T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ERZURUM'UN ENDEMİK İLÇELERİNDE KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ SEROPREVALANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

DR. NAGİHAN BÜLBÜL ÇOLAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK

ERZURUM – 2020

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ERZURUM'UN ENDEMİK İLÇELERİNDE KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ SEROPREVALANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nagihan BÜLBÜL ÇOLAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK

Bu tez 6841 protokol no'lu proje olarak Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ERZURUM – 2020

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ.....iii

ŞEKİLLER DİZİNİ v

GRAFİKLER DİZİNİ vi

KISALTMALAR DİZİNİ vii

TEŞEKKÜR ix

ÖZET x

ABSTRACT xii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi 2

2.1.1. Tanım 2

2.1.2. Tarihçe.....2

2.1.3. Epidemiyoloji.....3

2.1.4. Etken……...8

2.1.5. Bulaşma……...9

2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri……..11

2.1.7. Patogenez……..13

2.1.8. Tanı……...14

2.1.9. Ayırıcı Tanı……...16

2.1.10. Tedavi……..17

2.1.11. Kötü Prognoz Kriterleri……..20

2.1.12. Korunma ve Kontrol……...20

3. GEREÇ ve YÖNTEM……...22

3.1. Çalışmanın Şekli……..22

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi……..22

3.3. Çalışmaya Katılanların Bilgilendirilmesi ve Onamı……22

3.4. Örneklerin Toplanması……22

3.5. Çalışma Yöntemi……..23

3.5.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virus IgG ELISA Kiti……...23

3.6. İstatistiksel Yöntem…….…….25

4. BULGULAR……..26

4.1. Tanımlayıcı Özellikler…….26

4.2. Serolojik Bulgular……...….30

5. TARTIŞMA……...……41

6. SONUÇLAR……..53

KAYNAKLAR……..55

EKLER…….……..66

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU……66

EK-2. KKKA RİSK FAKTÖRLERİ ANKETİ……..68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1945 Yılı İtibariyle Bildirilen KKKA Olguları……..……..5

Tablo 2. KKKA Vakalarının Meslek Gruplarına Göre Dağılımı(2013-2016)…….9

Tablo 3. Türkiye'den Bildirilen KKKA Olgularında Belirti ve Bulgular……..14

Tablo 4. KKKA'da Ayırıcı Tanı……...…….18

Tablo 5. 2018 - 2019 Yıllarında Erzurum'da Görülen KKKA Olgularının İlçelere Göre Dağılımı…….……24

Tablo 6. Katılımcıların Yaş Gruplarına Göre Cinsiyetlerinin Dağılımı (Erzurum, 2019) ……..…….……..…29

Tablo 7. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı (Erzurum, 2019)…….……..30

Tablo 8. Katılımcıların Hayvan ve Hayvan Ürünlerine Temas Durumlarına Göre Dağılımı (Erzurum, 2019)…….……..31

Tablo 9. Katılımcıların Kene ile Temas Durumlarına Göre Dağılımı (Erzurum, 2019)…….……...……32

Tablo 10. Katılımcıların Tespit Edilen KKKA Seroprevalansı (Erzurum, 2019)……...33

Tablo 11. Cinsiyetlere Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)…….…….37

Tablo 12. Yaş Gruplarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)……..37

Tablo 13. Öğrenim Durumlarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)……..38

Tablo 14. Yaşanılan İlçe ve Çevrelere Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)……..…39

Tablo 15. Meslek Gruplarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)……..40

Tablo 16. Hayvan ve Hayvansal Ürünlere Temasa Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)…….41

Tablo 17. Kene İle Temas Durumlarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019) ……....…42

Tablo 18. Pikniğe Gitme Durumuna Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)……..43

Tablo 19. Çevrede KKKA Geçiren Kişi Varlığına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)…….……..……...43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KKKA'nın Dünya'da Coğrafi Dağılımı……..6

Şekil 2. KKKA İnsidans Haritası (Türkiye, 2017)……...……7

Şekil 3. İnsidans Hızı (100.000'de) Türkiye Ortalamasının Üzerinde Olan 24 İlin İnsidans Hızı ve Vaka Sayıları 2016……...……..8

Şekil 4. KKKA Vakalarının Aylara Dağılımı (2009-2016)…..……8

Şekil 5. KKKA Vakalarının Cinsiyete Göre Yüzde Dağılımı (2014-2016)……..…9

Şekil 6. KKKAV'nin Şematik Yapısı…….10

Şekil 7. Hyalomma Marginatum Marginatum'un Yaşam Döngüsü……...11

Şekil 8. Kırım Kongo Kanamalı Ateşini Klinik Seyri……....13

Şekil 9. KKKA'nın Dünya Genelindeki Dağılımı……..44

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Cinsiyetlere Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)……..….33

Grafik 2. Yaş Gruplarına Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erurum, 2019)……...…….....34

Grafik 3. Eğitim Durumlarına Göre KKKA Seroprelanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)……..…….34

Grafik 4. Yaşanılan İlçelere Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)…….……..…35

Grafik 5. Yaşanılan Çevreye Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)……...…35

Grafik 6. Meslek Gruplarına Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)…….……..36

Grafik 7. Bazı Riskli Davranışların KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)…….…….…….36

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT : Alanin Aminotransferaz

APTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

AST : Aspartat Aminotransferaz

BSL-4 : Biyogüvenlik-4

C5a : Kompleman Faktör 5a

CK : Kreatinin Fosfokinaz

DİK : Dissemine İntravasküler Koagulasyon

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ES : Eritrosit Süspansiyonu

HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom

IFA : Indirekt Fluorescent Antibody

IgM : İmmunglobulın M

IgG : İmmunglobulin G

IL : İnterlökin

INR : İnternational Normalization Ratio

ITP : İdiyopatik Trombositopenik Purpura

IV : İntravenöz

KKKA : Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

KKKAV : Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusu

LDH : Laktat Dehidrogenaz

NO : Nitrik Oksit

NP : Nükleokapsit Proteini

OD : Optik Dansite

PAI : Plazminojen Aktivatör-İnhibitör

PT : Protrombin Zamanı

RNA : Ribonükleik Asit

RT-PCR : Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

TDP : Taze Donmuş Plasma

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TS : Tronbosit Süspansiyonu

TTP : Trombositik Trombositopenik Purpura

TUİK : Türkiye İstatistik Kurumu

VKA : Viral Kanamalı Ateş

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başında bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Neşe Demirtürk'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hava Tünay'a, eğitimimin geri kalan döneminde bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda yer alan, hoşgörü ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Mehmet Parlak'a ve danışman hocam Prof. Dr. Ayşe Albayrak'a; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Zülal Özkurt, Prof. Dr. Kemalettin Özden, Doç. Dr. Emine Parlak ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma Kesmez Can ve Dr. Öğr. Üyesi Handan Alay'a; rotasyonum sırasında eğitimime katkıları dolayısıyla değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamın laboratuvar aşamasında bana yol gösteren Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Muhammet Hamidullah Uyanık'a ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hep hissettiğim sevgili aileme, hayatımda hep iyikim olan sevgili eşime ve varlığı ile bana can veren biricik oğlum Yağız'a sonsuz teşekkürler…

Dr.Nagihan Bülbül Çolak

2020

ÖZET

Erzurum'un Endemik İlçelerinde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Seroprevalansı ve Risk Faktörleri İle İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada öncelikle Erzurum'un endemik ilçelerinde yaşayan kişilerde KKKA seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde KKKA için riskli davranış modelleri arasında piknik yapmak, hayvanlarla sık temas etmek, kenelerin bulunduğu tarla, bağ-bahçe gibi alanlarda çalışmak ve/veya ikamet etmek ve kenelerle temas etmek yer almaktadır. Çalışmamızın ikinci amacı da bu risk faktörlerinin seropozitivite oranlarıyla ilişkisinin araştırılması ve söz konusu risk faktörlerine yönelik farkındalık oluşturulmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel nitelikli bu çalışma Erzurum'un KKKA için en yüksek endemisiteye sahip 4 ilçesinde yaşayan, herhangi bir şikayeti olmayan yaşı 18-80 arasında olan ve basit seçkisiz örnekleme yöntemiyle seçilen kişiler dahil edilerek ve prospektif olarak yapıldı. Statcalc programıyla % 95 güven aralığında %3 hata payı ile populasyon büyüklüğü 44280 ve seropozitivite %12 alındığında ulaşılan örneklem büyüklüğü 446 olarak hesaplandı. Çalışmamıza 500 kişi dahil edildi. Kişilerden alınan serum örnekleri -80 °C'de saklandı. Serum örneklerinde AÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında Sandviç ELISA yöntemi kullanılarak KKKA Virüs IgG tipinde antikorlar araştırıldı. Veriler SPSS paket programına kaydedildi. Risk faktörlerine göre KKKA serolojilerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare ($\chi 2$) testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda KKKA seropozitifliği %13,6 olarak bulundu. Seropozitif olgular öğrenim durumlarına göre irdelendiğinde eğitim seviyesi azaldıkça seropozitiflik oranın arttığı görüldü. Kırsal bölgede yaşayanlardaki seropozitiflik anlamlı düzeyde yüksekti. Meslek grupları arasında anlamlı bir farklılık mevcut olup en yüksek oran çoban-çiftçi grubundaydı. Olgular temas riski olarak değerlendirildiğinde hayvancılıkla uğraş, hayvan doğurtma, kaynatılmamış süt içme, hayvanlardan kene çıkartma, çevrede KKKA geçiren kişi varlığı risk faktörü

olarak tespit edildi. Olguların yaş gruplarına, cinsiyetlerine ve yaşadıkları ilçelere göre seropozitflik oranlarında anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç: Erzurum yüksek endemisite bölgelerinden olmasına rağmen ilimizin dahil edildiği çalışmalar sınırlı sayıda olup bu çalışmalarda ulaşılan kişi sayısındaki yetersizlik dikkat çekmektedir. İlimizde özellikle endemik ilçeleri kapsayan örneklem büyüklüğünün bu çapta olduğu bir seropozitivite çalışması yoktur. Çalışmamızın bu anlamda yapılacak çalışmalara öncülük edeceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Erzurum, seroprevelans

ABSTRACT

The Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Endemic Districts of Erzurum and Its Relationship with Risk Factors

Purpose: In the present study, our primary purpose was to identify the seroprevalence of CCHF in individuals living in the endemic districts of Erzurum. Today, risky behavior models regarding CCHF include having a picnic, frequent contact with animals working and/or residing in areas such as arable fields and vineyards where ticks are found, and contact with ticks. Our secondary purpose was to investigate the relationship of these risk factors to seropositivity rates and to attract interest on these risk factors.

Material and Methods: This cross-sectional study was carried out prospectively, by including the people who lived in 4 districts of Erzurum with the highest endemicity for CCHF, who were between 18-80 years of age without any complaints and were selected by simple random sampling method. Using the StatCalc program, it was found that the population size was 42,280 at a confidence interval of 95% and with a 3% error margin and that the sample size was 446 when the seropositivity was taken as 12%. In our study, 500 people were included. Serum samples taken from these individuals were stored at -80 ° C. In serum samples, antibodies for CCHF Virus IgG type were investigated using the Sandwich ELISA method in the Microbiology Laboratory of Atatürk University Research Hospital. Data were recorded in the SPSS package program. Chi-Square ($\chi 2$) test was used to compare serologies on CCHF according to risk factors. In statistical analyses, p values less than 0.05 were considered significant.

Results: In our study, CCHF seropositivity was found to be 13.6%. When the seropositive cases were analyzed according to their education level, it was observed that the seropositivity rate increases as the education level decreased. Seropositivity in individuals living in rural areas was significantly high. While there was a significant difference between occupational groups, the highest rate was in the shepherd-farmer group. When we analyzed the cases in terms of the risk of contact, we concluded that there were several risk factors such as engaging in animal

husbandry, delivering animals, drinking non-boiled milk, removing ticks from animals, and the presence of individuals with a CCHF history. There was no significant difference in the seropositivity of cases according to the age group, gender, and the district they lived in.

