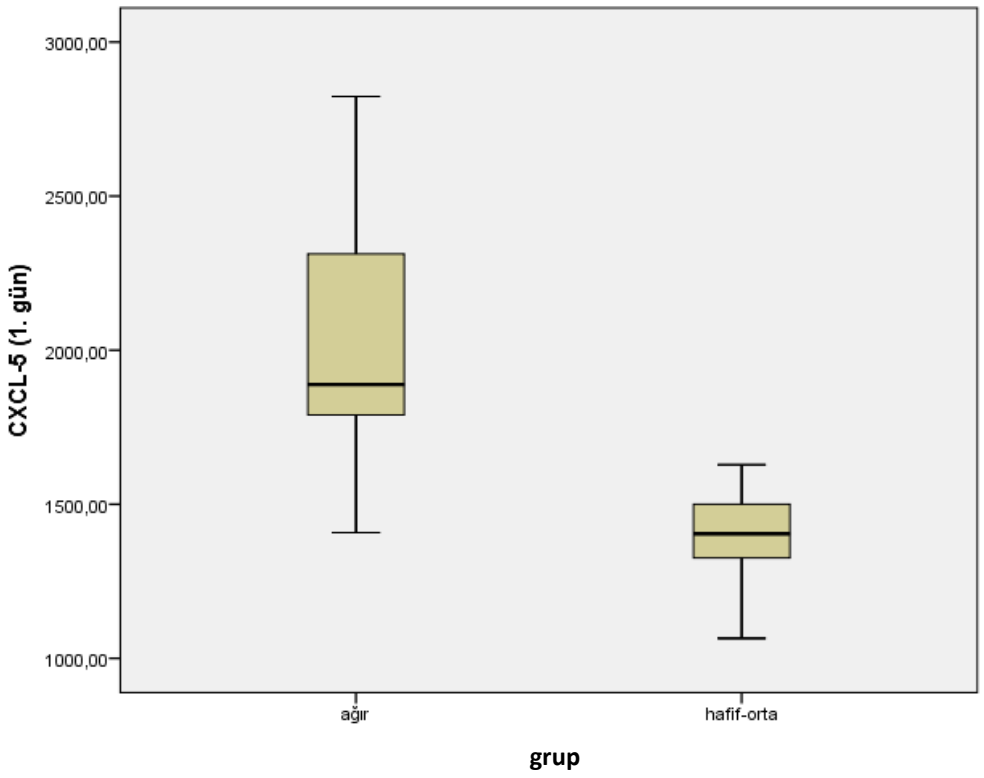
Tablo 16. Kanaması olan ve olmayan hastaların kemokin düzeyleri

Kanama	**CXCL-4**	**CXCL-5**	**CXCL-10**
	Ort ± Stds*	**Ort ± Stds**	**Ort ± Stds**
Var	3913.8(1926.4)	1743.2(583.7)	659.5(385.7)
Yok	4060.1(1836.8)	1783.6(820.8)	547.1(261.8)
U/p	U=218.0/p>0.05	U=216/ p>0.05	U=197.0/ p>0.05

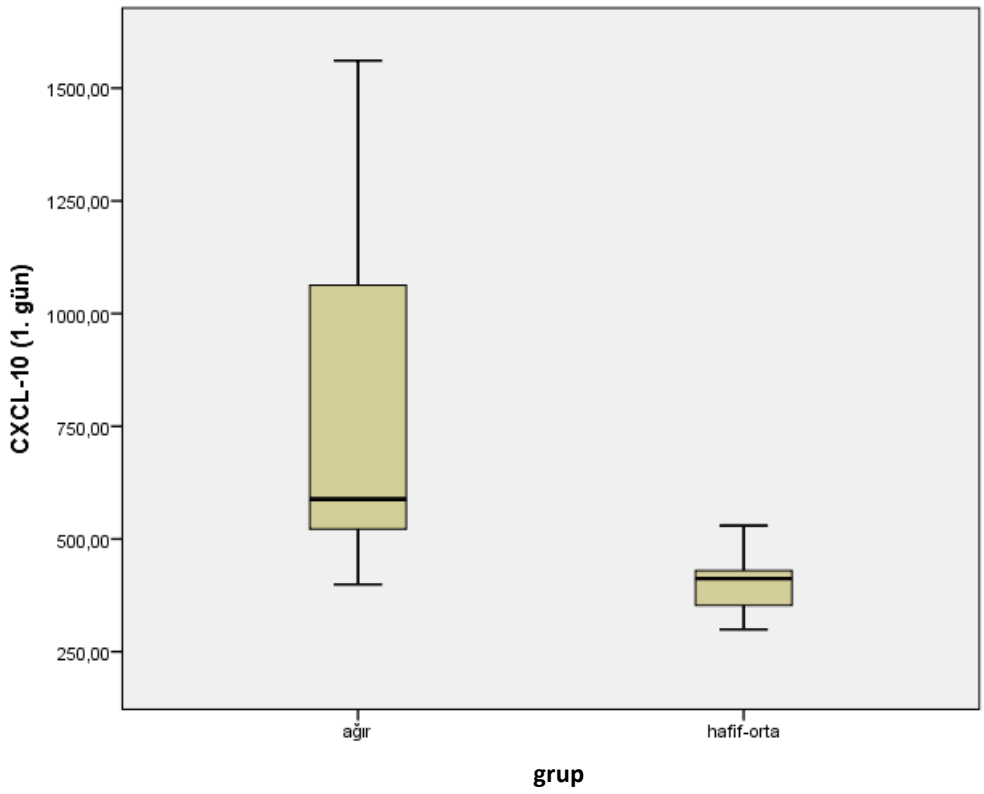
*: Ortalama-Standart sapma



Grafik 8. Ağır ve hafif-orta hasta gruplarının CXCL-4 değerlerinin karşılaştırılması (uç değerler dahil edilmemiştir.)



Grafik 9. Ağır ve hafif-orta hasta gruplarının CXCL-5 değerlerinin karşılaştırılması (uç değerler dahil edilmemiştir.)



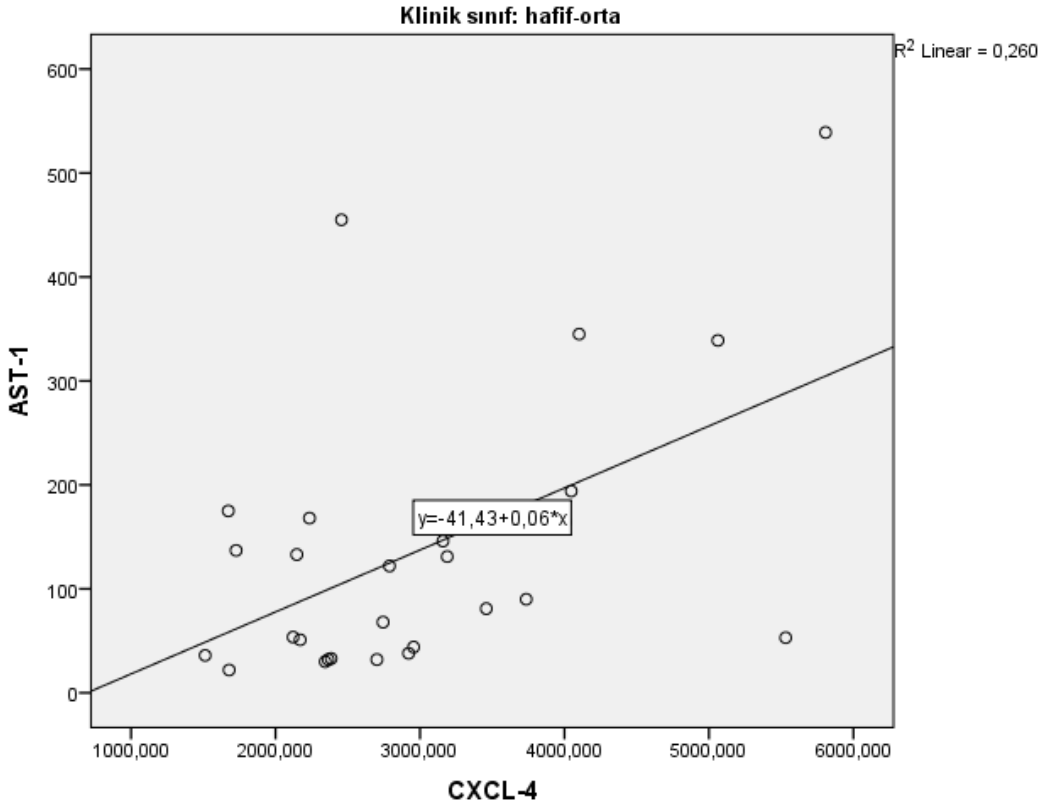
Grafik 10. Ağır ve hafif-orta hasta gruplarının CXCL-10 değerlerinin karşılaştırılması (Uç değerler dahil edilmemiştir.)

4.6. Hastalarda Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Parametrelerinin Serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 Düzeyleri ile Karşılaştırılması

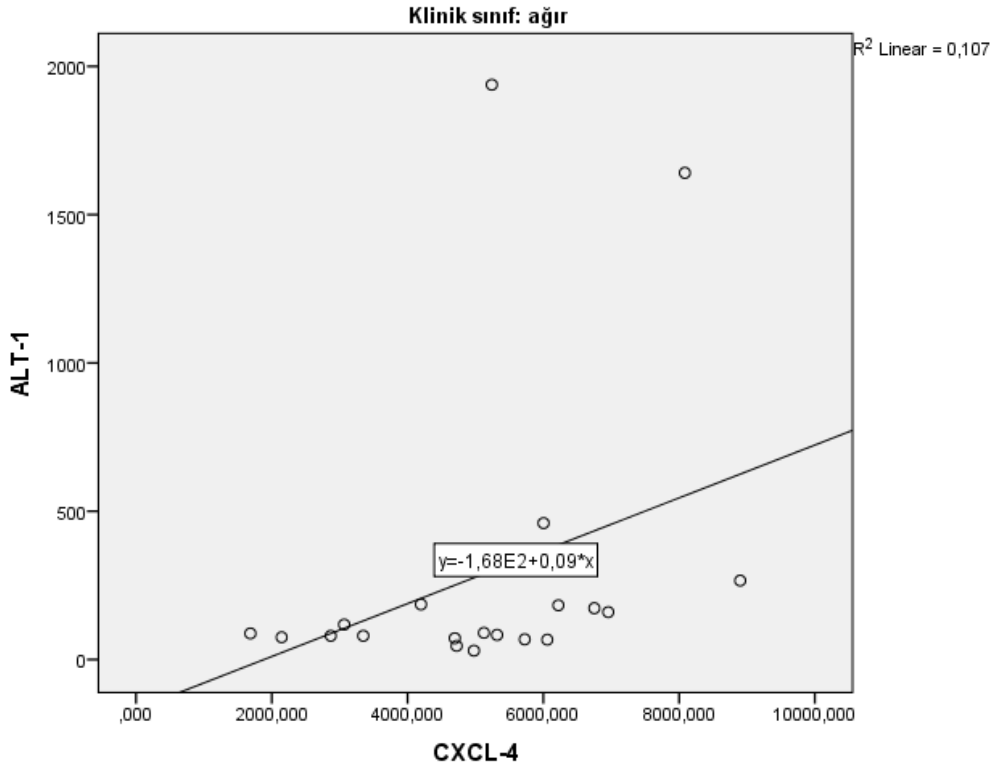
KKKA hastalarının alt gruplarına ait (hafif –orta ve ağır) kan değerleri ile kan kemokin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; ağır grupta ALT ve hafif-orta grupta ise AST değerinin CXCL-4 değeri ile arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyonu olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Grafik 11, 12). Hem ağır hem de hafif- orta gruptaki kan parametreleri ile CXCL-5 ve CXCL-10 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hafif-orta ve ağır hastaların laboratuvar değerleri ile kemokin değerleri arasındaki ilişki

Hastalar	**Parametreler**	**KEMOKİN**		
		CXCL-4 (r/p)	**CXCL-5(r/p)**	**CXCL-10(r/p)**
Ağır	WBC	-0.05/p>0.05	0.28/p>0.05	-0.06/p>0.05
	PLT	-0.45/p>0.05	0.06/p>0.05	-0.14/p>0.05
	ALT	**0.32/p=0.02**	0.20/p>0.05	0.09/p>0.05
	AST	0.22/p>0.05	0.01/p>0.05	0.08/p>0.05
	LDH	018/p>0.05	0.04/p>0.05	-0.37/p>0.05
	CK	-0.12/p>0.05	-0.01/p>0.05	-0.18/p>0.05
	INR	0.14/p>0.05	0.30/p>0.05	0.10/p>0.05
	PT	0.18/p>0.05	0.15/p>0.05	-0.09/p>0.05
	APTT	0.16/p>0.05	-0.01/p>0.05	0.02/p>0.05
	BUN	0.04/p>0.05	-0.01/p>0.05	0.13/p>0.05
	Kreatinin	0.13/p>0.05	0.62/p>0.05	0.24/p>0.05
Hafif-orta	WBC	0.03/p>0.05	-0.07/p>0.05	-0.11/p>0.05
	PLT	-0.21/p>0.05	-0.01/p>0.05	-0.14/p>0.05
	ALT	0.32/p>0.05	0.18/p>0.05	-0.11/p>0.05
	AST	**0.51/p=0.007**	0.17/p>0.05	-0.06/p>0.05
	LDH	0.35/ p>0.05	0.23/p>0.05	0.08/p>0.05
	CK	0.27/ p>0.05	0.01/p>0.05	-0.06/p>0.05
	INR	-0.26/p>0.05	0.09/p>0.05	-0.33/p>0.05
	PT	0.27/p>0.05	-0.02/p>0.05	-0.07/p>0.05
	APTT	0.01/p>0.05	-0.04/p>0.05	-0.02/p>0.05
	BUN	0.31/p>0.05	-0.09/p>0.05	-0.06/p>0.05
	Kreatinin	0.32/p>0.05	-0.21/p>0.05	0.03/p>0.05



Grafik 11. Hafif-orta hasta grubunda AST ile CXCL-4 arasındaki korelasyona ait saçılım grafiği



Grafik 12. Ağır hasta grubunda ALT ile CXCL-4 arasındaki korelasyona ait saçılım grafiği

5. TARTIŞMA

Arenaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae, Filoviridae olmak üzere temel olarak dört virüs familyasının neden olduğu bir grup ciddi sistemik ateşli hastalığı temsil eden viral kanamalı ateşler (VKA); koagülopatiler, hemodinamik dengesizlikler, değişen bilinç durumu ve şiddetli vakalarda mortaliteyle bile seyredebilen pek çok semptomla ortaya çıkabilir. Bu hastalıklara sebep olan virüslerin çoğu insanlara, eklembacaklılar veya kemirgenler gibi vektörlerle bulaşmaktadır (147). Ülkemiz ise bu vektörlerden biri olan Hyalomma cinsi kenelerin endemik olarak görüldüğü ülkelerden biri olup bu vektörün taşıdığı KKKAV, ülkemiz için önem arz eden bir VKA'dır (148).

KKKA dünyada yaygın olarak dağılım göstermesine ve giderek daha fazla bildirilmesine rağmen, hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tedavide etkinliği kesin olarak kanıtlanmış net bir tedavi metodu henüz olmasa da semptomatik tedavi, destekleyici tedavi ve antiviral tedavi olarak ribavirin uygulanan tedaviler arasındadır (149).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde serum CXCL-4, CXCL-5, CXCL-10 düzeylerinin hastalığın klinik seyir ve prognozla ilişkisini araştırmak üzere yaptığımız çalışmamıza kliniğimize başvurmuş KKKA tanılı 50 hasta birey ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı gönüllü birey alındı.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, enfekte kenelerle veya enfekte hayvan/hasta materyalleriyle temas sonucu bulaşan zoonotik bir hastalık olup, bazı meslek gruplarında ve coğrafi bölgelerde daha sık görülmektedir. Özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar, mezbaha çalışanları, kasaplar, deri işçileri, orman işçileri, çobanlar, veteriner hekimler, avcılar, askerler, doğa yürüyüşü veya piknik yapanlar, ayrıca sağlık ve laboratuvar çalışanları ile hasta yakınları, enfekte kene ya da hastalıklı bireylerle temas olasılıklarının yüksek olması nedeniyle risk altındaki gruplar arasında yer almaktadır (149). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, KKKA'nın demografik dağılımı konusunda benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. 2011–2022 yılları arasında yürütülen ve 106 vakayı içeren retrospektif bir çalışmada, KKKA hastalarının yaş ortalaması 49,43 ± 14,16 olarak bildirilmiş ve hastaların %68,9'unun

erkek olduğu saptanmıştır (150). Benzer şekilde, Samsun'da yapılan ve 71 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmada da yaş ortalaması 51 ± 24 bulunmuş, %56,3 oranında erkek hastaların çoğunlukta olduğu belirlenmiştir (151). Çalışmamızda ise, 50 KKKA hastasının yaş ortalaması 52,4 ± 15,5 olarak hesaplanmış olup, bu değer hem daha önce yapılmış çalışmalar hem de çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması (52 ± 15,2) ile uyumludur. Ancak cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızın literatürle kıyaslandığında dikkat çeken bir farkı bulunmaktadır. Çalışmamızda kadın hastaların oranı %54 ile erkek hastalara göre daha yüksek olup, bu oran kontrol grubundaki %56,7 kadın oranı ile de benzerlik göstermektedir. İstatistiksel analiz sonucunda, hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu farklılığın çeşitli nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Öncelikle, erkek bireylerin hafif semptomlar gösterdiklerinde sağlık kuruluşlarına başvurma konusunda daha isteksiz davranmaları, kadın hasta oranının çalışmamızda daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Bununla birlikte, Erzurum ilindeki hasta sevk zinciri, özellikle ağır vakaların öncelikle şehrimizde bulunan diğer üçüncü basamak kurumuna yönlendirilmesi, kliniğimize başvuran hastaların demografik yapısını dolaylı olarak etkilemiş olabilir. Ayrıca, çalışmamızın daha kısa sürede ve daha sınırlı sayıda vaka ile gerçekleştirilmiş olması, cinsiyet dağılımındaki bu farkın istatistiksel varyasyon kaynaklı olabileceğini de düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen demografik veriler literatürle genel olarak uyumlu olmakla birlikte, kadın hasta oranının daha yüksek bulunması, bölgesel, sosyokültürel ve sağlık hizmetlerine başvuru davranışlarındaki farklılıkların etkisiyle açıklanabilir. Bu durum, ileride yapılacak daha büyük ölçekli, çok merkezli ve uzun dönemli çalışmalarla daha net biçimde değerlendirilebilir.

KKKA enfeksiyonu, epidemiyolojik olarak değerlendirildiğinde özellikle kırsal alanda yaşayan ve hayvancılık ile tarım gibi kene teması riski yüksek meslek gruplarında daha yaygın görülmektedir. Kütahya'da 11 yıllık süreçte yapılan 28 olguluk retrospektif bir çalışmada, katılımcıların %82'si kırsal bölgede yaşamakta olup %93'ü çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşmaktaydı. Aynı çalışmada hastaların %86'sının kene tutunma, %82'sinin ise hayvan teması öyküsü olduğu bildirilmiştir (152). Benzer şekilde, Tartar ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların %98,4'ü

kırsal alanda yaşamakta olup, %72,1'inin kene teması mevcuttu (153). Alkan-Çeviker ve arkadaşlarının retrospektif analizinde ise hastaların %71,8'inin çiftçilik ve hayvancılıkla uğraştığı, olguların %62'sinde kene tutunma öyküsü, bu kişilerin %72,8'inde ise kenenin hasta tarafından çıkarıldığı bildirilmiştir (151). Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu literatürle büyük ölçüde örtüşmektedir. Katılımcılarımızın %74'ü çiftçilik ve/veya hayvancılık ile uğraşmakta, %92'si kırsal alanda yaşamaktadır. Kene teması öyküsü bulunan hastaların oranı %68, sadece hayvan teması olanların oranı ise %28 olarak belirlenmiştir. Kene ya da hayvan temas öyküsü bulunmayan hasta oranı sadece %4 olup, bu durum KKKA'nın çoğunlukla kırsal bölgelerde yaşayan ve mesleki olarak risk grubunda yer alan bireylerde görüldüğünü bir kez daha desteklemektedir. Kene tutunan hastalarda, kenenin hasta tarafından çıkarılma oranı %44, bir sağlık kuruluşunda çıkarılma oranı %20 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, kene ile temas sonrası uygun müdahale yöntemlerinin önemini vurgulamakta ve bireylerin farkındalık düzeyine bağlı olarak riskin artabileceğini göstermektedir.