Conclusion: Although Erzurum is one of the high endemicity areas, the studies in which our province is included are limited, and the fact the number included in these studies is low is remarkable. There has not been a seropositivity study in which the sample size encompasses endemic districts in our province to this extent. We hold the belief that our study will lead other studies to be conducted on the subject-matter.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Erzurum, Seroprevalence

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) dünya üzerinde 1944 yılından bu yana bilinen ve birçok insanı etkileyerek fatal seyredebilen bir hastalıktır. Kene ile bulaşan hastalıklardan coğrafi dağılımı en yaygın olanıdır. Ülkemizde KKKA virüsüne ait serolojik kanıtlar 1970'lerden beri yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Ancak ilk vaka Tokat ilinden bildirilmiştir. 2003 yılında Tokat ve çevre illerde benzer olguların saptanması üzerine Sağlık Bakanlığı tarafından hastalık tanımlanmış ve 2003 yılı Aralık ayından itibaren C Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar arasına dahil edilmiştir. Son zamanlarda ülkemizin hemen hemen her yerinden yapılan vaka bildirimleri de hastalığın ne kadar geniş bir alanda görüldüğünü göstermektedir.

KKKA hastalığı bazı popülasyonlarda daha fazla görülmektedir. Ülkemizde KKKA hastalığına, tarım ve hayvancılıkla uğraşan meslek gruplarındaki kişilerde daha fazla rastlanılmaktadır. Endemik bölgede yaşayan insanlardan özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar, kasaplar, çobanlar, mezbaha çalışanları, veteriner hekimler, deri fabrikalarında çalışanlar, orman işçileri, avcılar, askerler, piknik, kamp ile doğa yürüyüşü yapan kişiler ve enfekte hastalarla ya da hastalara ait örneklerle teması bulunan sağlık çalışanları ve hasta yakınları hastalığa karşı risk altındadır.

Etkin bir aşısı ve tedavisi bulunmayan hastalıkla ilgili bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğu hastalık tanısı konulan kişiler üzerinde yapılmış ve bu çalışmalarda patogenez yoluyla tedaviye ışık tutulması temel hedef olmuştur.

KKKA hastalığı ile yurt içi ve yurt dışı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların içinde seroprevalans çalışmaları önemli yer tutmaktadır. KKKA'nın endemik görüldüğü illerden olan Erzurum ilindeki çalışmalar ülke geneliyle kıyaslandığında az sayıdadır. Günümüze kadar yapılan çalışmaların içeriklerine bakıldığında ya sayıca az kişinin ya da sadece risk faktörlerine sahip kişilerin dahil edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda; Erzurum'un endemik ilçelerindeki genel popülasyona ulaşıp bu popülasyondaki seropozitiveyi saptamak amaçlanmıştır. Bu amaçla 18-80 yaş aralığında olan 500 kişi çalışmaya dahil edildi. Dikkat çekmek istediğimiz risk faktörlerine yönelik yaptığımız anket sonuçları değerlendirilerek seropozitiflikle ilişkisi saptanmış ve bu risk faktörlerine vurgu yapılmıştır.

Çalışmamız ilimizde yapılan seroprevalans çalışmaları arasında ulaşılan kişi sayısıyla öne çıkmaktadır. Etkin bir tedavisi olmayan KKKA'nın önlenmesi öncelikli hedeftir. Seropozitif kişilerde anlamlı olarak bulunan ve önemi ortaya çıkan risk faktörleriyle mücadelenin; KKKA hastalığını önlemede yol gösterici olacağı inancındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım- Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Viral kanamalı ateşler (VKA); sivrisinek, kene gibi çeşitli vektörler aracılığıyla ve daha nadir olarak hayvanların kan ve vücut sıvılarına temas ile bulaşabilen akut, ateş yüksekliği ve kanamalarla seyreden sistemik tutulumlu enfeksiyonlardır (1, 2).

Hastalığın etkeni olan virüs 90–120 nm çapında, segmentli, tek sarmallı ve zarflı (5-7 nm) bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olup Bunyaviridae ailesi içindeki Nairovirus cinsine aittir. Bu virüsler dış ortamlara dayanıksızdırlar ve ultraviyole ışınlarına maruziyetle çabucak inaktive olurlar (3, 4).

Hastalığın günümüzde Türkiye dışında Pakistan, Yunanistan, İran, Karadeniz'in kuzeyine ek olarak Balkan ve Arabistan yarımadası, Ortadoğu ve Çin'in kuzey batı bölgelerinde epidemilere yol açtığı bilinmektedir (4).

Ülkemizde ilk saptanan kene kaynaklı VKA, KKKA'dir (5). Tıbben önemli olan viral etkenler arasında coğrafi olarak en geniş dağılıma sahiptir (6). İnsanlar bu virüsü kenelerin tutunması dışında hastalığın erken döneminde olan hasta ya da viremik hayvanların kanına veya dokusuna temas ile alırlar (7).

Kendini grip benzeri semptomlarla gösteren hastalık ağırlık derecesine göre vücudun çeşitli kısımlarında kanamalar ve organ disfonksiyonlarına neden olabilmektedir. Günümüzdeki gelişmiş yoğun bakım şartlarına rağmen KKKA'da mortalite yüksektir (8).

2.1.2. Tarihçe

Şimdilerde KKKA olarak bildiğimiz hastalığın ilk ortaya çıkışının on ikinci yüzyılda Orta Asya' da günümüz Tacikistan sınırları içinde olduğundan şüphelenilmektedir (3). O dönemde hastalığı tespit eden hekimler bulaş kaynağının kene ve bit olduğu, hastaların balgam ve idrar gibi vücut sıvılarında kan görüldüğünü ve karın, diş eti ve rektum gibi bölgelerde kanamaların varlığından bahsetmişlerdir. Bu bulgular KKKA virüsünün yüzyıllardır var olduğuna işarettir (7). KKKA'ya

şimdiki tanımlayamaya gelene kadar ‘Khungribta’ (kan-alımı), ‘Khunymuny’ (burun kanaması) ve ‘Karahalak’ (kara ölüm) gibi isimler verilmiştir (9).

Bilimsel anlamda ise KKKA ilk kez 1944 yaz ayında Batı Kırım yamaçlarına Nazi işgalinden yeni kurtulan halka yardım amaçlı giden Sovyet askerlerinde görülmüş ve hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi adı verilmiştir. Virüs 1967 yılında hasta kişilerin vücut sıvılarından alınan örneklerin farelere intraserebral olarak inokule edilmesi sonucu izole edilmiştir (3, 6). Zaire’de (şimdiki Demokratik Kongo Cumhuriyeti) 1956 tarihinde ateşli bir hastadan ayrıştırılan ve Kongo virüsü ismi verilen etkenin, 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi virüsü ile aynı olduğunun anlaşılmasıyla, hastalık o zamandan bu yana Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olarak bilinmektedir (1, 3, 10, 11).

Ülkemizde ilk defa 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında gribal bir enfeksiyon gibi başlayıp kanama ve ateşin eşlik ettiği, öncesinde kene teması öyküsünün bulunduğu bir salgın meydana gelmiştir. O dönemde adı konamayan hastalığın 2003 yılında KKKA hastalığı olduğu tespit edilmiştir (4). Bu salgın Tokat ili başta olmak üzere Sivas ve Amasya illerinde etkili olup 50’ye yakın vaka bildirimi yapılmış, vakaların 6’sı kaybedilmiştir. Benzer hastalık semptomlarına sahip vakaların 2003 yılında Karadeniz Bölgesi’nin güneyi ile İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri’nin kuzeyini içine alan yerlerde de bildirilmesi üzerine hasta serumları Fransa'daki Pasteur Enstitüsü'nün Arbovirüs ve Viral Kanamalı Ateşler Ulusal Referans Laboratuvarına gönderilmiş ve test sonuçlarında hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır (1). Ülkemizde 2018 yılına kadar yaklaşık olarak bildirilen 10000 olgudan 500’ü ölümle sonuçlanmıştır (12, 13).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya’da görülen viral kanamalı ateşler içinde en yaygını KKKA’dır ve 30’dan fazla sayıda ülkede görülür (2). Zamanla olguların görüldüğü coğrafyalar değişiklik göstermektedir (14). Bin dokuz yüz altmış beş yılında Çin’de yüksek mortalite oranına sahip bir salgın bildirilmiş lakin yeterli bilgi aktarılmamıştır. Bin dokuz yüz yetmiş ve öncesinde ise çoğunlukla Soyvetler Birliği’nden (Astrahan, Özbekistan, Kırım, Tacikistan, Rostov, Kazakistan) olmak üzere Zaire (Congo), Bulgaristan ve Uganda’dan bildirimler yapılmıştır. Moritanya, Tanzanya, Senegal,

Kongo ve Güney Afrika Cumhuriyeti'nden ayrıntılı çalışmaların ve vaka bildirimlerinin yapıldığı 1970-2000 yılları arasında Birleşik Arap Emirlikleri, Pakistan, Irak, Umman Sultanlığı, Çin ve Suudi Arabistan'dan da çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Tablo 1) (15). Ülkemizin de içinde olduğu 2000 yılı verilerine göre Yunanistan, Arnavutluk, İran, Yugoslavya, Kenya, Senegal, Pakistan, Moritanya ve Bulgaristan gibi ülkelerde de yeni salgınlardan bahsedilmiştir (Şekil 1) (16).

Tablo 1. 1945 Yılından İtibaren Bildirilen KKKA Olguları (17)

Coğrafi Bölge	**Yıllar**	**Olgu Sayıları**	**Olgu Ölüm Oranı (%)**	**Meslekler**
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45	200	10	Askerler
Astrahan	1953-63	104	17	Tarım çalışanları
Rostov	1963-69	323	15	Tarım çalışanları
Bulgaristan	1953-74	1105	17	Tarım çalışanları, sağlık çalışanı
Bulgaristan	1975-96	279	11	Tarım çalışanları
Bulgaristan	1997-03	138	21	Tarım çalışanları
Arnavutluk	2001	7	0	Tarım çalışanları, sağlık çalışanı
Kosova	2001	18	33	Tarım çalışanları
Türkiye	2002-06	1100	5	Tarım çalışanları
Asya				
Çin	1965-94	260	21	Tarım çalışanları
Çin	1997	26	24	Tarım çalışanları
Kazakistan	1948-68	75	50	Tarım çalışanları
Tacikistan	1943-70	97	23	Tarım ve laboratuvar çalışanları
Pakistan	1976	14	29	Çoban, sağlık çalışanı
Pakistan	1994	3	bilinmiyor	Sağlık çalışanı
Pakistan	2000	9	55	Tarım çalışanları, sağlık çalışanı
Orta Doğu				
Birleşik Arap Emirlikleri	1979	6	50	Sağlık çalışanı
	1994-1995	11	73	Tarım çalışanları

Irak	1979-80	55	64	Tarım çalışanları
Suudi Arabistan	1990	7		Tarım çalışanları
Umman Emirliği	1995-96	4	bilinmiyor	Tarım çalışanları
İran	2003	81	18	Tarım çalışanları
Afrika				
Zaire (Kongo)	1956	2	0	Hekim
Uganda	1958-77	12	8	Laboratuvar çalışanları
Moritanya	1983	1	0	Deve sahibi
Moritanya	2004	38	29	Tarım çalışanları, sağlık çalışanı
Burkina Faso	1983	1	0	Bilinmiyor
Güney Afrika Cumhuriyeti	1981-86	32	31	Çiftiler, sağlık çalışanı
Tanzanya	1986	1	0	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986	1	0	Bilinmiyor
Kenya	2000	1	100	Tarım çalışanları

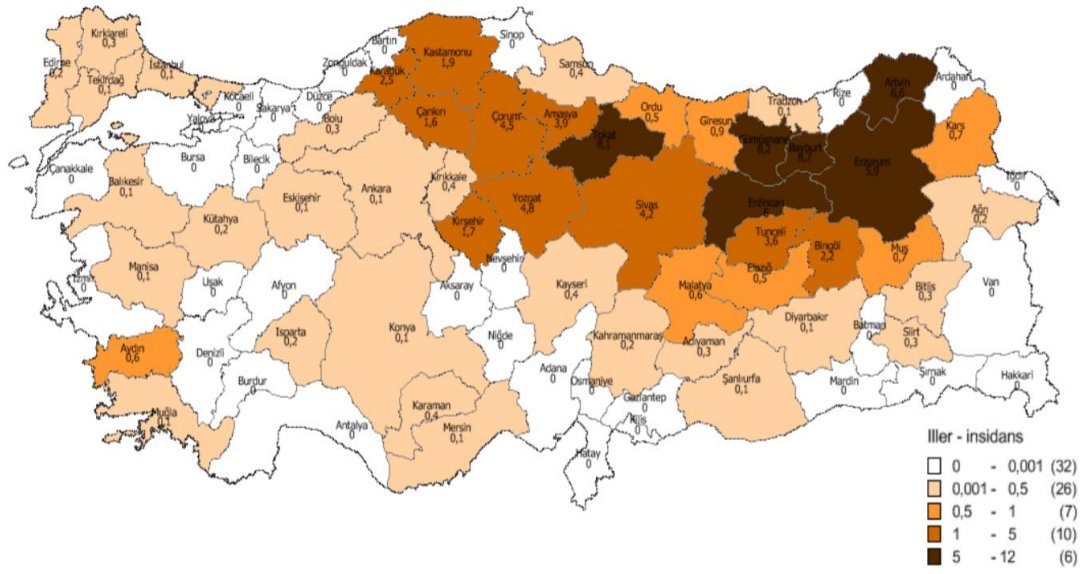
KKKA ülkelerde belirli aylarda daha çok görülmektedir. Buna örnek olarak Kırım bölgesinde nisan-eylül ayları, İran'da ağustos-eylül ayları, Pakistan'da, mart-mayıs ayları verilebilir. Fakat ocak, şubat, kasım, aralık aylarında da olgu bildirimleri yapılmıştır (4).