Buna ek olarak, çalışmamıza dahil edilen hastalardan birinin sağlık çalışanı olması ve iğne batması sonrası KKKA enfeksiyonu gelişmesi, nozokomiyal bulaşın önemine dikkat çekmektedir. Bu hasta, klinik olarak ağır seyirli bir tablo göstermiş olmakla birlikte; destek tedavisi, trombosit süspansiyonu replasmanı ve ribavirin tedavisi sonrası sağlığına kavuşarak taburcu edilmiştir. Literatürde de bildirildiği üzere, nozokomiyal bulaşların çoğu, hastanın sekresyonları ile doğrudan temas, kesici-delici alet yaralanmaları, resüsitasyon gibi acil müdahale gerektiren durumlar sırasında gerçekleşmektedir (154). Bu bulgu, özellikle KKKA'nın endemik olduğu bölgelerde sağlık çalışanlarının yüksek risk altında olduğunu ve uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımının, bulaş zincirinin kırılmasında hayati rol oynadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen veriler, KKKA'nın özellikle kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılık/tarım ile uğraşan bireylerde daha sık görüldüğünü ve kene teması ile doğrudan ilişkili olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Ayrıca, nozokomiyal bulaş riskinin varlığı özellikle sağlık çalışanları açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle, KKKA'nın yaygın olduğu bölgelerde gerek halk gerekse

sağlık personeli düzeyinde farkındalık artırıcı eğitimlerin sürdürülmesi ve koruyucu önlemlerin yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır.

KKKA dünya üzerinde geniş bir coğrafyada görülmektedir (Asya, Afrika, Güneydoğu Avrupa, Ortadoğu). Son yıllarda endemik ülkeler arasında Türkiye KKKA vakalarının en çok görüldüğü ülkelerdendir (149). Ülkemizde ilk vaka 2002 yılında Tokat ilinden bildirilmiş olup 2003 yılında Tokat çevresindeki illerde (Yozgat, Sivas, Çorum, Gümüşhane ve Amasya) benzer vakalar tespit edilmiştir. Hastalığın ülkemizde yoğun olarak görüldüğü iller; Amasya, Bayburt, Bolu, Çankırı, Çorum, Erzincan, Erzurum, Giresun, Gümüşhane, Sivas, Tokat, Yozgat, Kastamonu, Karabük ve Samsun'dur. Hastalık, son yıllarda ülkemizde daha geniş alanlara yayılmış olup, ülkemizin neredeyse her bölgesinden sporadik olarak vaka bildirimi yapılmaktadır (132). Çalışmamıza dahil edilen KKKA hastalarının en yüksek oranda ikamet ettiği bölgeler Doğu Anadolu (%51.7) ve Doğu Karadeniz (%31.9) bölgeleriydi. Erzurum ilinde ikamet eden hastaların daha yüksek oranda başvuru yaptıkları ilçelerin ise Oltu, Tortum ve Olur oldukları tespit edildi (sırasıyla %23.8, % 19.0, %14.3).

KKKA enfeksiyonunun klinik seyri literatürde genellikle dört evrede tanımlanmaktadır: inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemleri. Bu evreler, hastalığın sistemik yayılımı, bağışıklık yanıtı ve klinik bulgular açısından ayırt edici özellikler göstermektedir. Prehemorajik fazda; ateş, baş ağrısı, miyalji, baş dönmesi, yüz, boyun ve göğüste hiperemi ve konjonktivit gibi semptomlar sıklıkla görülmekte, bazı olgularda ise bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da tabloya eşlik etmektedir. Hemorajik faza geçişle birlikte, peteşi, purpura, ekimoz ve hematom gibi cilt altı kanamaların yanı sıra, vajinal, diş eti, pulmoner, serebral ve gastrointestinal kanamalar da gözlenebilmektedir. Bu dönemde en sık bildirilen kanamalar arasında epistaksis, hematemez, melena, hematüri, menometroraji ve hemoptizi yer almaktadır (155). Ülkemizde 2012'de yapılan 26 hastadan oluşan tek merkezli bir çalışmadaki KKKA hastalarında en sık görülen semptomlar ateş (%96,2), yorgunluk (%84,6), baş ağrısı (%84,6) olarak saptanmış olup, kanaması olan hasta oranı ise %19,2 olarak tespit edilmiştir (156). Çalışmamızda elde edilen bulgular da literatür ile büyük oranda örtüşmektedir. Hastalarımızda en sık bildirilen semptomlar; ateş (%96), miyalji (%96), halsizlik (%96) ve baş ağrısı (%82) olarak belirlenmiştir.

Bu bulgular, KKKA'nın prehemorajik fazında görülen klinik tablonun tipik özelliklerini yansıtmaktadır. Ek olarak, fizik muayenede kanama bulgusu saptanan hasta oranı %24 olup, bu oran önceki çalışmalarla benzer düzeyde seyretmektedir. Kanamalı hastalar içinde en sık gözlenen belirti ise diş eti kanaması (%10) olmuş, bu da hemorajik fazda mukozal kanamaların önemli bir klinik bulgu olarak öne çıktığını göstermektedir.

Bu bulgular ışığında, KKKA'nın prehemorajik ve hemorajik dönemlerine ait semptomların erken tanı açısından önemli birer belirleyici olduğu, özellikle ateş ve miyalji gibi semptomların yüksek frekansla görülmesi nedeniyle ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, fizik muayenede kanama bulgularının dikkatle değerlendirilmesi, hemorajik faza geçişin saptanmasında ve olası ağır seyirli olguların erken ayrıştırılmasında klinik karar sürecine katkı sağlayacaktır.

KKKA'da laboratuvar bulguları; lökopeni, trombositopeni, yüksek aminotransferazlar, CK ve LDH seviyelerinde artış, uzamış PT, aPTT ve INR, düşük fibrinojen seviyeleri olarak değerlendirilmektedir. KKKA'da kupffer hücreleri, hepatik endotel hücreleri ve hepatositler ana hedefler olduğundan hepatositlerin nekrozu karaciğer enzimlerinde artışa yol açmaktadır. KKKAV ile ilgili yakın zamanda yapılan bir araştırmada, AST/ALT oranının ağır hastalarda hafif olanlara göre daha yüksek olduğu bildirmiştir. Lökositlerde artan miyeloperoksidaz aktivitesi lökosit lizisinin artırarak KKKA'lı hastalarda lökopeniye sebep olmaktadır. Endotel hasarı ile pıhtılaşma kaskadı aktive olmakta ve sonuçta trombosit sayı ve/veya fonksiyonu azalmaktadır. Bu süreç, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve çoklu organ yetmezliğine de sebep olabilmektedir. KKKA'da görülen vasküler sızıntı, virüsün doğrudan enfeksiyonu veya salınan sitokinlerin meydana getirdiği hasar nedeniyledir (157). Çalışmamızda da hasta ve kontrol gruplarına ait kan değerleri incelendiğinde WBC, PLT ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü. Aminotransferazlar, LDH, CK değerleri ortalamaları ise kontrol grubuna göre hasta grubunda belirgin olarak yüksekti. Hastaların laboratuvar değerleri literatürdeki KKKA vakalarıyla uyumluydu.

Daha önce yapılmış çalışmalarda, belirli laboratuvar ve klinik parametrelerin KKKA'da kötü prognozu öngörmede önemli olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Ergönül ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; trombosit sayısı ≤ 20.000/mm³, ALT ≥ 900 U/L, AST ≥ 700 U/L, fibrinojen ≤ 110 mg/dL ve aPTT ≥ 60 sn olan hastaların mortalite açısından daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir. Bu biyokimyasal belirteçlerin yanı sıra, melena, hematemez ve somnolans gibi klinik bulgular da kötü prognozu öngören faktörler olarak tanımlanmıştır (121). Çalışmamızda, hastalar söz konusu kriterlere göre gruplandırıldığında, 23 hasta (%46) ağır, 27 hasta (%54) ise hafif-orta hasta grubuna dahil edilmiştir. Ağır hasta grubundaki iki olgu, multiorgan yetmezliği gelişimi sonucu eksitus ile sonuçlanmıştır. Bu iki mortal olguda da, başvuru anında trombosit değerlerinin <20.000/mm³ olduğu tespit edilmiştir. aPTT değerleri ise sırasıyla 50 sn ve 55 sn olarak ölçülmüştür. Her iki hastada da başvuru anındaki ALT düzeyleri oldukça yüksekti (1641 U/L ve 1245 U/L); benzer şekilde AST düzeyleri de anlamlı derecede artmıştı (3769 U/L ve 2876 U/L). Bu bulgular, literatürde tanımlanan kötü prognoz belirteçleri ile uyum göstermektedir.

Bulgularımız, Baştuğ ve ark. tarafından 220 KKKA hastası ile yürütülen çalışmanın sonuçlarıyla da paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada; trombositopeni, uzamış aPTT, PT ve INR, düşük fibrinojen düzeyi, yüksek ALT, AST, LDH ve CK değerleri, mortal seyreden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, somnolans, ishal, kanama ve cilt lezyonları gibi klinik bulgular da mortal grupta daha sık gözlenmiştir (158). Bizim çalışmamızda da mortal seyreden iki olguda bu parametrelerin büyük kısmının mevcut olması, söz konusu kriterlerin kötü prognoz öngörüsündeki değerini desteklemektedir. Bu bağlamda, KKKA'nın ağır seyreden formlarında erken dönemde bu biyokimyasal ve klinik belirteçlerin değerlendirilmesi, hasta prognozunun öngörülmesinde ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesinde oldukça değerlidir. Özellikle başvuru anında yüksek transaminaz düzeyleri, şiddetli trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları saptanan hastaların yakından izlenmesi ve yoğun bakım olanakları açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

KKKA'nın hemorajik fazında; burun, diş eti, cilt altı (peteşi, ekimoz), sindirim sistemi (hematemez, melena), solunum (hemoptizi), idrar (hematüri), genital bölge ve

damar giriş yerlerinden kanamalar görülebilir. Bu belirtiler, trombositopeni, uzamış PT/aPTT ve şiddetli vakalarda DIC, intrakraniyal kanama, karaciğer nekrozu ve şok gelişimine yol açabilir; bu da ölüm riskini artırır. Özellikle gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi kanamaları kötü prognozla ilişkilidir. Hastalığın patogenezinde endotel hasarı, immün yanıt, yüksek viral yük ve pıhtılaşma sistemi bozuklukları önemli rol oynar. Th1 hücrelerinin uygunsuz aktivasyonu, makrofajların IL-1, IL-6, TNF-α ve IFNγ üretimini artırmasına neden olur. Bu süreç, endotel hasarını ve koagülasyonun aşırı aktivasyonunu tetikler. Ayrıca, makrofaj aktivasyonu ve yoğun sitokin salınımı sonrası gelişebilen hemofagositoz, sitopeni ve artmış ölüm riski ile ilişkilidir (159).