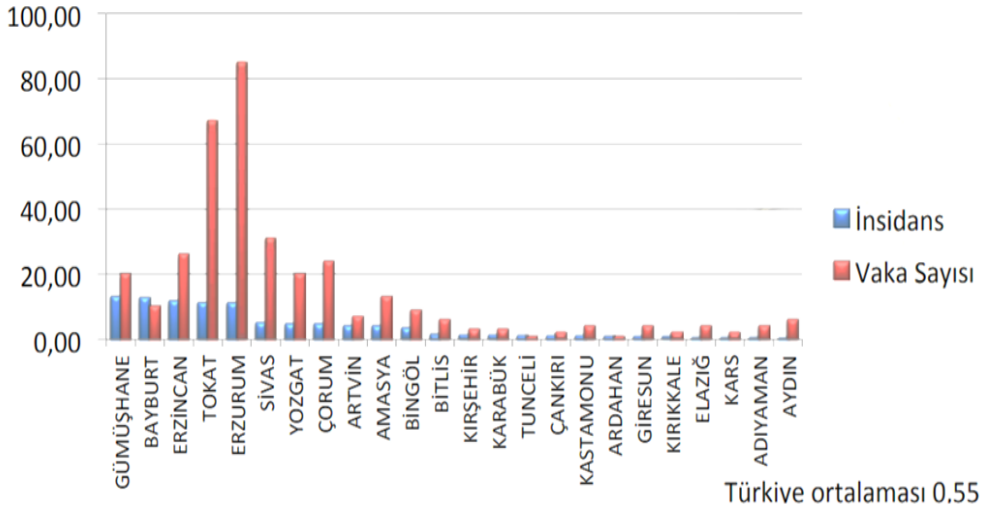
Şekil 1. KKKA'nın Dünya'da Coğrafi Dağılımı (17)

Türkiye'de ilk KKKA salgının 2002 yılında neden Kelkit Vadisi bölgesinde olduğu bilinmemekle birlikte çeşitli yorumlar yapılmaktadır. Bu konuyla ilgili en çok desteklenen görüş 1995-2001 yıllarında yaşanan terör olayları sebebiyle avcılık yapma ve yaylaya çıkma yasağı sonrası ortaya çıkan gelişmelerin bir sonucu olarak vakaların görülmeye başladığıdır. Av yasağına bağlı olarak yaban domuzu ve yabani küçük baş hayvanların nüfusunda artış olmuştur. Hayvan sayısındaki bu artış keneler için konak sayısının ve dolayısıyla kene miktarının artmasına sebep olmuştur. 2001 yılından sonra insanların yaylaya tekrar çıkmaya başlamasıyla büyük ve küçükbaş hayvanların virüsle enfekte kenelere maruziyeti sonucunda salgın olduğu düşünülmektedir (3).

Ülkemizin iklim şartları ve coğrafi koşulları, hastalığa vektörlük yapan kenelerin yaşam döngülerini tamamlamaları için oldukça elverişlidir. Bu sebeple hastalık, hayvancılığa uygun orman ve otlakların olduğu yerlerde sık görülmektedir (1). Ülkemizde 2002 yılından bu yana yapılan KKKA bildirimlerinde artış görülmekte olup özellikle Tokat, Gümüşhane, Bayburt, Artvin, Erzincan ve Erzurum illeri, olgu sayılarında başı çekmektedir (Şekil 2) (13). Doğu ve İç Anadolu Bölgelerinin kuzeyi ve Karadeniz Bölgesinin güneyini de içine alan geniş bir yelpazede salgın bildirimi mevcuttur (Şekil 3).

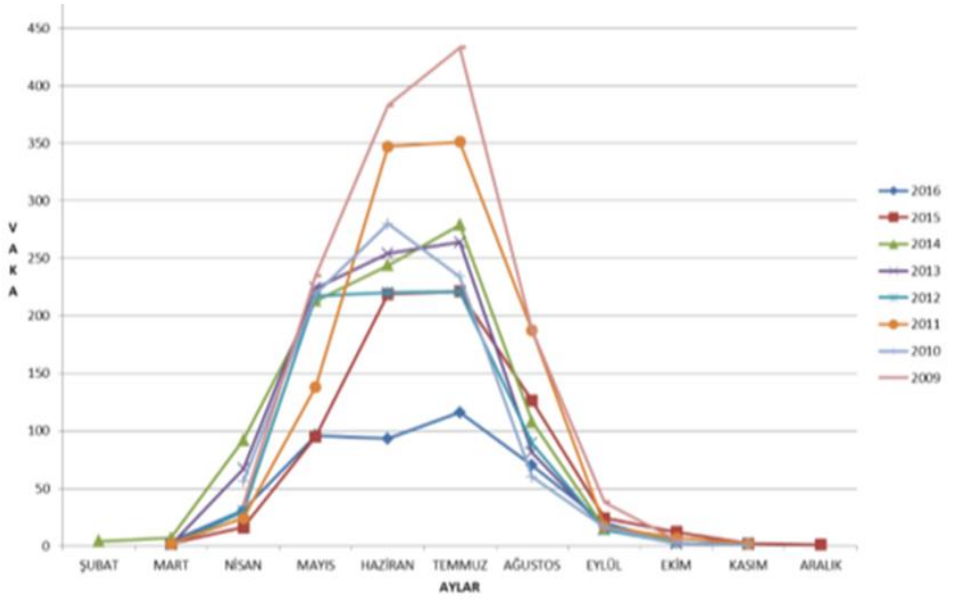


Şekil 2. KKKA'nın İnsidans Haritası (Türkiye,2017) (13)



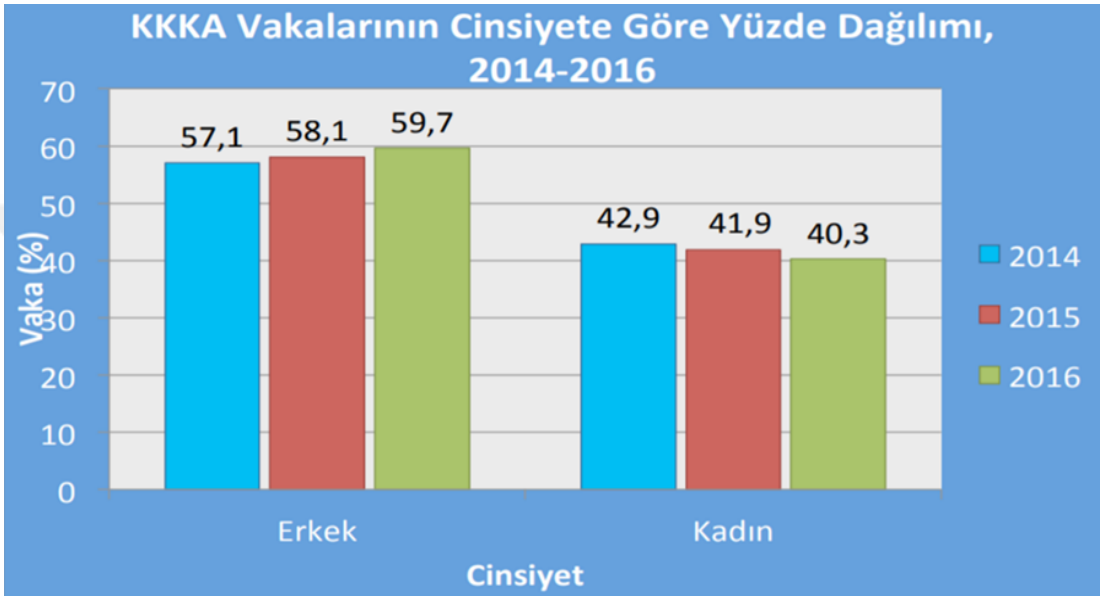
Şekil 3. İnsidans Hızı (100.000'de) Türkiye Ortalamasının Üzerinde Olan 24 İlin İnsidans Hızı ve Vaka Sayıları (13)

Hastalık bulaşında rolü olan keneler çoğunlukla çok soğuk olmayan kış aylarında ve sıcak ve kurak yaz aylarında görülmektedir (18). Kenelerin aktif olduğu aylar mart, nisan, mayıs, haziran, temmuz, ağustos, eylül ve ekim ayları, inaktif oldukları aylar ise kasım, aralık, ocak ve şubat aylarıdır. Vaka bildirimleri de bu dönemlerle korele şekilde mart-ekim aylarında görülürken temmuz ayında pik yapmaktadır (Şekil 4) (19, 20).



Şekil 4. KKKA Vakalarının Aylara Dağılımı (2009-2016) (13)

Ülkemizde salgınlardaki vakalar keneye daha çok maruz kalınan aktif çalışma yaşındaki kişilerden oluşmaktadır. Çiftçiler % 90 civarında etkilenen meslek grubudur. Olguların yarısından fazlasında kene teması mevcuttur. Verilerimizde olgu sayısı sıralamasında ikinci sıradaki meslek grubu sağlık çalışanlarıdır (Tablo 2). Kadın-erkek oranı yaklaşık olarak eşittir (Şekil 5) (13).



Şekil 5. KKKA Vakalarının Cinsiyete Göre Yüzde Dağılımı (2014-2016) (13)

Tablo 2. KKKA Vakalarının Meslek Gruplarına Göre Dağılımı (2013-2016) (13)

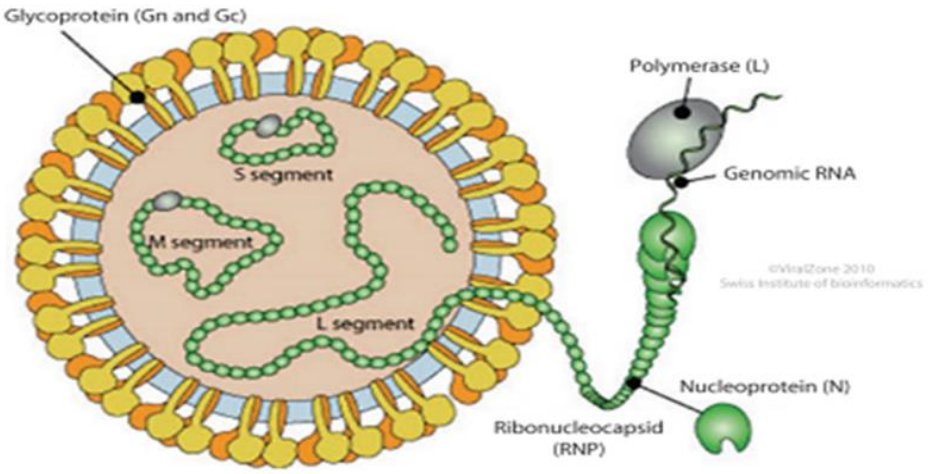
	Yüzde (%) 2013	**Yüzde (%) 2014**	**Yüzde (%) 2015**	**Yüzde (%) 2016**
Çiftçilik- hayvanclık	65.9	64.3	65.3	66.2
Öğrenci	7.1	5.2	4.5	-
İşsiz	2.1	2.3	3.5	-
Çocuk (0-5 yaş)	1.1	0.5	0.7	0.2
Sağlık çalışanı (diğer)	0.1	0.4	0.3	-
Kamu saha hizmetleri görevlisi	0.5	0.3	0.3	-
Sağlık çalışanı (hemşire)	0.1	0.2	0.1	0.7
Sağlık çalışanı (laborant)	0.1	0.1	-	-
Zirai hizmetler	-	0.1	0.6	-
Veterinerlik hizmetleri	-	0.1	-	-
Diğer	22.6	26.5	24.8	32.9

2.1.4. Etken

KKKA hastalığının sebebi olan etken KKKA virüsü (KKKAV), Orthobunyavirüs, Hantavirüs, Phlebovirüs ve Tospovirüsün de içinde bulunduğu Bunyaviriade ailesine ait Nairovirüs cinsine bağlı bir RNA virüsüdür. Bunyavirüsler, zarflıdırlar ve tek sarmallı RNA içerirler (2, 21). KKKAV'nın şimdiye kadar 8 farklı genetik grubunun olduğu saptanmıştır. Türkiye'de izole edilen virüs suşlarının Kosova ve Kuzey Kafkaslar'da izole edilenlere benzer olduğu fakat İran salgınındaki suştan farklı olduğu görülmüştür (21, 22).

Nairovirüs'ler kötü ortam şartlarına duyarlı olup 56 ºC ve üzeri ısılarda yarım saat içinde ve ultraviyole ışınlarına maruziyette hızla etksiz hale gelirler. Ayrıca virüs, %2 glutaraldehit ve %1 hipoklorit gibi dezenfektanlara duyarlıdır (3).

KKKA virüsüne ait genom 3 segmentten (small-S, medıum-M ve large-L) oluşmaktadır ve bu segmentler 482 aminoasit içeren Nucleoprotein (NP) adı verilen protein örtü ile sarılıdır (21). Bu segmentlerden L segmenti RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimini, M segmenti dış zarfta bulunan Gn ile Gc glikoproteinlerini ve S segmenti nükleokapsid proteinini kodlamaktadır. Diğer RNA virüslerinde de olduğu gibi Gn ile Gc glikoproteinleri devamlı mutasyona uğradığından bu bölgeleri hedefleyen aşıların etkisinin kısa vadeli olabileceği düşünülmektedir (Şekil 6) (3, 21).

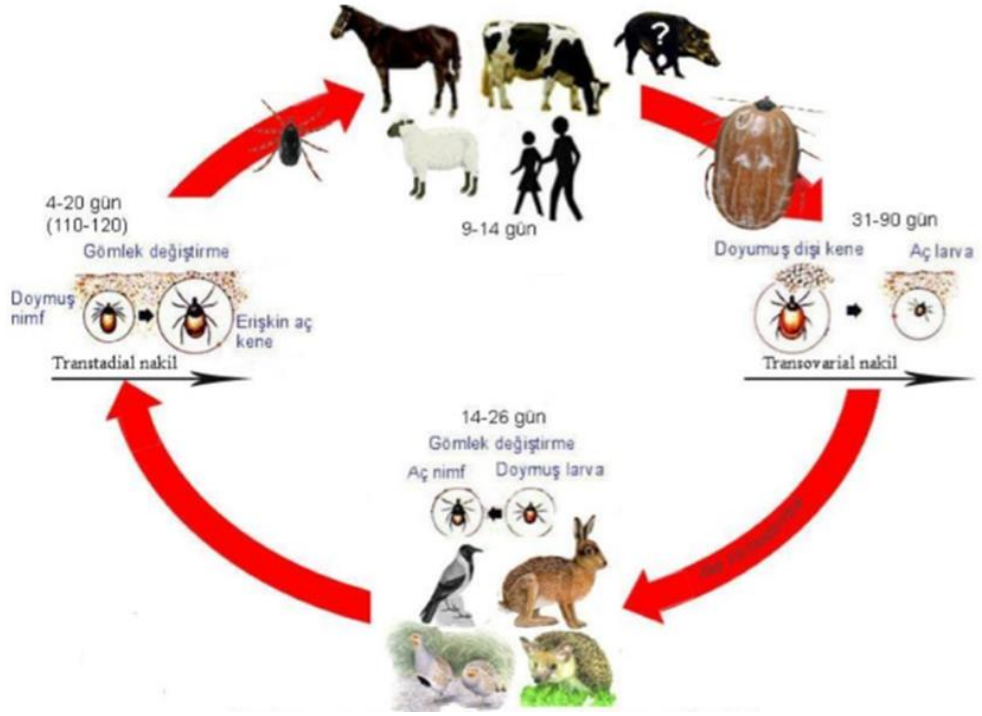


Şekil 6. KKKAV'nun Şematik Yapısı (3,21)

2.1.5. Bulaşma

Virüs ilk olarak 1960'da yetişkin Hyalomma cinsi kenelerden izole edilmiştir (16). Sonrasında KKKAV 30'a yakın kene ve bir tane sinek türünde saptanmıştır. Fakat kenelerde virüsün saptanması, kenenin vektör görevi yaptığını göstermemektedir. H. Marginatum başta olmak üzere H. Rufıpes, Amblyyomma variegatum, H. asiaticum asiaticum, H. anatolicum anatolicum, H. turanicum, H. impeltatum, Dermacentor marginatus, Rhipicephalus rossicus ve R.evertsi gibi kenelerin gerçekten vektör görevi gördüğü kabul edilmektedir (8, 23, 24).

Virüsün hayat döngüsü genellikle 'kene-omurgalı-kene' diye devam etmektedir. Ayrıca transovarial (enfekte erişkinden yumurtaya) ve transstadial (larva-nimf-erişkin) olarak da geçiş olabilmektedir (Şekil 7) (25). Küçük omurgalı hayvanlar, keneler için önemli kaynaklardır. Hayvanlardan KKKAV'yi alan keneler ömür boyu infekte kalırlar ve olgun formları ile diğer hayvanlardan kan emerken virüsü yayarlar. Enfekte olan hayvanlar da viremik oldukları 1 hafta süresince bulaşa katkı sağlarlar (1, 26).



Şekil 7. Hyalomma Marginatum Marginatum'un Yaşam Döngüsü (17)

Virüs, çok sayıda hayvan türünü enfekte etmektedir ve genellikle hastalık hafif seyir göstermektedir. Bazı kuş türleri ise hastalığa karşı dirençli olmakla beraber hastalığın yayılmasında önemli yer tutmaktadır. Vektör kaynaklı bir enfeksiyon olması sebebiyle vektör özelliklerinden etkilenmektedir. Hastalığın mevsimsel değişiklik göstermesi de bu nedene bağlanmaktadır. Vektörlük yapan kenelerin hareketleri yazın artmaktadır ve KKKA bu mevsimde görülmektedir (27).

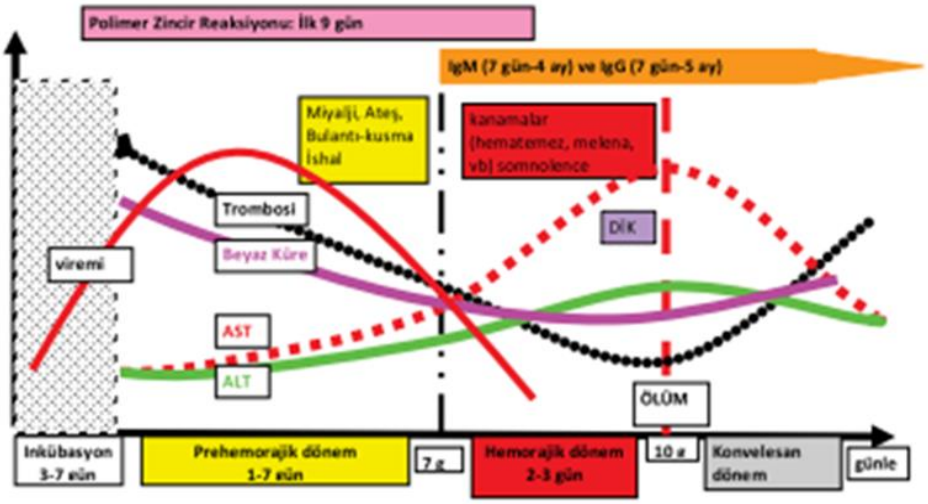
KKKA viremiye sebep olduğu insan ile hayvanlara çeşitli şekillerde bulaşabilmektedir. Bunların başında KKKAV taşıyan kenenin tutunması ya da bu tür kenelerle temas, hasta hayvanların kan ve dokularına temas, hasta insanlara direkt temas veya kan gibi vücut sıvıları ve dokularına temas ve enfekte vücut sıvılarıyla çalışan laboratuvarlardan bulaş gelmektedir. Sıralanan bulaşma şekillerinden en sık görülen KKKAV taşıyan kenenin tutunmasıdır (8). Mortalitenin en yüksek olduğu bulaş türü ise insandan insana olan bulaştır (3). Gebelik esnasında anneden bebeğe perinatal ve vertikal yolla bulaş ve cinsel temasla bulaş da olabilmektedir (28).

Bulaş yolları göz önüne alındığında hayvancılıkla uğraşanlar, çiftlik çalışanları, veterinerler, çobanlar, mezbaha çalışanları, askerler ile kamp yapanlar en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Sağlık çalışanları özellikle kanamalı seyreden hastalarda kanama kontrolü sırasında enfekte olmaktadır. Yine hastane içi bulaşlarda perkütan yaralanmalar da dikkati çekmektedir (29).

2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi klinik bulgular yönüyle diğer viral kanamalı ateşlerle belirgin benzerlik gösterirler. KKKA hayvanlarda daha çok görülmesine rağmen asemptomatik seyretmesi sebebiyle hastalığa sebep olduğu tek konağın insan olduğu kabul edilir (20, 30). Enfeksiyonun oluşmasına 1-10 virüs gibi az miktarda virüs yeterli olmasına rağmen enfekte olan insanların hasta olma olasılığı düşüktür. Etkeni alanlar içinde beş kişiden birinde hastalık ortaya çıkmaktadır (6, 19, 31).

Hastalığın klinik seyri dört evrede incelenebilir. Bunlar inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme (konvalesan) dönemleridir (Şekil 8) (20).



Şekil 8. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin Klinik Seyri (20)

İnkübasyon dönemi: Bu dönem kenenin tutunmasından hastalık oluşumuna kadar geçen süredir (14). KKKA, VKA'ler arasında en kısa inkübasyon süresine sahiptir (32). Bu süre virüsün alınma yoluna, alınan viral yüke ve konağın immun sistemine bağlı olarak değişmekle birlikte 3 gün ile 14 gün arasında değişmektedir. Kan temasıyla olan bulaşlarda bu süre daha kısadır. Hastaların yarıdan fazlasında kene tutunma öyküsü mevcuttur. Kene tutunması ile hastaneye başvurma arasında geçen süre ise Türkiye'de ortalama 5.5 gün kadardır (3, 17, 20).

Prehemorajik dönem: Semptomlar kişiden kişiye göre değişmektedir (Tablo 3). Genel olarak halsizlik, ani başlayan 39-41 ºC'lere varan ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı ve yaygın miyalji ile başlamaktadır. Ateş yüksekliği genellikle 4-5 gün sürer. Gastrointestinal sisteme ait bulantı-kusma, ishal epigastrik ağrı ve abdominal hassasiyet yine bu dönemde gözlenir. Hatta bazen akut batın acilleriyle karışabilir. Hastalık seyrinde her türlü cilt bulgusu görülebilir. Cilt bulgularına akıntı ile kaşıntı eşlik etmez. Göğüs, boyun, yüz ile gözlerde kızarıklık bu dönemin bulgusudur. Zaman zaman öksürük saptanmakla birlikte balgamlı öksürük yoktur. Bu süre yaklaşık olarak 1-7 gün sürer (4, 6, 16, 17).