Çalışmamızda elde edilen bulgular, KKKA'nın hemorajik fazında görülen klinik ve laboratuvar değişikliklerin, hastalığın şiddeti ve prognozu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde belirtildiği üzere; KKKA'nın hemorajik döneminde burun ve diş eti kanamaları, peteşi, ekimoz, hematemez, melena, hemoptizi, hematüri, vajinal kanama gibi birçok odaktan kanama gözlenebilmektedir. Bu kanamalar, altta yatan trombositopeni, uzamış PT ve aPTT süreleri ve ilerlemiş olgularda gelişen DİK ile ilişkilidir. Özellikle gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi kanamalarının, prognoz açısından olumsuz bir belirteç olduğu daha önceki çalışmalarda da vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu şekilde, mortal seyreden hastalarda çoklu kanama odakları mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen KKKA olgularının %98'inde lökopeni tespit edilmiştir. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında; lökosit ve trombosit sayılarının hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla lökosit sayısı: 2515.8 ±1762.4, trombosit sayısı: 75880.0 ±54419.0). Bu veriler, enfeksiyonun hematolojik sistem üzerindeki baskılayıcı etkisini ve koagülopati riskini desteklemektedir.

Mortal seyreden iki vakanın her ikisinde de hem diş eti kanaması hem de kanlı ishal gözlenmiş, buna ek olarak bulantı-kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da eşlik etmiştir. Tüm hasta grubunun %24'ünde herhangi bir kanama odaklı klinik bulguya rastlanmış olup, bu kanamaların önemli bir kısmını diş eti kanamaları oluşturmaktadır. Kanamalı hastaların %18'i ağır hasta grubunda yer

alırken, hafif-orta şiddetteki grupta yer alan 3 hastanın yalnızca birinde vajinal kanama, ikisinde ise diş eti kanaması mevcuttu.

Ağır klinik seyir gösteren hastalarda kanama sıklığının ve çeşitliliğinin belirgin şekilde arttığı görülmektedir. Nitekim, ağır gruptaki kanamalı olguların %33,3'ünde (n=3) alt gastrointestinal sistem kanaması (kanlı ishal), %33,3'ünde (n=3) diş eti kanaması, %22,2'sinde (n=2) ise vajinal kanama mevcuttu. Ağır grupta yer alan bir hastada ise hem hematüri, hem kanlı ishal, hem de diş eti kanaması birlikte gözlenmiştir. Bu durum, ağır seyirli vakalarda birden fazla odaktan kanama olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymakta ve literatür bulgularıyla da örtüşmektedir.

Özellikle alt gastrointestinal sistem kanaması açısından dikkat çekici bir bulgu ise; kanlı ishalin yalnızca ağır hasta grubunda görülmüş olmasıdır. Hafif-orta grupta hiçbir olguda kanlı ishal saptanmamıştır. Bu sonuç, alt gastrointestinal sistem kanamalarının KKKA'da ağır klinik seyir için önemli bir öngörücü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu tür semptomları gösteren olgularda daha dikkatli klinik takip ve hızlı müdahale gerekliliği vurgulanmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen veriler, KKKA'nın patofizyolojisinde endotel hasarı, yüksek viral yük, immün yanıt bozuklukları ve pıhtılaşma sistemindeki düzensizliklerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Sitokin fırtınası ve Th1 hücrelerinin uygunsuz aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve buna bağlı olarak gelişen hemofagositoz gibi mekanizmalar, klinik bulgularla korelasyon göstermektedir. Hemofagositozun, sitopeni ve artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğu göz önüne alındığında, bu sürecin ilerlemesinin engellenmesi açısından erken tanı ve uygun destek tedavilerinin önemi daha da belirginleşmektedir.

Şiddetli KKKA olgularında, şuur bozukluğu, ajitasyon, hepatorenal yetmezlik, solunum yetmezliği, DİK, şok ve koma gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir ve bu durum genellikle ölümle sonuçlanmaktadır. Literatürde bildirilen ölümlerin çoğunlukla hastalığın 5. ile 14. günleri arasında gerçekleştiği belirtilmektedir. Küresel düzeyde bildirilen mortalite oranı ortalama %30 civarında olmakla birlikte, bazı

bölgelerde bu oran %80'e kadar yükselebilmektedir. Söz konusu farklılıkların; virüsün filogenetik varyantları, bulaşma yolları, sağlık sistemlerinin tanı ve tedaviye erişim düzeyleri ile toplumun hastalık farkındalığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Türkiye'de bildirilen KKKA vakalarında mortalite oranı genel olarak %5 civarındadır. Bu çalışmada hesaplanan %4'lük mortalite oranı da, ulusal düzeydeki istatistiklerle büyük ölçüde uyumludur. Bu bulgu, ülkemizde hastalığın tanı ve tedavisinde gelinen noktanın, olgu yönetiminde etkinliğin arttığını ve sağlık hizmetlerinin hastalıkla mücadelede önemli rol oynadığını göstermektedir.

Bu bağlamda, mortalite oranlarının görece düşük seyretmesinde yalnızca erken tanı ve tedaviye erişimin artması değil, aynı zamanda hastalara uygulanan klinik yönetim stratejilerinin etkinliğinin de belirleyici olduğu söylenebilir.

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tedavisinde temel yaklaşım; destekleyici tedavi, semptomatik tedavi, hastanın hematolojik parametrelerinin yakından izlenmesi ve kaybedilen sıvı ile elektrolitlerin uygun şekilde replasmanını içermektedir. Gerektiğinde eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma gibi kan ürünlerinin uygulanması, klinik duruma göre önemli bir tedavi bileşeni olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, antikoagülan ilaçlar ve kas içi enjeksiyonlardan kaçınılması klinik seyri olumsuz etkileyebilecek komplikasyonları önleme açısından önerilmektedir (160).

KKKA tedavisinde ribavirin, halen etkinliği tartışmalı olmakla birlikte, antiviral tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Literatürde ribavirin kullanımına dair veriler sınırlı ve çelişkili olsa da, özellikle hastalığın erken döneminde başlandığında ve yüksek riskli temas durumlarında profilaktik amaçla kullanımı uluslararası rehberlerde yer bulmaktadır. Bununla birlikte, ribavirinin oral formda uygulanması esnasında gastrointestinal semptomların varlığı, ilacın sistemik emilimini olumsuz etkileyebileceği için tedavi etkinliğini sınırlayabilmektedir (96).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %86'sına destekleyici tedavi, semptomatik tedavi ve gerektiğinde kan ürünü replasmanları uygulanmıştır. Oral ribavirin tedavisi ise yalnızca ağır klinik seyir gösteren olgularda (%14) tercih edilmiş ve bu tedavi hastalığın erken evresinde başlanmıştır. Ancak antiviral tedavi verilen hastalardan ikisinin, tedaviye rağmen izlem sürecinin üçüncü gününde eksitusla sonuçlanması; oral yolla alınan ribavirinin yeterli düzeyde emilememesi (gastrointestinal sistem kanamaları nedeniyle) ve bu hastalarda eşzamanlı gelişen sitokin fırtınası ve DİK sonrası multiorgan yetmezliğin etkisiyle açıklanabilir.

Destek tedavisi ve semptomatik tedavi uygulanan ağır klinik seyirli 20 hastanın tamamının şifa ile taburcu edilmesi, destekleyici yaklaşımın tedavideki belirleyici rolünü bir kez daha ortaya koymaktadır. Ayrıca, hafif ve orta şiddetli hastalık seyri gösteren tüm olguların yalnızca destek tedavisi ile tamamen iyileşmiş olması da bu durumu desteklemektedir.

Bu bulgular ışığında; KKKA tedavisinde ribavirin potansiyel olarak faydalı bir antiviral ajan olsa da, özellikle hastalığın ağır seyirli formlarında tek başına yeterli olmayabileceği anlaşılmaktadır. Destek tedavisinin zamanında ve etkili biçimde uygulanması, hastaların prognozunu iyileştiren temel faktörlerden biridir. Bu nedenle KKKA yönetiminde antiviral tedaviler destekleyici yaklaşımların yerini almaktan ziyade, bunların tamamlayıcısı olarak değerlendirilmelidir.

Viral hemorajik ateşler; arenavirüsler, bunyavirüsler, filovirüsler ve flavivirüslerin bazı üyelerini de kapsayan birkaç RNA virüsü ailesinden kaynaklanabilir. VKA halsizlik, ateş, vasküler geçirgenlik, azalmış plazma hacmi, pıhtılaşma anormallikleri ve değişen derecelerde kanama ile karakterizedir. Enfeksiyonun patogenezinde önemli yer tutan bozulan bağışıklık yanıtı, antijen sunan hücrelerin enfeksiyona sebep olan viral etkenler tarafından hedef alınmasının sonucudur. Monositlerin ve makrofajların ürettiği enflamatuar sitokinler sebebiyle enfekte dendritik hücreler uygun şekilde olgunlaşamamakta ve adaptif bağışıklık yanıtı bozulmaktadır. Temelde kontrolsüz viral replikasyona eşlik eden enflamatuar yanıtın endotel disfonksiyonu ve koagülopatiyi teşvik ettiği düşünülmektedir (161).

Endotel disfonksiyonu ve konak bağışıklık yanıtının bozulması, KKKA patogenezinde de önemlidir. Endotel hücre ve vasküler bariyer fonksiyonunun bozulması, vasküler geçirgenliği artırmakta ve kanamaya yol açmaktadır. Viral hemorajik ateşlerin genel olarak belirti ve semptomları, virüsle enfekte monosit/makrofajların sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuar medyatör salınımına bağlıdır (162). Yapılan çalışmalarda, proinflamatuar sitokinlerin ağır klinik seyirli ve ölümcül KKKA vakalarında sorumlu olduğu bildirmiştir. Bir çalışmada; IFN-γ, IL-10 ve TNF-α'nın, bir diğer çalışmada ise; IL-10, CXCL-10, ve CCL2 seviyelerinin yüksek viral yükü olan ve ağır klinik seyirli hastalarda daha hafif vakalara göre daha yüksek seviyelere sahip olduğu bildirilmiştir. Ergönül ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada IL-6 ve CXCL-8'in mortalite tahmininde anlamlı olduğunu öne sürerken; Kaya ve arkadaşları, TNF-α ve IL-6 seviyelerinin ölümcül seyirle ilişkili olduğunu bildirmiştir (163). Ayrıca, KKKA hastalarının serumlarında kontrol gruplarına göre CCL-2, CCL-3, CCL-4, CXCL-8 ve CXCL-9 gibi kemokinlerin anlamlı düzeyde yüksek olduğu da literatürde vurgulanmıştır (164).