Hemorajik dönem: Bu dönem hızlı gelişir, hastalığın genelde 3-5. günlerinde başlar ve kısa sürer. Kanama, genellikle hastaneye yatış sırasında ve hastalığın başından 5-7 gün sonrasında gelişir. Ateş ile kanama arasında tespit edilen bir ilişki yoktur. Kanamalar genellikle ekimoz, purpura ve peteşi şeklindeki deri altı

kanamaları ile dişeti, burun, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, solunum sistemi ve beyin kanaması şeklindedir. Hepatosplenomegali hastaların üçte birinde saptanan fizik muayene bulgusudur. Ağır seyreden olgularda şuur geriliği, ajitasyon, solunum yetmezliği, hepatorenal yetmezlik, dissemine intravasküler koagulopati, şok ile koma gelişebilir. Süreç ölüm ile de sonuçlanabilir. Ölüm çoğunlukla 5-14. günlerde olur. Ölüm oranı dünya çapında bakılırsa %30'lardadır. Fakat bazı ülkelerde %80'lere varan ölüm oranları bildirilmektedir. Ölüm oranlarındaki bu farklılık; bulaşma yoluna, ülkelerin tanı ve tedavi imkanlarına, toplumun hastalıkla ilgili bilgi düzeyine ve virüsün filogenetik çeşitliliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Nozokomiyal bulaşta ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır (3, 4, 33, 34).

İyileşme (konvalesan) dönem: Mortal seyretmeyen hastalar, hastalığın başladığı günden 10-20 gün sonra iyileşme dönemine girerler. Hastanede yatış süresi ortalama 10 gündür. Bu dönemde duyma, görme ve hafızada azalma, kalp atım sayısında artış, nefes alıp vermede güçlük, polinörit, ağız kuruluğu gibi oldukça geniş bir spekturumda bulgular bildirilmiştir. Hastalığı atlatan kişilerde relaps görülmemektedir (3, 6, 17).

Tablo 3. Türkiye'den Bildirilen KKKA Olgularında Belirti ve Bulgular (6)

Belirti ve Bulgular	**%**
Bulantı-kusma	80
Miyalji	70
Ateş	75
Başağrısı	75
Kanamalar	48
Epistaksis	40
Hematemez	26
Hematüri	16
Melena	14
Hemoptizi	8
Konjonktivada kızarıklık	42
Makülopapüler döküntü	35
Hepatomegali	35
İshal	34
Uyku hali	20
Sarılık	10
Splenomegali	10
Lenfadenopati	15

2.1.7. Patogenez

KKKA'nın patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunda; uygulamalar için gerekli olan teknik şartlarda yetersizlik ve özel laboratuvar ihtiyacı, hasta yakınlarının otopsiye sıcak bakmaması, kobay yetersizliği gibi sebepler etkili olmaktadır. Hastalardan elde edilen kan tetkik sonuçları ile karaciğer biyopsi materyalleri hastalığın patogenezine yönelik sınırlı bilgiler sunmaktadır (9, 35). Patogenezin öğrenilmesi hastalığa karşı tedavi geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. VKA etkenlerinin her birinin patofizyolojisi çeşitlilik gösterse de, ilk başta görülen endotel hasarı ve sonrasında gelişen hemostazın bozulması ortak noktalarıdır. Sonuçta görülen dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ve multiorgan yetmezliği ölümün sorumlusudur (36).

Hastalıkla savaşta bağışıklık sistemi oldukça önemli yer tutmaktadır. Patogenezde inflamatuar sitokinler bilinenden daha büyük bir öneme sahiptir (37). Ölümle seyreden vakalarda antikor yanıtının azalmış olduğu, interlökin–12 (IL–12), IL–10, IL–16 ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) gibi sitokinlerin miktarının ise arttığı saptanmıştır (4).

KKKAV'nin ilk hedefi endotel hücreleridir. Virüs, endotel hücrelerinin içinde çoğalmasıyla veya aktive olan konak faktörlerinin direk endotel hasarına yol açmasıyla etki gösterir. Hedefteki diğer hücreler hepatositler ve mononükleer hücrelerdir. İlk viremi döneminde virüs deri-derialtı dokularda ve bölgesel lenf bezlerinde çoğalır. Sekonder viremi döneminde ise kan yoluyla gittiği karaciğer, dalak, endotel, akciğer, lenf gangliyonları ve adrenal bezlerde çoğalarak tüm vücuda yayılır (38, 39).

İmmun sistemin temel elemanları olan makrofaj ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile süreç başlar ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) gelişir. Hasara uğramış endotel koagülasyon kaskadının intrensek ayağını aktive ederek trombositlerde agregasyon ile degranülasyonu uyarır. Kanda kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan immün kompleksler kılcal damarlarda hasara sebep olurlar. Ayrıca kompleman faktör 5a (C5a) inflamatuar sitokinlerin salınımını aktive eder. Bu sitokinlerden IL-1 ve TNF; plazminojen aktivator inhibitör (PAI) ve ekstrinsek koagülasyon yolağının başlangıç aşaması olan doku faktörünün

salınmasını sağlarlar. Bu durum damar hasarını ve geçirgenliğinin daha da artırır (4, 37, 40, 41).

KKKA'da saptanan genel bulgu trombositopenidir. Trombositopeni gelişimi; kemik iliği hipoplazisi, hemofagositoz ve endotel disfonksiyonuna bağlı trombosit yıkımına sekonderdir. Hastalık seyrinde görülen DIC tablosu da trombositopeniyi derinleştirir (42). Hastalarda tespit edilen transaminaz yüksekliği virüsün hepatosit hasarının sonucudur. Karaciğer hasarı nekrotik odaklardan yaygın nekroze kadar değişen spekrumda görülebilir (9). Hastalık sırasında diğer VKA etkenlerinde de görülebilen akciğerde yaygın alveolar zedelenme, interstisyel pnömoni, alveolar kanama, dalakta lenfoid hücre ölümü ve miyokardda göllenme gözlenir (43).

2.1.8. Tanı

KKKA hastalığının mortalitesinin yüksek olması aile içi ve nozokomiyal bulaş riski de bulunması sebebiyle erken tanı konulması önemlidir. Hastalık seyrinde görülen şikayet ve bulguları olan hastalar ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve gereken tetkikler yapılarak tanı doğrulanmadır.

Hastalığa yönelik tanı basamaklarını sıralayacak olursak:

Öykü: KKKA'nin spesifik bir semptomu olmaması sebebiyle, tarafımıza başvuran hastaların yaşadığı yerin endemik olup olmadığı, çevresinde benzer şikayeti olan hasta varlığı, hasta kişi ve hayvanlara teması ve kene tutunması veya keneyi ezme öyküsü yönüyle geniş bir ananmez alınmalıdır. Hastanın mesleği ayrıca sorgulanmadır; veterinerlik, hayvancılık, çiftçilik, etkene yönelik çalışmaların yapıldığı merkezde görev almak, sağlık çalışanı olmak riskli meslek gruplarını oluşturmaktadır. Öykünün zamanlaması son 2 haftayı kapsamalıdır (2, 7).

Klinik Tanımlama: Öyküsünde halsizlik, ateş yüksekliği, baş ağrısı, karın ağrısı bulunan hastanın laboratuvar bulgusu olarak bisitopeni (lökopeni, trombositopeni), karaciğer transaminaz değerlerinde yükseklik , laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CK) yüksekliği olması.

Destekleyici Bulgular: Çeşitli vücut bölgelerinde kanama odaklarının olması

Olgu Tanımları:

Şüpheli olgular: Semptom varlığı + endemik bölgede bulunma

Olası olgular: Şüpheli olguya ek olarak laboratuvar bulgularının olması

Kesin olgular: Etkene spesifik serolojik veya moleküler test pozitifliği

Biyokimyasal Testler: Enfeksiyonun öncelikli bulgusu trombositopenidir. Ek olarak lökopeni, alanin transferaz (ALT), aspartat transferaz (AST), CK ve LDH yüksekliği saptanır. Kanama testlerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT)'nda uzama görülebilir. Fibrinojen düzeyi tüketim koagülopatisi gelişen olgularda düşebilir fakat akut faz elemanı olarak yükselme de görülebilir. Direk idrar tetkikikinde hematüri ve proteinüri tesbit edilebilir(20, 30).

İyileşen olgularda mevcut laboratuvar bulguları yaklaşık olarak 10 günde normal değerlerine gelmiştir (17).

Virüs İzolasyonu: Etkenin izolasyonu veya hücre kültüründe üretimi; yüksek bulaş riski sebebiyle biyogüvenlik-4 (BSL-4) seyiyesine sahip olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Virüsün kültürde üretimi için tercih edilen yöntem, enfektif materyalin yenidoğan kobay farelere intraperitoneal ya da intrakranial ekimidir. İnokülasyon yapıldıktan sonra 2-5 gün içinde sonuç alınır. KKKAV'nin bu şekilde izolasyonu kolay ve hızlı bir yöntemdir fakat duyarlılığı düşüktür. Günümüzde kullanılan doku kültürleri, Vero, SW13, BHK21 ve LLC-MK2'dir. Virüsün doku kültüründe mevcudiyetini göstermek için spesifik monoklonal antikorlar kullanılır. Sitopatik etki tek ekimde görülemeyebilir, bunun için seri ekimler gerekir (2, 44, 45).

Serolojik Yöntemler: Nükleoproteinlere karşı oluşan immunglobulin M (IgM) ve G (IgG) antikorlarının belirlenmesi serolojik testlerin temelini oluşturmaktadır(46). Antikor tespiti yapmak için en sık kullanılan teknik Enzim Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)'dır, sensitivitesi %90'ın üzerindedir. Diğer kullanılan teknik Indirect Fluorescent Antibody (IFA)'dır, duyarlılığı ELISA yönteminden daha yüksektir. Akut enfeksiyonun tanısı için IgM değerleri kullanılır. IgM enfeksiyonun 1. haftasında saptanmaya başlar, en yüksek seviyesine hastalığın 2.-3. haftasında ulaşır ve 4. ayın sonunda da negatifleşir (47). Seri testlerde IgM titresindeki 4 kat artış, tek bir testte IgM antikorunun tesbiti ve serokonversiyonun saptanması akut enfeksiyonu gösterir. IgG antikoları ise 7.-10. günde saptanmaya başlar, 5 yıl boyunca pozitif kalmaya devam eder. IgM pozitifliği ile beraber IgG titresinde saptanan 4 katlık artış halen geçirilmekte olan ya da kısa zaman önce

geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Hastalığın erken döneminde yeterli antikor yanıtının sağlanamaması ölümcül olan vakalarda saptanmaktadır (20).

Moleküler Yöntemler: Tanı yöntemleri içinde en özgül ve duyarlı olanı viral genomu saptayan Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)'dır. Hastalığın 16. gününde pozitif saptanabilir (43, 48). Viral yükün miktarı hastalığın mortalitesiyle doğru orantılıdır (49). RT-PZR yöntemi ile; özellikle antikor yanıtı olmayan fatal seyirli enfeksiyonda, hastalığın erken döneminde ve kültür yapılamayan hastalarda 8 saate kadar kısa sürede etken tespit edebilir. Ek olarak kenelerde virüsün saptanması için kullanılan bu yöntem epidemiyolojik çalışmalara da katkı sağlamaktadır (50).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı; diğer VKA etkenleri başta olmak üzere diğer virüsler, bakteriler ve enfeksiyon dışı hastalıkları kapsar. KKKA'da nörolojik ve pulmoner tutulumlar ön planda görülmez. Hastalığın semptomları akut olup 2 haftadan fazla süren şikayetler tanıdan uzaklaştırır (16).

Enfeksiyon hastalıklarından viral hepatitler, akut gastroenteritler, şigelloz, tifo, sıtma, leptospiroz, riketsiyoz, borreliyoz, erlihyoz, toksik şok sendromu, septik şok, meningokoksemi, septisemik veba, tripamozomiyazis, hemorajik çiçek, kızamıkçık, kızamık, SIRS, babesioz, bruselloz, Q ateşi ve diğer riketsiyal enfeksiyonlar, tularemi, lyme hastalığı, Kolorado ateşi, Kayalık Dağlar Benekli ateşi ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Tablo 4).

Enfeksiyon dışı sebeplerden kanama bozuklukları görülen dissemine intravasküler koagulasyon (DİK), akut lösemi, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), hemolitik üremik semdrom (HÜS), trombositik trombositopenik purpura (TTP), HELLP sendromu, kollagen vasküler hastalıklar ve zehirlenmelerle de karışabilir (9, 19)

Tablo 4. KKKA'da Ayırıcı tanı (6)

Hastalık	**Ayırıcı Tanı**
Enfeksiyonlar	
Bruselloz	Pansitopeni, Wright aglütinasyon
Q ateşi	Seroloji
Riketsiya	Weil-felix testi

Erlihiyoz	Seroloji
Hanta	Pulmoner veya renal tutulum, seroloji
Diğer kanamalı ateşler	
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglütinasyon
Salmonella	Widal testi
Enfeksyon dışı nedenler	
Vitamin B12 eksikliği	Pansitopeni, serumda vitamin B12 düzeyi
Febril nötropeni	Altta yatan hastalık
Metamizole	Öykü

2.1.10. Tedavi

KKKA hastalığının etkin bir tedavisi olmayıp tedavide ana basamak destek tedavisidir. Hastalara sıkı hemodinamik takip yapılmalı, vakalar sıvı desteği, analjezi, sedasyon, vazopressör ve yoğun bakım ihtiyacı yönüyle değerlendirilmelidir. KKKA düşünülen hastalar yatırılarak izlenmeli, monitorize edilerek sık aralıklarla kan tetkikleri yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlarla hastanın tedavisi gözden geçirilmelidir.

Hastalık sırasında bazı ilaçların uygulanması ve uygulama yolu olarak intramüsküler yolun seçilmesi kontrendikedir. Bu ilaçlara örnek olarak trombosit fonksiyonlarında bozukluğa sebep olabileceğinden ve toksik etki gösterebileceğinden antikoagülanlar, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar verilebilir (51, 52). Steroidin tedavideki yeri halen tartışmalıdır. Leblebicioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır seyirli hastalarda steroid faydalı bulunsa da; karşıt görüşler de bulunmaktadır (53).

Sıvı tedavisi: Hastalık patogenezindeki temel basamak olan endotel hasarı sonucunda vasküler alandan dışarı sıvı kaçağı olmakta ve kliniğe göre değişen miktarda sıvı replasmanı gerekmektedir. Bu sırada hastanın sıvı-elektrolit dengesi sıkı takip edilmelidir (9, 54). Sıvı tedavisine ek olarak kan ve kan ürünlerinin replasmanı da gerekebilmektedir.

Antiviral tedavi: KKKA'nın spesifik tedavi yoktur. VKA hastalıklarında olduğu gibi KKKA'da da guanozin nükleotid analoğu olan ribavirinin fayda sağladığı bilinmektedir (55, 56). Farelerde yapılan hücre kültür deneylerinde virüs replikasyonunu durduğu, yaşam süresine olumlu katkıları olduğu saptanmıştır. Fakat insanlar üzerindeki klinik çalışmalar yetersizdir. Çalışmalar gözlemsel ve retrospektif

yapılmaktadır (57, 58). Ribavirin tedavisinin başlanma zamanı etkinliği değiştirmekle beraber erken dönemde başlanmasının doku hasarını azaltarak hastalığın şiddetini azalttığı, hemorajik döneme girdikten sonra başlanmasının da ölüm oranlarını azalttığı düşünülmektedir (56, 59). Genel olarak ribavirinin oral formu tercih edilmektedir. Ağır vakalarda kullanılan intravenöz (IV) ribavirinin mortaliteyi azaltıcı etkisi görülmüştür (60, 61). Ribavirin kullanımı sırasında hemolitik anemi, kaşıntı, döküntü, depresyon gibi yan etkilerin görülebileceği bilinmelidir. Teratojen ve embriyotoksik olması sebebiyle gebelerde kullanımı kontrendikedir. Kar-zarar durumu göz önünde bulundurularak gebelerde kullanılacaksa normal erişkin dozda verilmelidir (62, 63)

Ribavirinin KKKA'da kullanımı netlik kazanmamıştır. Köksal ve arkadaşlarının 2010 yılında ve Duygu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı iki çalışmada ribavirinin mortalite üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (58, 64). Bununla birlikte Leblebicioğlu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada da ribavirinin mortalite üzerine olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir (53). Ribavirin kullanımı konusunda zıt görüşler olsa da ciddi seyirli olmayan vakalarda kullanımı gereksizdir. Ciddi olgu tanımının da net olmaması sebebiyle hangi vakalarda ribavirin kullanılması gerektiği konusu net değildir (65).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yetişkinlere önerilen ribavirin dozu; 30 mg/kg yükleme dozunu takiben 4 gün boyunca 6 saatte bir 15 mg/kg, sonraki 6 gün boyunca 6 saatte bir 7,5 mg/kg şeklinde 10 günlük tedavidir. Çocuklarda da 30 mg/kg yükleme dozunu takiben 4 gün boyunca 6 saatte bir 15 mg/kg, sonraki 6 gün boyunca 6 saatte bir 7 mg/kg şeklindedir (9).

İnterferon: İnterforunun in-vivo çalışmalarda insanda virüs replikasyonunun engelleyen Mx proteini üzerinden etki göstererek yeni enfekte hücre oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Fakat hayvan modellerinde yapılan in-vitro çalışmalarda, VKA etkenlerinin çoğunun neden olduğu hastalıklarda etkili bulunmasına rağmen KKKA'da etkin bulunmamıştır (37, 66).

Kan ürünleri: Cerrahi işlem uygulanacak ve aktif kanaması olan hastalarda trombosit değeri <50.000/ml ise ve kanama bulgusu olmayan hastalarda trombosit değeri <10.000/ml ise trombosit süspansiyonu (TS) verilmelidir (9). İnternational normalization ratio (INR) normal değerinin 1,5 katı üstüne çıktığında, fibrinojen

değeri 100mg/dl'nin altına düştüğünde taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir. Ek olarak kriyopresipitat (10 kg'a 1IU olacak şekilde) ya da fibrinojen konsantresi (maximum 2-3 gr olarak), TDP yerine verilebilir. DIC gelişen hastalarda TDP eksik olan kanama faktörlerini içerdiğinden öncelikle tercih edilmelidir. Altta yatan karaciğer hastalığı varlığı halinde K vitamini (2 gün, 10 mg) uygulanabilir(53). Kanaması olan hastalarda eritrosit süspansiyonu (ES) uygulaması için baz alınan değer 7g/dl, yaşlı hastalarda 8g/dl'dir (30).

Konvelesan plazma tedavisi: Hastalığa karşı bağışıklığı bulunan kişilerden elde edilen serumla yapılan pasif immunizasyonun etkili olduğu saptanmıştır (55). Konvelesan plazma tedavisi de VKA etkenlerinin bir kısmının tedavisinde etkili bir kısmınınkinde etkisiz bulunmuş olsa da KKKA'ya karşı etkili olduğu görülmüştür (67). Plazmaferezin çok etkili olduğu savunulsa da uygulanan vaka sayısı az olup etkinliğin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastaya uygulanması gerekmektedir.

Koagülasyon modülatörleri: Ebola ile enfekte hayvanlarda uygulanıp faydalı bulunan aktive protein C'nin, KKKA'daki etkinliğine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır (68).

İmmünomodülatörler: KKKA tedavisinde nitrik oksit (NO) inhibitörleri, anti tümör nekrozis faktör(TNF)-alfa denenmiştir ancak etkinliklerini değerlendirebilecek bir çalışma yoktur (67).

Maruziyet sonrası profilaksi: Enfekte kan ve vücut sıvısıyla parenteral maruziyeti olan kişiler profilaksi uygulanması gereken grubu oluşturmaktadır. Bu kişilere ribavirin 7 gün boyunca 6 saatte bir 500 mg olarak önerilmektedir (29, 69, 70).

Solunum desteği: Ciddi seyirli KKKA vakalarında akciğerlerde alveolar hemoraji, plevral efüzyon gelişerek solunum sıkıntısına sebep olabilmektedir. Ayrıca kranial hadiselerde solunum sıkıntısı oluşturarak solunum desteği ihtiyacı doğurmaktadır. Hastaya solunum desteği verilirken uygulanan entübasyon, mekanik ventilasyon işlemleri sırasında bulaşı önleyici tedbirlerin alınmasına özen gösterilmelidir (67).

2.1.11. Kötü Prognoz Kriterleri

KKKA hastalığında prognozu ön görmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bastuğ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ALT >119.5 U/L, AST >304.5 U/L, LDH >967.5 U/L, CK > 443.5 U/L, aPTT >42.4 (s), PT>14.0 (s) ve INR> 1.12 değerine sahip olması kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Gastrointestinal sistem kanama bulgusu ve şuur bulanıklığı fatal seyreden olgularda daha sık saptanmıştır (71). Swanepoel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise beyaz küre ve trombosit sayısının da prognozu öngörmede etkin olduğu; beyaz küre değerinin > 10.000 ve trombosit değerinin < 20.000 olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (47).

Hastalığın prognozunu öngörmeye yönelik yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın ciddiyetine yönelik 2 farklı puanlama sistemi oluşturulmuştur. İlk oluşturulan sistem üçüncü basamak hastaneye sevk ihtiyacı olan hastaların belirlenmesini ve mortalitenin öngörülmesini sağlamaktadır. İçeriğinde epidemiyolojik olarak hastanın yaşı, laboratuar olarak serum transaminaz değerleri ve DIC parametreleri ile kanama ve organ yetmezliği bulguları bulunmaktadır. Diğer skorlama sistemi olgunun yönetimi ve tedavi planlamasına yardımcı olmaya yöneliktir. Trombosit sayısı, fibrinojen ve aPTT değeri ile uykuya meyili kapsar (72, 73).

2.1.12. Korunma ve Kontrol

KKKA ile mücadelede en önemli nokta korunmadır. Kenelerle savaş korunmanın temelini oluşturur. Özellikle kenelere ev sahipliği yapan hayvanların akarisitlerle ilaçlanması keneleri tamamen yok etmese de sayılarını azaltarak bulaş riskini azaltacaktır. Mezbahada çalışanlar, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlar enfekte vücut sıvıları ve doku örnekleriyle temas etmeyi önleyecek şekilde uzun önlük ve eldiven kullanmalıdır; kene teması yüksek bölgelere gittiklerinde pantolon paçalarını çorap içine sokup çizme giymeli ve bölgeden ayrıldıktan sonra tüm vücutlarını kene yönüyle taramalıdırlar. Coğrafi bölgelere göre kenelerin aktif olduğu aylar dikkate alınarak o dönemlerde özellikle dikkat edilmelidir (2, 65).

Nazokomiyal bulaş riski bulunan hastalıkta, sağlık çalışanları çeşitli enfekte vücut sıvılarına temas riski bulunan müdahalelerde eldiven, önlük, maske ve gözlük gibi koruyucu önlemleri kullanmalıdır. Zorunlu haller dışında invaziv cerrahi müdahalelerden uzak durulmalıdır. Yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarında bulaş ile koruyucu önlemlere uyulma arasında ters orantı mevcuttur (2, 74, 75).

KKKA tanısı konan ya da şüpheli kişilerin bakımını yapacak kişilere ve ailesine eğitim verilmelidir. Şüpheli bir temas durumunda ise temas eden kişi veya kişiler 14 gün süresince belirti ve bulgular yönünden takibe alınmalıdır. Kişinin takiplerinde ≥ 38,3 derece ateşi olması durumunda o kişi hasta olarak kabul edilmektedir. Bulaş riski yüksek olan temaslarda profilaksi verilmelidir (17).