Çalışmamızda KKKA hastalarında araştırdığımız CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 ise, güçlü kemotaktik etkileri ile bilinen büyük bir sitokin ailesi olan kemokinler alt grubunun üyeleridir. İmmün sistem hücreleri göçünde kemoatraktan olarak görev yapmanın yanı sıra; doğal ve kazanılmış immün yanıtın gelişimi ve işleyişi, embriyogenez ile kanser metastazı gibi pek çok biyolojik olayda da önemli roller üstlenen kemokinler viral enfeksiyonlara yanıt olarak da çeşitli hücreler tarafından salgılanmaktadır (165). CXCL-4, megakaryositlerden sentezlenen ve trombosit α-granüllerinde depolanan bir kemokin olup, ayrıca mikroglia, T hücreleri, monositler ve nötrofiller tarafından da salınır. CXCL-4; pıhtılaşma, tromboz, anjiyogenez, enfeksiyon, tümör, fibrozis ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte rol oynar. Polianyonlarla yüksek afiniteyle bağlanarak immün yanıtları modüle eder. Ayrıca anjiyogenezi baskılar, inflamatuar hücrelerin göçünü ve aktivitesini artırır (139). VKA sendromuna sebep olan enfeksiyonlardan olan Dang Virüsü ile enfekte hastalarda, sağlıklı gönüllülere göre aktif trombositlerin plazmada önemli miktarda CXCL-4 salgıladığı ve CXCL-4'ün akut ve şiddetli dang hastalarını sınıflandırılmasında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği tanımlanmıştır.

Yapılan bazı çalışmalar, CXCL-4'ün interferon IFN yolağını inhibe ettiğini ve enfekte kişilerin monositlerinde DENV (Dang virüsü) replikasyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (166).

Kemokin ailesinin bir diğer üyesi olan CXCL-5, G-protein bağlı reseptörlerle etki eden, nötrofilleri ve diğer immün hücreleri olay yerine çeken, inflamasyon ve anjiyogenezde rol oynamaktadır. İmmün sisteme ait hücrelerden (makrofaj, eozinofil gibi) üretildiği gibi; mezotel hücreleri ve fibroblastlar gibi immün sisteme ait olmayan diğer hücrelerden de üretilir (141). CXCL-5, doğrudan endotel hücre hasarına da sebep olabilmektedir (142). Akciğer enfeksiyonlarında da önemli rol oynamaktadır. Nötrofillerin enfekte bölgelere göçünü artırarak doğal immün yanıtı düzenler. Akciğerlerde B lenfosit birikimini CXCL-13 üzerinden baskılar; bu nedenle CXCL-5 eksikliğinde enfekte akciğerlerde anormal B hücre birikimi gözlenir. Enfekte dokularda epitel hücreleri ve trombositler tarafından sentezlenir (143). Dang hastaları ile yapılan bir çalışmada artan antikor yanıtları sebebiyle komplikasyon riskinin primer enfeksiyona göre daha yüksek olduğu sekonder dang enfeksiyonu olan hastalarda, CXCL5'in ortalama serum düzeylerinin, primer dang enfeksiyonlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir (167).

CXCL-10, anti-tümöral ve anti-anjiyojenik özellikler taşır. Transkripsiyonu başta IFN-γ olmak üzere çeşitli sitokinler ve lipopolisakkarit gibi dış uyaranlarla düzenlenir. Enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde, çeşitli immün hücreler ile epitel, endotel ve fibroblast hücreleri tarafından salgılanabilir. CXCL-10, viral enfeksiyonlarda hem koruyucu hem de patojenik roller üstlenebilir. RSV, HCV, Zika, SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu), kızamık, influenza ve HIV dahil birçok RNA virüsü enfeksiyonuyla ilişkili olarak CXCL-10 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda T hücre apoptozunu ve lenfopeniyi tetikleyerek hastalık seyrini ağırlaştırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, CXCL-10 seviyeleri enfeksiyonun şiddetiyle korelasyon gösterdiğinden, potansiyel bir tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, CXCL-10'un hedeflenmesi hem viral enfeksiyonlar hem de tümörlere karşı terapötik strateji olarak öne çıkmaktadır (144). Hantavirüs ile enfekte hastalarka yapılan bir çalışmada, hem pulmoner hem renal sendromlu enfekte bireylerde CXCL-9 ve CXCL-10 serum

seviyelerinin hastalığın seyri boyunca yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, renal sendromlu hemorajik ateşin klinik olarak daha şiddetli bir formu olan Hantavirüs pulmoner sendromlu hastalarda, sitokin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (168). KKKA hastalığı tanısı olan 35 hasta ile yapılan bir çalışmada serum CXCL-10 düzeyleri değerlendirilmiş, viral yük ve çeşitli demografik ve klinik parametrelerle ilişkili bulunmuştur. Hasta grubundaki ortalama CXCL-10 düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu; CXCL-10 ile viral yük seviyeleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda viral yük ve hemorajik belirtilerin varlığı ile CXCL-10 düzeyleri ilişkili bulunmuştur (169).

Bu literatür bulguları ışığında yürütülen çalışmamız, CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokin düzeylerinin KKKA hastalığının klinik seyri ve prognozuyla ilişkisini değerlendiren ilk çalışmalardan biri olması açısından dikkat çekicidir. Çalışmamızda KKKA tanısı almış hastalarda, toplam hasta grubunun yanı sıra klinik şiddete göre sınıflandırılan hafif-orta ve ağır alt grupların her birinde, bu üç kemokinin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Bununla birlikte, ağır klinik seyirli KKKA hastalarında CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri, hafif-orta seyirli olgulara göre de anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu veriler, bu kemokinlerin sadece enfeksiyon varlığını değil, aynı zamanda hastalığın klinik şiddetini de yansıttığını ve dolayısıyla potansiyel birer prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bulguları, daha önceki çalışmalarda farklı viral hemorajik ateş etkenleriyle enfekte bireylerde rapor edilen kemokin artışları ile benzerlik göstermektedir. Özellikle Dang virüsü enfeksiyonlarında, şiddetli olgularla ilişkilendirilen CXCL-4 düzeylerindeki artışın, hastalık sınıflandırmasında prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde, CXCL-10 düzeylerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hastalık ciddiyetiyle paralel olarak arttığı, T hücre apoptozu ve lenfopeni ile ilişkilendirildiği, ayrıca bu kemokinin tanısal ve prognostik değere sahip olduğu belirtilmiştir. Hantavirüs enfeksiyonlarında da hem renal hem pulmoner sendromlarda CXCL-9 ve CXCL-10 düzeylerinin artmış olduğu ve bu artışın hastalığın klinik formuyla pozitif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır (144,

166, 168). Bu bağlamda, çalışmamızda KKKA hastalarında gözlenen CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzey artışları, bu kemokinlerin diğer viral hemorajik hastalıklarla benzer patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu ise, hasta grubundaki bireyler arasında fizik muayenede kanama bulgusu varlığı ile kemokin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olmasıdır ($p>0.05$). Bu sonuç, bu kemokinlerin hastalığın semptomatik bir bulgusu olan kanamadan ziyade, genel immün sistem aktivasyonu ve inflamatuar sürecin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında, kemokinlerin potansiyel prognostik kullanımı, yalnızca kanama gibi belirli klinik bulgularla değil, hastalığın bütüncül seyriyle değerlendirilmelidir. Ayrıca bu bulgu, immün yanıtın moleküler göstergelerinin, fizik muayene bulgularından daha erken ya da daha duyarlı bir şekilde hastalık şiddetini yansıtabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile birlikte CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10'un KKKA hastalarında anlamlı düzeyde artış gösterdiği ve bu artışların hastalığın klinik ciddiyetiyle pozitif korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, özellikle klinik sınıflandırmada ve hastalık prognozunun öngörülmesinde biyobelirteç kullanımına dair yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Literatürde CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10'un her üçü birden değerlendirilerek KKKA hastalığı ile doğrudan ilişkilendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, sadece bu kemokinlerin düzeylerini ölçmekle kalmamış; aynı zamanda hastalık şiddeti ve klinik alt gruplarla ilişkilerini detaylı bir şekilde ortaya koyarak özgün bir katkı sağlamıştır.

Elde edilen bulgular, ileride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara zemin hazırlayabilecek niteliktedir. Özellikle CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10'un tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak kullanım potansiyelleri, daha fazla hasta grubu ve farklı VKA etkenleriyle yürütülecek ileri düzey çalışmalarda doğrulanmalıdır. Ayrıca bu kemokinlerin, hastalık seyri sırasında zamansal olarak nasıl değiştiğini inceleyecek

takip çalışmaları da, klinik uygulamalarda bu moleküllerin yerinin netleştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda KKKA tanısı almış hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca klinik sınıflamaya göre yapılan analizlerde, ağır klinik seyirli hastalarda bu kemokinlerin serum düzeyleri hafif-orta klinik seyirli hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, söz konusu kemokinlerin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini ve potansiyel biyobelirteç adayları olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda KKKA tanısı alan hastaların serum kemokin düzeyleri ile aynı anda alınan nonspesifik laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, ağır klinik seyirli hasta grubunda ALT düzeyleri ile, hafif-orta klinik seyirli grupta ise AST düzeyleri ile serum CXCL-4 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Buna karşın, her iki hasta grubunda da CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri ile nonspesifik laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenememiştir ($p>0.05$).

Bu bulgular, CXCL-4 kemokininin karaciğer hasarıyla ilişkili olabileceğini ve KKKA patogenezinde özellikle hepatik etkilenmenin varlığı durumunda düzeylerinin artabileceğini düşündürmektedir. Literatürde CXCL-4'ün başta ateroskleroz olmak üzere çeşitli fibroproliferatif ve inflamatuar süreçlerde biyolojik olarak aktif rol oynadığı bildirilmektedir. Son dönem çalışmalarda, alkolik karaciğer hastalığı ve viral hepatit gibi durumlarda da CXCL-4 düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve bu kemokinin karaciğer fibrozunda satellit hücre göçünü ve proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca CXCL-4, intrahepatik bağışıklık hücrelerinin birikimini teşvik ederek fibrotik süreci hızlandıran bir etki de gösterebilmektedir (170). Bu veriler, CXCL-4'ün sadece vasküler düzeyde değil, aynı zamanda karaciğer dokusundaki immün yanıt ve fibroz gelişiminde de kritik bir role sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

KKKA hastalarında karaciğer tutulumu hastalığın belirgin klinik özelliklerinden biridir. KKKA virüsünün hepatositlerde apoptoz ve nekroza yol açtığı, bunun da yüksek düzeyde ALT ve AST salınımına neden olduğu bilinmektedir (171). Literatürde, karaciğer enzimlerindeki bu artışın hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiği ve bu nedenle karaciğer hasarı belirteçlerinin prognostik anlam taşıdığı birçok çalışmada bildirilmiştir (172).