Hastalığa yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir. Çeşitli ülkelerde hayvanlar üzerinde yapılan aşı çalışmalarında yeterli antikor titreleri elde edilmiştir fakat insanlardaki etkinliği ispatlanmamıştır (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Şekli

Kesitsel nitelikli bu çalışma Erzurum'un endemik ilçelerinde yaşayan, 18-80 yaş arasındaki kişiler dahil edilerek prospektif olarak yapıldı.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya dahil edilecek Erzurum'un endemik ilçeleri; klinik tecrübelerimiz ve Erzurum İl Sağlık Müdürlüğünün 2018-2019 yıllarındaki ilçelere göre KKKA olgu dağılımı verileri (Tablo 5) göz önüne alınarak Oltu, Olur, Narman ve Şenkaya olarak belirlenmiştir.

Tablo 5. 2018-2019 Yıllarında Erzurum'da Görülen KKKA Olgularının İlçelere Göre Dağılımı (76)

2018			**2019**		
İlçe	**Sayı**	**İnsidans (on binde)**	**İlçe**	**Sayı**	**İnsidans (on binde)**
Oltu	15	4,84	Şenkaya	10	5,47
Şenkaya	13	7,11	Oltu	9	2,90
Olur	11	16,38	Narman	9	6,72
Uzundere	8	9,14	Olur	7	10,42
Narman	7	5,23	Aşkale	5	2,11
Horasan	5	1,26	Çat	4	2,30
Çat	3	1,72	Horasan	3	0,76
Pasinler	3	1,03	İspir	3	1,88
Diğer ilçeler	11	…	Diğer ilçeler	15	…
Toplam	**77**	**1,00**	**Toplam**	**65**	**0,84**

Çalışmaya Erzurum'un endemik ilçelerinde yaşayan 18 yaş ve üstündeki sağlıklı gönüllülerin katılması planlanmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) adrese dayalı nüfus kayıt sistemi veri tabanından Erzurum'un çalışmaya dahil edilecek ilçelerinin 2018 yılı nüfusuna ulaşıldı. Ülkemizde, hastalığın endemik olduğu farklı illerde gerçekleştirilen çalışmalarda seropozitivite oranı genellikle 10-14 arasında bildirilmiştir (77,78). Buna göre çalışmamızda beklenen seropozitivite oranı ortalama olarak % 12 alındı. Statcalc programıyla % 95 güven aralığında %3

hata payı ile populasyon büyüklüğü 44280 (TUİK 2018 Oltu, Olur, Şenkaya, Narman 15-65 yaş arası nüfus), ve seropozitivite %12 alındığında ulaşılan örneklem büyüklüğü 446 olarak hesaplandı. Olası kayıplar göz önünde bulundurularak 500 kişiye ulaşılması uygun görüldü.

Çalışmaya katılacaklar; rastgele örnekleme yönteminin alt türlerinden olan basit seçkisiz örnekleme yöntemiyle seçildi.

3.3 Çalışmaya Katılanların Bilgilendirilmesi ve Onamı

Çalışmaya katılacak olan kişiler gönüllük esasına göre seçilerek, çalışmaya dahil olmak isteyenler araştırma hakkında bilgilendirildi. Bu amaçla bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (Ek 1) okutularak yazılı onamları alındı.

3.4 Örneklerin Toplanması

Araştırmaya, 15.03.2019 ile 30.07.2019 tarihleri arasında yapılan saha çalışması ile Erzurum ilinde, Hyalomma marginatum türündeki kenelerin yaşamasına imkan veren bozkır ikliminin görüldüğü Narman, Olur, Oltu ve Şenkaya ilçelerinde yaşayan 18-80 yaş arasındaki kişilerden alınan venöz kan örnekleri dahil edilmiştir. Bu amaçla kan örnekleri çalışmaya katılan kişilerden uygun koşullarda alınmış ve örnek alınan herkese anket (Ek 2) yapılmıştır. Anket formunda kişilere yaşı, mesleği, eğitim durumu, yaşadığı çevre, mesleği, kene tutunma öyküsü, hayvancılıkla uğraş, hayvan kesimi, hayvan kesimi sırasında maske, eldiven kullanımı, hayvan doğurtma öyküsü, kaynatılmamış süt içme öyküsü, pikniğe gitme durumu, hayvanlardan kene çıkarımı, herhangi bir yerde kene ezmesi, başka ilçelere seyahat, çevresinde KKKA geçiren kişi varlığı ve yüksek ateş ve kanama şikayeti ile doktora başvurma öyküsü soruldu. Alınan kan örnekleri soğuk zincire uyularak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisine getirilip ve 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serumları ayrılan örnekler çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

3.5 Çalışma Yöntemi

Çalışmada serum örneklerinde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüs IgG tipinde antikorların tespitinde Sandviç Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı.

3.5.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüs IgG ELISA Testi

Serum örnekleri Human Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus IgG (CCHF-IGG) ELISA kiti (Shanghai, China) ile çalışıldı. Kit serum ve plasma gibi biyolojik sıvılarda CCHF-IGG'nin kantitatif ölçümünü yapan sandaviç bir enzim immunoassaydir. Kitler temin edildikten sonra kullanılana kadar üretici firmanın talimatına uygun olarak 2-8ºC‟de muhafaza edilmiştir.

Kitin içeriği aşağıda listelenmiştir.

1. Mikrokuyucuklu plak (12x8 kuyucuk, antijen ile kaplı)
2. Standart Dilüsyon (3 ml)
3. Kromojen Solüsyon A (6 ml)
4. Kromojen Solüsyon B (6 ml)
5. Streptavidin-HRP (6 ml)
6. Standart Solüsyon (0,5 ml, 320ng/L)
7. Yıkama tamponu (20 ml, 30x konsantre)
8. Sızdırmaz Plaka (2 adet)
9. Durdurma solüsyonu (6 ml)
10. Anti CCHF-IGG antikorları (1 ml, biotin)

Kit içeriği dışında kullanılan malzemeler

- İnkübatör (37ºC±0.5ºC)
- 1.5 ml‟lik eppendorf
- Distile su
- Tek kullanımlık pipet ucu
- Emici kağıt
- 450 ± 10 nm Dalga Boyunu Algılayabilen Mikroplak Okuyucu

Test Prosedürü

- Standart solüsyonların hazırlanması: standart no.5 (120µl standart + 120µL standart dilüsyon), standart no.4 (120µl standart no.5 + 120µL standart dilüsyon), standart no.3 (120µl standart no.4 + 120µL standart dilüsyon), standart no.2 (120µl standart no.3 + 120µL standart dilüsyon), standart no.1 (120µl standart no.2 + 120µL standart dilüsyon) solüsyonları hazırlandı.
- Kuyucukların hazırlanması: boş kuyucuk (50µl kromojen solüsyon A + 50µl kromojen solüsyon B + 50µl durdurma solüsyonu), standart solüsyon kuyucuğu (50µl standart solüsyon + 50µl streptavidin-HRP), örneklerin test edildiği kuyucuk (40µl serum örneği + 10µl CCHF-IGG antikoru + 50µl streptavidin-HRP) hazırlandı.
- Yıkama solüsyonunun hazırlanması: yıkama tamponu daha sonra kullanılmak üzere distile su ile seyreltildi.
- Kuyucuklar sızdırmaz plaka ile kapatılarak, karışması için hafifçe sallandı. Sonrasında 37ºC'de 60 dk inkube edildi.
- Süre sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
- Sonra kuyucuklara sırayla 50µl kromojen solüsyon A, 50µl kromojen solüsyon B eklendi. Karanlık ortamda 10 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra kuyucuklara 50µl durdurma solüsyonu eklendi (mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlendi).
- Durdurma solüsyonu eklendikten 10 dakika sonra CCHF-IGG antikorlarının optik dansitesi ölçüldü.
- Sonuçlar kullanılan kitin önerisine göre yorumlandı.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Araştırma sonunda anket formu aracılığı ile elde edilen veriler ve laboratuar çalışması sonucu elde edilen serolojik değerlendirmeler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Değişkenlere göre KKKA serolojilerinin karşılaştırılmasında Ki-

Kare ($\chi 2$) testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmamıza Mart – Temmuz 2019 tarihleri arasında Erzurum'un endemik ilçelerinde yaşayan çalışma kriterlerini karşılayan 18-80 yaş arasında 500 kişi alındı.

Erzurum'un 4 ilçesinin dahil edildiği bu çalışmada katılımcıların 256'sı (%51,2) erkek ve 244'ü (%48,8) kadın olup, yaş ortalaması 45,24 ± 16,41 yıldır. Katılımcıların yaş dağılımlarına göre cinsiyetlerinin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların Yaş Gruplarına Göre Cinsiyetlerinin Dağılımı (Erzurum, 2019)

	Cinsiyet					
	Kadın		**Erkek**		**Toplam**	
Yaş Grupları	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
< 26	38	7,6	38	7,6	76	15,2
26-40	64	12,8	68	13,6	132	26,4
41-55	75	15	74	14,8	149	29,8
56-70	48	9,6	52	10,4	100	20,0
>70	19	3,8	24	4,8	43	8,6
Toplam	**244**	**48,8**	**256**	**51,2**	**500**	**100**

Katılımcıların eğitim durumlarına bakıldığında; 12'sinin (%2,4) okuma yazma bilmediği, 46'sının (%9,2) ilkokul mezunu, 108'inin (%21,6) ortaokul mezunu, 232'sinin (%46,4) lise mezunu ve 102'sinin (%20,4) üniversite mezunu olduğu görüldü.

Yaşanılan ilçe ve çevre dağılımı incelendiğinde 48'inin (%9,6) Olur ilçesinde, 93'ünün (%18,6) Narman ilçesinde, 230'unun (%46,0) Oltu ilçesinde ve 129'unun (%25,8) Şenkaya ilçesinde yaşadığı, 151'inin (%30,2) kentsel, 230'unun (%46,0) kırsal ve 119'unun (%23,8) kentsel-kırsal çevrede ikamet etmekte olduğu belirlendi.

Meslek gruplarına bakıldığında; 154'ünün (%30,8) çoban-çiftçi, 17'sinin (%3,4) kasap-mezbaha işçisi, 39'unun (%7,8) hekim-hemşire, 128'inin (%25,6) ev hanımı ve 162'sinin (%32,4) diğer meslek gruplarında olduğu görüldü. Araştırmaya katılanların sosyodemografik özellikleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 7. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı (Erzurum, 2019)

Sosyodemografik Özellikleri (n=500)	**N**	**%**
Cinsiyet (n=500)		
Kadın	244	48,8
Erkek	256	51,2
Öğrenim Durumu (n=500)		
Okuma yazma bilmiyor	12	2,4
İlkokul	46	9,2
Ortaokul	108	21,6
Lise	232	46,4
Üniversite	102	20,4
Yaşanılan İlçe (n=500)		
Olur	48	9,6
Narman	93	18,6
Oltu	230	46,0
Şenkaya	129	25,8
Yaşanılan Çevre (n=500)		
Kentsel	151	30,2
Kırsal	230	46,0
Kentsel-kırsal	119	23,8
Meslek (n=500)		
Çoban-çiftçi	154	30,8
Kasap-mezbaha işçisi	17	3,4
Hekim-hemşire	39	7,8
Ev hanımı	128	25,6
Diğer	162	32,4

Araştırmaya katılan 500 kişi, KKKA açısından risk faktörü oluşturabilecek havyan temas durumlarına göre irdelendi. Kişilerin 332'sinin (%66,4) hiç hayvan teması yoktu. 139'unun (%27,8) ara sıra ve 29'unun (%5,8) sürekli teması vardı.