Çalışmamızda ağır klinik seyirli hastalarda ALT ile CXCL-4 düzeyleri arasındaki anlamlı korelasyon, bu literatür bilgileriyle tutarlılık göstermektedir. Bu durum, CXCL-4'ün hepatik inflamasyonun ve hücresel hasarın bir sonucu olarak artabileceğini ve dolayısıyla hastalığın şiddetini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Benzer şekilde, hafif-orta klinik seyirli olgularda AST düzeyleri ile CXCL-4 arasında saptanan anlamlı ilişki de, AST'nin karaciğer dışı dokularda (özellikle kas dokusu) da bulunması nedeniyle sistemik etkilenmeyi yansıtıyor olabilir. Diğer taraftan, çalışmamızda CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri ile klasik nonspesifik laboratuvar parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum birkaç farklı nedene dayandırılabilir. İlk olarak, CXCL-5 ve CXCL-10'un biyolojik etkileri ve salınım mekanizmaları, karaciğer enzimlerinden farklıdır. Özellikle CXCL-10, daha çok viral enfeksiyonlara karşı immün yanıtın bir parçası olarak, interferon-gama gibi sitokinlerin uyarısıyla epitel, endotel ve immün hücreler tarafından salınmaktadır (144). CXCL-5 ise, nötrofil kemotaksisi ve akciğer enfeksiyonlarında lokal inflamasyon ile ilişkilidir (143). Bu kemokinler, karaciğer hasarını değil, daha çok sistemik inflamatuar yanıtı veya lokal immün aktivasyonu yansıttığından, ALT ve AST gibi hepatik enzimlerle doğrudan bir korelasyon göstermemesi biyolojik olarak anlamlıdır.

İkinci olarak, nonspesifik laboratuvar testlerinin dinamik doğası ve kemokinlerin salınım zamanlaması arasında zamanlama uyumsuzluğu bulunabilir. Serum örneklerinin hastaların kliniğe başvurdukları gün alınmış olması, kemokin düzeylerinin enfeksiyonun hangi evresini yansıttığı konusunda değişkenlik yaratmaktadır. Her hasta semptomlarının başlangıç gününde başvurmadığından, kemokin düzeyleri ve karaciğer enzimleri arasında görülebilecek olası korelasyonlar, bu zamanlama farklılığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamış

olabilir. Özellikle CXCL-10 gibi kemokinlerin ekspresyonu, enfeksiyonun belirli fazlarında daha belirgin olabileceğinden, tek bir zaman noktasındaki ölçümler, biyolojik korelasyonları ortaya koymak için yeterli duyarlılığı sağlayamamış olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda CXCL-4 düzeyleri ile ALT ve AST değerleri arasındaki anlamlı korelasyon, bu kemokinin KKKA'da karaciğer hasarıyla ilişkili olabileceğini ve potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, CXCL-5 ve CXCL-10 gibi kemokinlerin daha sistemik ve çok faktörlü mekanizmalarla regüle edilmesi, bu biyobelirteçlerin klasik karaciğer fonksiyon testleriyle korelasyon göstermemesine neden olmuş olabilir. İlerleyen çalışmalarda, kemokin düzeylerinin enfeksiyon sürecine göre zamana bağlı olarak seri ölçümlerle takip edilmesi, bu moleküllerin hastalık şiddeti ve klinik parametrelerle olan ilişkilerini daha doğru şekilde ortaya koyabilecektir.

Bu çalışmada, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısı almış hastalarda serum CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzeylerini inceleyerek, bu kemokinlerin hastalığın klinik seyri ve prognozu ile olası ilişkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu biyobelirteçlerin, KKKA'ya özgü immün yanıt mekanizmalarındaki potansiyel rollerini ortaya koymak ve tanısal veya prognostik anlamda klinik değerlerini araştırmak hedeflenmiştir. Bu bulgular ışığında değerlendirildiğinde, çalışmamızda incelenen CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokinlerinin, KKKA hastalarında hem enfeksiyon varlığına hem de hastalığın klinik ciddiyetine duyarlı biyolojik yanıtlar verdiği görülmektedir. Özellikle CXCL-4'ün karaciğer hasarıyla olan ilişkisi, bu kemokinin hastalık patofizyolojisinde daha spesifik bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, CXCL-5 ve CXCL-10 gibi kemokinlerin daha geniş çaplı sistemik yanıtları yansıtması, bu moleküllerin tanısal gücünü tek başına sınırlandırmakla birlikte, kombine biyobelirteç yaklaşımlarında potansiyel katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Tüm bu veriler, kemokinlerin sadece immün yanıtın pasif ürünleri değil, aynı zamanda hastalık seyri hakkında bilgi veren aktif biyobelirteçler olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, ileriye dönük daha geniş örneklemli, zamana duyarlı ve çok merkezli çalışmalar ile bu moleküllerin klinik kullanıma entegrasyon potansiyeli daha net biçimde değerlendirilebilecektir.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısı almış hastalarda, serum CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzeylerinin sağlıklı gönüllü bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$).

2- Klinik seyirlerine göre sınıflandırılan KKKA hastalarında, ağır formda seyreden olguların CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri, hafif-orta seyirli olgulara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgu, bu kemokinlerin hastalık şiddetiyle pozitif yönde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

3- Serum CXCL-4 düzeyleri ile ağır klinik seyirli olgularda ALT, hafif-orta seyirli olgularda ise AST düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Bu ilişki, CXCL-4'ün karaciğer hasarına duyarlı olabilecek bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

4- Serum CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri ile klasik nonspesifik laboratuvar parametreleri (ALT, AST vb.) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu durum, bu kemokinlerin daha çok sistemik immün yanıtı yansıttığını düşündürmektedir.

5- Hastaların fizik muayene bulgularına göre değerlendirildiğinde, aktif kanama varlığı ile CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgu, kemokin düzeylerinin yalnızca semptomatik bulgularla değil, genel inflamatuar yanıtla daha yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

6- Literatürde viral hemorajik ateş etkenleriyle enfekte bireylerde benzer kemokin artışlarının raporlanmış olması, çalışmamızda elde edilen bulgularla uyum göstermektedir. Bu paralellik, CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10'un KKKA gibi enfeksiyon hastalıklarının patogenezinde de rol oynayabileceğini desteklemektedir.

7- CXCL-4 düzeylerinin karaciğer hasarıyla olan ilişkisi, bu kemokinin yalnızca inflamatuvar değil aynı zamanda hepatik etkilenme süreçlerinde de önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

8- Çalışmamız, CXCL-4, CXCL-5 ve CXCL-10 kemokinlerini birlikte ele alarak KKKA hastalığında hem tanısal hem prognostik açıdan değerlendiren ilk araştırmalardan biri olup, bu yönüyle literatüre özgün katkı sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ince Y, Yasa C, Metin M, Sonmez M, Meram E, Benkli B, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infections reported by ProMED. Int J Infect Dis. 2014;26:44-6.
2. Gül Ö, Binay UD, Barkay O, Karakeçili F. [The Importance of Differential Diagnosis During Pandemic: A Case Report with Coexistence of COVID-19, Brucellosis and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever]. Mikrobiyol Bul. 2022;56(2):365-70.
3. Ergonul O. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: Treatment and Use of Ribavirin. Klimik Dergisi/Klimik Journal. 2016;29:2-9.
4. Mariappan V, Pratheesh P, Shanmugam L, Rao SR, Pillai AB. Viral hemorrhagic fever: Molecular pathogenesis and current trends of disease management-an update. Current Research in Virological Science. 2021;2:100009.
5. Zhou C, Gao Y, Ding P, Wu T, Ji G. The role of CXCL family members in different diseases. Cell Death Discov. 2023;9(1):212.
6. Chen C, Lin LY, Chen JW, Chang TT. CXCL5 suppression recovers neovascularization and accelerates wound healing in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):172.
7. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. What is currently known about the role of CXCL10 in SARS-CoV-2 infection? International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(7):3673.
8. Edinger F, Zajonz T, Holtz L, Schmidt G, Schneck E, Sander M, et al. New Insights into Hepatic and Intestinal Microcirculation and Pulmonary Inflammation in a Model of Septic Shock and Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Rat. Int J Mol Sci. 2024;25(12).
9. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006;6(4):203-14.
10. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. J Med Entomol. 1979;15(4):307-417.
11. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. The Arboviruses. 2019:177-222.
12. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı; [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar/kkka.html
13. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. Curr Opin Virol. 2012;2(2):215-20.
14. [Available from: https://www.westgard.com.
15. Yilmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, Safran A, Irmak H, Com S, et al. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March - June 2008. Euro Surveill. 2008;13(33).

16. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Emerg Infect Dis. 2004;10(8):1379-84.
17. Leblebicioglu H, Eroglu C, Erciyas-Yavuz K, Hokelek M, Acici M, Yilmaz H. Role of migratory birds in spreading Crimean-Congo hemorrhagic fever, Turkey. Emerg Infect Dis. 2014;20(8):1331-4.
18. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. Antiviral Res. 2016;126:21-34.
19. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, Sengöz G, Ozturk R, Bakar M, et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul. BMC Infect Dis. 2007;7:54.
20. Gargili A, Midilli K, Ergonul O, Ergin S, Alp HG, Vatansever Z, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in European part of Turkey: genetic analysis of the virus strains from ticks and a seroepidemiological study in humans. Vector Borne Zoonotic Dis. 2011;11(6):747-52.
21. Gök ŞE. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2016;32 (ek sayı):13-9.
22. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. Nat Rev Microbiol. 2023;21(7):463-77.
23. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (Türkiye, 2002 - 2017) Haritalar T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı; [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-db/Dokumanlar/Istatistikler/kkka_istatistik_2002-2017.pdf.
24. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol. 2005;54(Pt 4):385-9.
25. Garrison AR, Alkhovsky Альховский Сергей Владимирович SV, Avšič-Županc T, Bente DA, Bergeron É, Burt F, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Nairoviridae. J Gen Virol. 2020;101(8):798-9.
26. Burt FJ, Spencer DC, Leman PA, Patterson B, Swanepoel R. Investigation of tick-borne viruses as pathogens of humans in South Africa and evidence of Dugbe virus infection in a patient with prolonged thrombocytopenia. Epidemiol Infect. 1996;116(3):353-61.
27. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2004;64(3):145-60.
28. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2007;30(5-6):375-89.
29. Elaldi N, Kaya S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Journal of Microbiology and Infectious Diseases. 2014;4(5):1-9.

30. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hekimlere Yönelik: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı; [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-db/Dokumanlar/Sunumlar/KKKA_Sunum_Hekimlere_Yonelik_2023.pdf.
31. Shayan S, Bokaean M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Laboratory Medicine. 2015;46(3):180-9.
32. Dinçer E, Uyar Y, Özkul AA. Crimean-Congo hemorrhagic fever infection in domestic animals in Marmara region, Western Turkey. 2014.
33. Chisholm K, Dueger E, Fahmy NT, Samaha HAT, Zayed A, Abdel-Dayem M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks from imported livestock, Egypt. Emerging infectious diseases. 2012;18(1):181.
34. Lindeborg M, Barboutis C, Ehrenborg C, Fransson T, Jaenson TG, Lindgren P-E, et al. Migratory birds, ticks, and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Emerging infectious diseases. 2012;18(12):2095.
35. Seçmeer G, Çelik İH. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2010;4:152-9.
36. Muzammil K, Rayyani S, Abbas Sahib A, Gholizadeh O, Naji Sameer H, Jwad Kazem T, et al. Recent Advances in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Detection, Treatment, and Vaccination: Overview of Current Status and Challenges. Biological Procedures Online. 2024;26(1):20.
37. Mertens M, Schmidt K, Ozkul A, Groschup MH. The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health. Antiviral Res. 2013;98(2):248-60.
38. Nasirian H. New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 2020;69:101429.
39. Tsergouli K, Karampatakis T, Haidich AB, Metallidis S, Papa A. Nosocomial infections caused by Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. Journal of Hospital Infection. 2020;105(1):43-52.
40. Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. Int J Infect Dis. 2015;33:120-2.
41. Bodur H, Akinci E, Ongürü P, Carhan A, Uyar Y, Tanrici A, et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in saliva and urine. Int J Infect Dis. 2010;14(3):e247-9.
42. Sümer B, Barkay O, Binay UD, Karakeçili F. Olası Cinsel Yolla Bulaşan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgu Sunumu. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2023;36(4).
43. Dizdar EA, Erdeve Ö, Dilmen U. Kırım Kongo kanamalı ateşinin intrauterin ve postnatal dönem etkileri. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2011;54(3).

44. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. Clinical microbiology and infection. 2010;16(6):647-50.

45. Leblebicioglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. UpToDate MA Hirsch Waltham, MA: UpToDate. 2016.

46. Erbay A, Cevik MA, Onguru P, Gözel G, Akinci E, Kubar A, et al. Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever. Scand J Infect Dis. 2008;40(2):186-8.

47. Öngörü P, Bodur H. Kırım kongo kanamalı ateşi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2013;29(3s):175-81.

48. Frank MG, Weaver G, Raabe V. Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Virology, Pathogenesis, and Pathology. Emerg Infect Dis. 2024;30(5):847-53.

49. Gholizadeh O, Jafari MM, Zoobinparan R, Yasamineh S, Tabatabaie R, Akbarzadeh S, et al. Recent advances in treatment Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: A concise overview. Microbial Pathogenesis. 2022;169:105657.

50. Aslam M, Abbas RZ, Alsayeqh A. Distribution pattern of crimean–Congo hemorrhagic fever in Asia and the Middle East. Frontiers in public health. 2023;11:1093817.

51. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioglu H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Vector Borne Zoonotic Dis. 2013;13(7):429-37.

52. Dai S, Wu Q, Wu X, Peng C, Liu J, Tang S, et al. Differential Cell Line Susceptibility to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:648077.

53. Wahid B, Altaf S, Naeem N, Ilyas N, Idrees M. Scoping Review of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Literature and Implications of Future Research. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(6):563-73.

54. Saleem M, Tanvir M, Akhtar MF, Saleem A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: etiology, diagnosis, management and potential alternative therapy. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2020;13(4):143-51.

55. Elevli M, Ozkul AA, Civilibal M, Midilli K, Gargili A, Duru NS. A newly identified Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain in Turkey. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14:e213-e6.

56. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Research. 2016;132:233-43.

57. Bente DA, Alimonti JB, Shieh WJ, Camus G, Ströher U, Zaki S, et al. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model. J Virol. 2010;84(21):11089-100.

58. Haddock E, Feldmann F, Hawman DW, Zivcec M, Hanley PW, Saturday G, et al. A cynomolgus macaque model for Crimean-Congo haemorrhagic fever. Nat Microbiol. 2018;3(5):556-62.

59. Spengler JR, Kelly Keating M, McElroy AK, Zivcec M, Coleman-McCray JD, Harmon JR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in humanized mice reveals glial cells as primary targets of neurological infection. The Journal of Infectious Diseases. 2017;216(11):1386-97.

60. Özmen Z, Parlak Z. Abdominal US findings of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Journal of Contemporary Medicine. 2020;10(2):261-5.

61. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. Antiviral Research. 2013;100(1):159-89.

62. Rodriguez SE, Hawman DW, Sorvillo TE, O'Neal TJ, Bird BH, Rodriguez LL, et al. Immunobiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2022;199:105244.

63. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. Antiviral Res. 2013;100(1):159-89.

64. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Research. 2008;78(1):125-31.

65. Ergonul O. Clinical and pathologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A global perspective: Springer; 2007. p. 207-20.

66. Arslan M, Comoglu S. Evaluation of epidemiological, clinical, laboratory and treatment characteristics of Crimen Congo hemorrhagic fever patients: Results of a 10-year analysis. Northern Clinics of Istanbul. 2024;11(3):177.

67. Nuttall PA, Labuda M. Tick-host interactions: saliva-activated transmission. Parasitology. 2004;129 Suppl:S177-89.

68. Frank MG, Weaver G, Raabe V. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Epidemiology, Clinical Manifestations, and Prevention. Emerg Infect Dis. 2024;30(5):854-63.

69. Hamidinejad MA, Ghaleh HEG, Farzanehpour M, Bolandian M, Dorostkar R. Crimean-Congo hemorrhagic fever from the immunopathogenesis, clinical, diagnostic, and therapeutic perspective: A scoping review. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2021;14(6):254-65.

70. Öztoprak B, Öztoprak İ, Engin A. Is the brain spared in Crimean-Congo haemorrhagic fever? An MR-SWI study to reveal CNS involvement. European Radiology. 2018;28(9):3893-901.

71. Garrison AR, Smith DR, Golden JW. Animal Models for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Human Disease. Viruses. 2019;11(7).

72. Gülhan B, Kanık-Yüksek S, Çetin İİ, Özkaya-Parlakay A, Tezer H. Myocarditis in a Child with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2015;15(9):565-7.

73. Gül İ, Kaya A, Güven AS, Karapınar H, Küçükdurmaz Z, Yılmaz A, et al. Cardiac findings in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Medical Science

Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2011;17(8):CR456.

74. Engin A, Yilmaz MB, Elaldi N, Erdem A, Yalta K, Tandogan I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: does it involve the heart? International journal of infectious diseases. 2009;13(3):369-73.
75. Kouhpayeh H. An Overview of Complications and Mortality of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Int J Infect. 2019;6(2):e91707.
76. Öncü S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: an overview. Virologica sinica. 2013;28:193-201.
77. Kara A. Kırım Kongo kanamalı ateşi. Türk Pediatri Arşivi. 2008;43(4).
78. Tezer H, Polat M. Diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(5):555-66.
79. Bahrıkarehmı L, Yiğit S. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Laboratuvar Tanı Yöntemlerine Genel Bakış. Black Sea Journal of Health Science. 2021;4(1):48-51.
80. Raabe VN. Diagnostic testing for Crimean-Congo hemorrhagic fever. Journal of clinical microbiology. 2020;58(4):10.1128/jcm. 01580-19.
81. Blacksell SD, Dhawan S, Kusumoto M, Le KK, Summermatter K, O'Keefe J, et al. The Biosafety Research Road Map: The Search for Evidence to Support Practices in the Laboratory—Crimean Congo Haemorrhagic Fever Virus and Lassa Virus. Applied Biosafety. 2023;28(4):216-29.
82. Frank MG, Weaver G, Raabe V. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Diagnosis, Clinical Management, and Therapeutics. Emerg Infect Dis. 2024;30(5):864-73.
83. Zeller H. Laboratory Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007. p. 233-43.
84. Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, Avšič T, Bino S, Christova I, et al. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. Euro Surveill. 2019;24(5).
85. Papa A. Diagnostic approaches for crimean-congo hemorrhagic fever virus. Expert review of molecular diagnostics. 2019;19(6):531-6.
86. Mazzola LT, Kelly-Cirino C. Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. BMJ Glob Health. 2019;4(Suppl 2):e001114.
87. Emmerich P, von Possel R, Deschermeier C, Ahmeti S, Berisha L, Halili B, et al. Comparison of diagnostic performances of ten different immunoassays detecting anti-CCHFV IgM and IgG antibodies from acute to subsided phases of Crimean-Congo hemorrhagic fever. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(3):e0009280.
88. Tasdelen Fisgin N, Doganci L, Tanyel E, Tulek N. Initial high rate of misdiagnosis in Crimean Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region of Turkey. Epidemiol Infect. 2010;138(1):139-44.

89. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. Antiviral research. 2016;126:21-34.

90. Ergonul O. Clinical and Pathologic Features of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. 2007. p. 207-20.

91. Kilinc C, Gückan R, Capraz M, Varol K, Zengin E, Mengeloglu Z, et al. Examination of the specific clinical symptoms and laboratory findings of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Journal of Vector Borne Diseases. 2016;53(2):162-7.

92. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. Médecine et Maladies Infectieuses. 2019;49(8):574-85.

93. Dai S, Deng F, Wang H, Ning Y. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. Viruses. 2021;13(7).

94. Kouhpayeh H. A Systematic Review of Treatment Strategies Including Future Novel Therapies in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Int J Infect. 2021;8(2):e113427.

95. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksal I, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12(9):805-11.

96. Ergönül Ö. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Tedavisi ve Ribavirin Kullanımı. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2016;29(1).

97. Meço BC, Memikoğlu O, İlhan O, Ayyıldız E, Gunt C, Ünal N, et al. Double filtration plasmapheresis for a case of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Transfusion and Apheresis Science. 2013;48(3):331-4.

98. Kurnaz F, Metan G, Coskun R, Kaynar L, Eser B, Doğanay M. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever successfully treated with therapeutic plasma exchange and ribavirin. Tropical Doctor. 2011;41(3):181-2.

99. Beştepe Dursun Z, Korkmaz S, Türe Z, Kaynar L, Dursun A, Çelik İ. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Journal of Clinical Apheresis. 2021;36(3):390-7.

100. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök şE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(9):1270-4.

101. Erduran E, Bahadir A, Palanci N, Gedik Y. The Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever With High-dose Methylprednisolone, Intravenous Immunoglobulin, and Fresh Frozen Plasma. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2013;35(1):e19-e24.

102. Salehi H, Salehi M, Adibi N, Salehi M. Comparative study between Ribavirin and Ribavirin plus Intravenous Immunoglobulin against Crimean Congo hemorrhagic fever. J Res Med Sci. 2013;18(6):497-500.

103. Kubar A, Haciomeroglu M, Ozkul A, Bagriacik U, Akinci E, Sener K, et al. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. Jpn J Infect Dis. 2011;64(5):439-43.

104. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013;100(2):446-54.

105. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. Rev Med Virol. 2006;16(1):37-48.

106. Ascioglu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan KA. Ribavirin for patients with Crimean–Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66(6):1215-22.

107. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, Kara İ A, Pshenichnaya N, Abuova G, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. Emerg Infect Dis. 2018;24(9):1642-8.

108. Sarmadi S, Ghalyanchilangeroudi A, Najafi H. Vaccine approaches and treatment aspects against Crimean Congo hemorrhagic fever. Virusdisease. 2024;35(2):377-83.

109. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1989;41(5):581-5.

110. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. Klimik Derg. 2004;17(2):62-4.

111. Kouhpayeh H. A systematic review of treatment strategies including future novel therapies in Crimean-Congo hemorrhagic fever. International Journal of Infection. 2021;8(2).

112. Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, Williamson B, Hanley PW, Rosenke K, et al. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. Antiviral research. 2018;157:18-26.

113. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. PLoS neglected tropical diseases. 2014;8(5):e2804.

114. Welch SR, Scholte FE, Flint M, Chatterjee P, Nichol ST, Bergeron É, et al. Identification of 2′-deoxy-2′-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus. Antiviral research. 2017;147:91-9.

115. Scholte FEM, Zivcec M, Dzimianski JV, Deaton MK, Spengler JR, Welch SR, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Suppresses Innate Immune

Responses via a Ubiquitin and ISG15 Specific Protease. Cell Rep. 2017;20(10):2396-407.

116. Tampere M, Pettke A, Salata C, Wallner O, Koolmeister T, Cazares-Körner A, et al. Novel Broad-Spectrum Antiviral Inhibitors Targeting Host Factors Essential for Replication of Pathogenic RNA Viruses. Viruses. 2020;12(12).

117. Ferraris O, Moroso M, Pernet O, Emonet S, Ferrier Rembert A, Paranhos-Baccalà G, et al. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules. Antiviral Res. 2015;118:75-81.

118. Földes F, Madai M, Papp H, Kemenesi G, Zana B, Geiger L, et al. Small Interfering RNAs Are Highly Effective Inhibitors of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Replication In Vitro. Molecules. 2020;25(23).

119. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The Clinical Pathology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Reviews of Infectious Diseases. 1989;11(Supplement_4):S794-S800.

120. Rathore SS, Manju AH, Wen Q, Sondhi M, Pydi R, Haddad I, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021;75(11):e14775.

121. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. Clin Microbiol Infect. 2006;12(6):551-4.

122. Osquee HO, Taghizadeh S, Haghdoost M, Pourjafar H, Ansari F. New Insight for the Prognosis of CCHF: Clinical, Laboratory and Sonography Findings. Curr Med Imaging. 2020;16(9):1125-30.

123. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. Med Mal Infect. 2019;49(8):574-85.

124. Bilek HC, Deveci A. Evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting the prognosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. Trop Doct. 2021;51(2):155-7.

125. Çetin S, Şahin AM. Can we predict bleeding at admission in Crimean-Congo hemorrhagic fever? Journal of Infection and Chemotherapy. 2024.

126. Kazancioğlu S, Akinci E, Baştuğ A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, et al. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? Turk J Med Sci. 2016;46(2):328-34.

127. Hasanoglu I, Guner R, Carhan A, Kocak Tufan Z, Yagci-Caglayik D, Guven T, et al. Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load. J Clin Virol. 2016;75:42-6.

128. Karaşahin Ö, İnan Sarıkaya R. [The Role of Blood Urea Nitrogen and C-Reactive Protein and Their Ratios to Albumin in Predicting Mortality in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever]. Mikrobiyol Bul. 2023;57(3):419-31.

129. Doğan K, Bolat S, Öksüz C, Büyüktuna SA. Leukotriene metabolism and proiflammatory cytokines in Crimean Congo hemorrhagic fever. Journal of Medical Virology. 2023;95(1):e28199.

130. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. Int J Infect Dis. 2008;12(4):374-9.

131. ŞAŞMAZ CT, AKTAŞ H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Epidemiyolojisi, Kontrolü ve Önlenmesi. Turkiye Klinikleri Public Health-Special Topic. 2015;1(3):20-8.

132. Ser Ö, Çetin H. Kırım Kongo kanamali ateşi'nin güncel durumu. TAF Prev Med Bull. 2016;15(1):58-68.

133. Jahromi MK. Crimean-Congo hemorrhagic fever-treatment and preventive strategies. International Journal of Infection. 2014;1(2).

134. Sarmadi S, Ghalyanchilangeroudi A, Najafi H. Vaccine approaches and treatment aspects against Crimean Congo hemorrhagic fever. VirusDisease. 2024:1-7.

135. Frank MG, Weaver G, Raabe V, Research ECsSP. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians—Diagnosis, Clinical Management, and Therapeutics. Emerging Infectious Diseases. 2024;30(5):864.

136. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;53:25-32.

137. Liu H, Yang Z, Lu W, Chen Z, Chen L, Han S, et al. Chemokines and chemokine receptors: A new strategy for breast cancer therapy. Cancer Med. 2020;9(11):3786-99.

138. Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. Immunity. 2012;36(5):705-16.

139. Liu Z-Y, Sun M-X, Hua M-Q, Zhang H-X, Mu G-Y, Zhou S, et al. New perspectives on the induction and acceleration of immune-associated thrombosis by PF4 and VWF. Frontiers in Immunology. 2023;14:1098665.

140. Zaldivar MM, Pauels K, von Hundelshausen P, Berres ML, Schmitz P, Bornemann J, et al. CXC chemokine ligand 4 (Cxcl4) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. Hepatology. 2010;51(4):1345-53.

141. Zhang W, Wang H, Sun M, Deng X, Wu X, Ma Y, et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target. Cancer Communications. 2020;40(2-3):69-80.

142. Chen C, Lin L-Y, Chen J-W, Chang T-T. CXCL5 suppression recovers neovascularization and accelerates wound healing in diabetes mellitus. Cardiovascular Diabetology. 2023;22(1):172.

143. Guo L, Li N, Yang Z, Li H, Zheng H, Yang J, et al. Role of CXCL5 in regulating chemotaxis of innate and adaptive leukocytes in infected lungs upon pulmonary influenza infection. Frontiers in immunology. 2021;12:785457.

144. Elemam NM, Talaat IM, Maghazachi AA. CXCL10 chemokine: a critical player in RNA and DNA viral infections. Viruses. 2022;14(11):2445.

145. Kesmez Can F, Özkurt Z, Öztürk N, Sezen S. Effect of IL-6, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL 10 levels on the severity in COVID 19 infection. International Journal of Clinical Practice. 2021;75(12):e14970.

146. Zhang N, Zhao Y-D, Wang X-M. CXCL10 an important chemokine associated with cytokine storm in COVID-19 infected patients. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2020;24(13).

147. Mangat R, Louie T. Viral Hemorrhagic Fevers. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

148. Öngörü P, Bodur H. Kırım Kongo kanamalı ateşi. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi. 2012;29(3s):175-81.

149. Fırat M, Hashemı MH, Dawod MAA. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA): Genel Bakış. Karatekin University Journal of Science. 2023;2(1):33-42.

150. Tartar AS, Balın ŞÖ, Akbulut A, Demirdağ K. Türkiye'nin doğusunda Kırım Kongo kanamalı ateşi: epidemiyolojik ve klinik değerlendirme. Turkish Journal of Parasitology. 2019.

151. Alkan-Çeviker S, Günal Ö, Kılıç SS. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgularının Retrospektif Analizi. Klimik Dergisi. 2019;32(3):275-80.

152. Mistanoğlu Özatağ D, Korkmaz P. Kütahya'daki 2009-2020 yılları arasında görülen kırım-kongo kanamalı ateşi olgularının değerlendirilmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2025;82(2):249-56.

153. Sağmak Tartar A, Özer Balin Ş, Akbulut A, Demirdağ K. Türkiye'nin doğusunda Kırım Kongo kanamalı ateşi: epidemiyolojik ve klinik değerlendirme. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2019;43(1):26-9.

154. Öztürk DB. Türkiye'den bildirilen nozokomiyal Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2019;11(3):322-5.

155. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. The Lancet infectious diseases. 2006;6(4):203-14.

156. Kandis H, Katirci Y, Baltaci D, Saritas A, Kara IH, Geyik MF. Investigation of clinical and laboratory findings of 26 cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Biomedical Research. 2012;23(4):589-95.

157. Shayan S, Bokaean M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Lab Med. 2015;46(3):180-9.

158. Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, Aslaner H, But A, Akinci E, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Prognostic factors and the association of leukocyte counts with mortality. Japanese journal of infectious diseases. 2016;69(1):51-5.

159. Duru F, Fişgin T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Turkish Journal of Hematology. 2009;26(4).

160. Munir F, Shakoor A, Sindhu ZUD, Aleem MT. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Immunopathogenesis and recent advances in the development of vaccines. Microb Pathog. 2023;177:106054.

161. Basler CF, editor Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever. Seminars in immunopathology; 2017: Springer.

162. Papa A, Tsergouli K, Çağlayık DY, Bino S, Como N, Uyar Y, et al. Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Med Virol. 2016;88(1):21-7.

163. Oygar PD, Gürlevik SL, Sağ E, İlbay S, Aksu T, Demir OO, et al. Changing Disease Course of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Children, Turkey. Emerg Infect Dis. 2023;29(2):268-77.

164. Arasli M, Ozsurekci Y, Elaldi N, McAuley AJ, Oncel EK, Tekin IO, et al. Elevated chemokine levels during adult but not pediatric Crimean–Congo hemorrhagic fever. Journal of Clinical Virology. 2015;66:76-82.

165. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine & growth factor reviews. 2020;53:25-32.

166. Singh A, Bisht P, Bhattacharya S, Guchhait P. Role of platelet cytokines in dengue virus infection. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2020;10:561366.

167. Mustafa Z, Manzoor Khan H, Ghazanfar Ali S, Sami H, Almatroudi A, Alam Khan M, et al. Distinct inflammatory markers in primary and secondary dengue infection: can cytokines CXCL5, CXCL9, and CCL17 act as surrogate markers? Pathogens and Global Health. 2024;118(5):408-17.

168. Khaiboullina SF, Levis S, Morzunov SP, Martynova EV, Anokhin VA, Gusev OA, et al. Serum cytokine profiles differentiating hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. Frontiers in immunology. 2017;8:567.

169. Papa A, Yagci Caglayık D, Christova I, Tsergouli K, Korukluoglu G, Uyar Y. Crimean-Congo hemorrhagic fever: CXCL10 correlates with the viral load. Journal of Medical Virology. 2015;87(6):899-903.

170. Zaldivar MM, Pauels K, von Hundelshausen P, Berres ML, Schmitz P, Bornemann J, et al. CXC chemokine ligand 4 (Cxcl4) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. Hepatology. 2010;51(4):1345-53.

171. Zapata JC, Cox D, Salvato MS. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. PLoS neglected tropical diseases. 2014;8(6):e2858.

172. Rathore SS, Manju AH, Wen Q, Sondhi M, Pydi R, Haddad I, et al. Crimean-congo haemorrhagic fever-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Clinical Practice. 2021;75(11):e14775.