Hayvan teması olanların 102'si (%60,7) küçük baş, 52'si (%31) büyük baş ve 14'ü (%8,3) küçük-büyük baş hayvan ile uğraşıyorlardı. Hayvan kesim durumlarına bakıldığında 480'inde (%96) hayvan kesimi yoktu. 20'sinde (%4) sürekli hayvan kesimi vardı. Hayvan kesen 20 kişinin 5'i (%25) maske-eldiven kullanıyordu. Çalışmaya katılanların 75'inde (%15) hayvan doğurtma öyküsü vardı. Hayvansal ürünlerle temas durumuna bakıldığında 155'inin (%31) kaynamamış süt tükettiği tespit edildi. Katılımcıların hayvan ve hayvansal ürünlere temas durumlarına göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Katılımcıların Hayvan ve Hayvan Ürünlerine Temas Durumlarına Göre Dağılımı (Erzurum, 2019)

Hayvan ve Hayvan Ürünlerine Temas Özellikleri (n=500)	**n**	**%**
Hayvancılıkla Uğraş (n=500)		
Hiç temas yok	332	66,4
Ara sıra temas	139	27,8
Sürekli temas	29	5,8
Temas Edilen Hayvan Türü (n=168)		
Küçük baş	102	60,7
Büyük baş	52	31
Küçük-büyük baş	14	8,3
Hayvan Kesimi (n=500)		
Kesim yok	480	96
Sürekli kesim	20	4
Hayvan Kesiminde Maske-Eldiven Kullanımı (n=20)		
Var	5	25
Yok	15	75
Hayvan Doğurtma Öyküsü (n=500)		
Var	75	15
Yok	425	85

Kaynatılmamış Süt İçme Öyküsü (n=500)		
Var	155	31
Yok	345	69

Çalışmada KKKA hastalığında diğer risk faktörü olabilecek kene ile temas öyküsü sorgulandı. Kişilerin 14'ünün (%2,8) kene tutunma öyküsü vardı, bunların 12'sinde (%85,7) yaz mevsiminde meydana gelmişti. Hayvanlardan kene çıkartma öyküleri sorgulandığında kişilerin 75'i (%15) hayvanlardan kene çıkartmıştı. Çalışmaya katılanların 70'i (%14) herhangi bir yerde eliyle kene ezerek KKKA açısından riskli temasta bulunmuştu. Çalışmaya katılanların kene ile temas durumları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Katılımcıların Kene ile Temas Durumlarına Göre Dağılımı (Erzurum, 2019)

Kene ile Temas Özellikleri (n=500)	**N**	**%**
Kene Tutunma Öyküsü (n=500)		
Evet	14	2,8
Hayır	486	97,2
Kene Tutunma Mevsimi (n=14)		
Yaz	12	85,7
Kış	2	14,3
Hayvanlardan Kene Çıkartma (n=500)		
Var	75	15
Yok	425	85
Herhangi Bir Yerde Eliyle Kene Ezme(n=500)		
Var	70	14
Yok	430	86

Katılımcıların KKKA yönünden riskli davranışlarına bakıldığında kişilerin 393'ünün (%78,6) pikniğe gittiği, 109'un (%21,8) başka il-ilçeye seyahat öyküsünün

olduğu, 37'sinde (%7,4) KKKA geçiren kişiyle temas öykü varlığı saptandı. Seyahat öyküsü olanların hepsi Erzurum merkeze gelmişti. Çalışmamızda yüksek ateş ve diş eti kanaması, idrarda kan görme gibi kanama şikayetiyle hastaneye başvuran kişi yoktu.

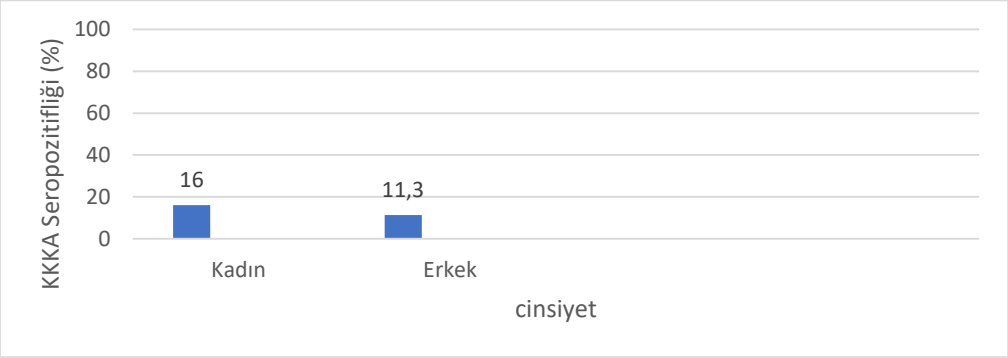
4.2. Serolojik Bulgular

Çalışmaya katılan 500 kişinin seropozitifliklerine bakıldığında 68 kişide (%13,6) KKKA IgG pozitifliği saptandı (Tablo 9).

Tablo 10. Katılımcılarda Tespit Edilen KKKA Seroprevalansı (Erzurum, 2019)

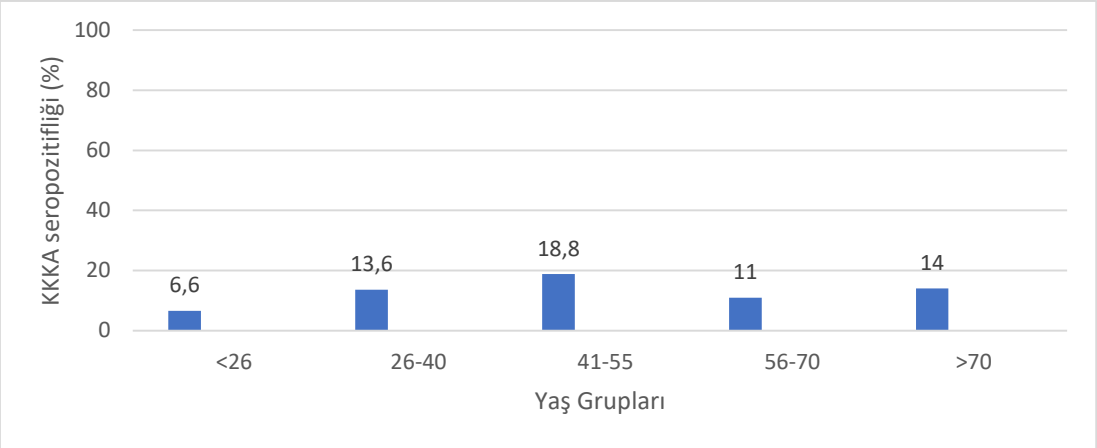
KKKA Belirteçleri	N	%
IgG (+)	68	13,6
IgG (-)	432	86,4

Çalışmaya katılanların cinsiyetlerinin seropozitifliklerine bakıldığında, kadınlarda %16, erkeklerde %11,3 pozitiflik saptanmıştır (Grafik 1).



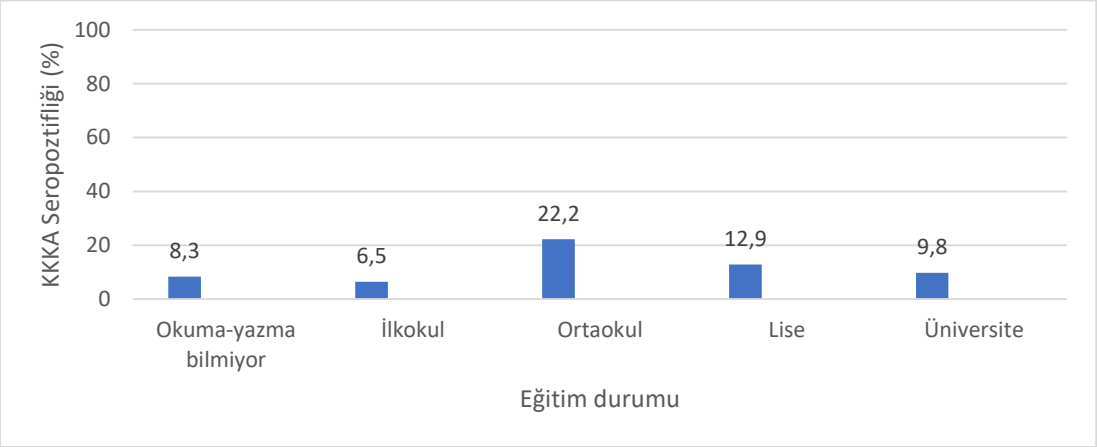
Grafik 1. Cinsiyetlere Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

Yaş gruplarının seropozitifliklerine bakıldığında, 26 yaş altında %6,6, 26-40 yaş grubunda %13,6, 41-55 yaş grubunda %18,8, 56-70 yaş grubunda %11,0, 70 yaş üstü grupta ise %14,0 pozitiflik saptanmıştır (Grafik 2).



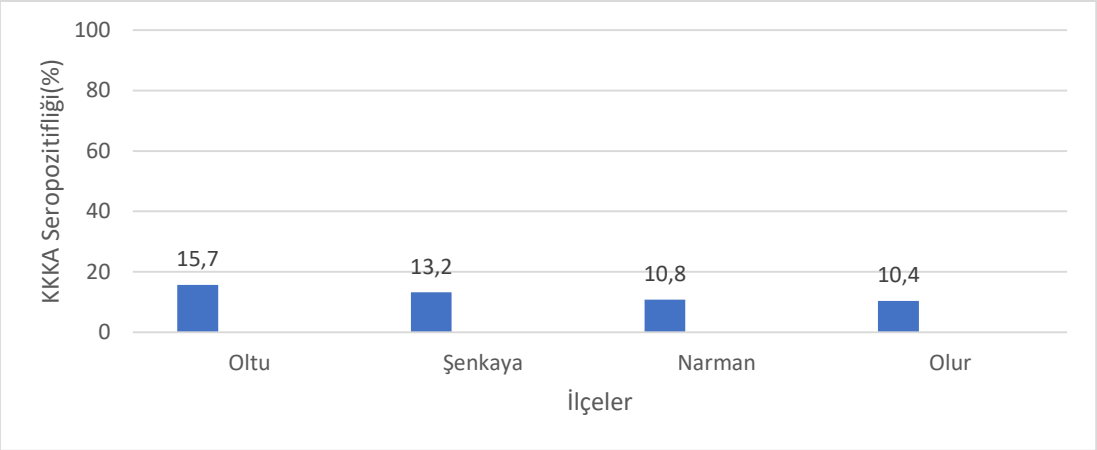
Grafik 2. Yaş Gruplarına Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

Eğitim durumlarına göre test sonuçları incelendiğinde okuma-yazma bilmeyenlerin %8,3, ilkokul mezunlarının %6,5, ortaokul mezunlarının %22,2, lise mezunlarının %12,9 ve üniversite mezunlarının ise %9,8'inde seropozitiflik saptanmıştır (Grafik 3).



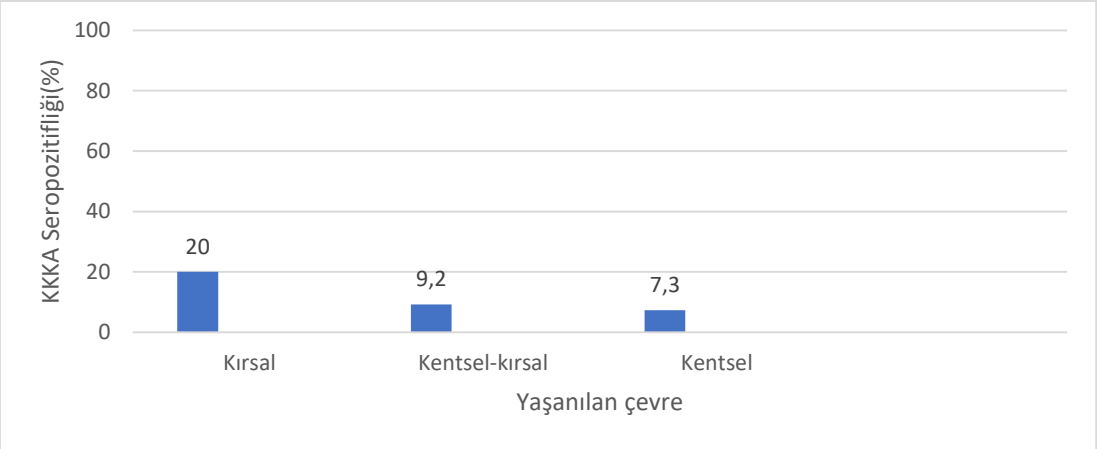
Grafik 3. Eğitim Durumlarına Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

İlçelerdeki seropozitiflik incelendiğinde Oltu'da %15,7, Şenkaya'da %13,2, Narman'da %10,8, Olur'da %10,4 olarak pozitiflik tespit edilmiştir (Grafik 4).



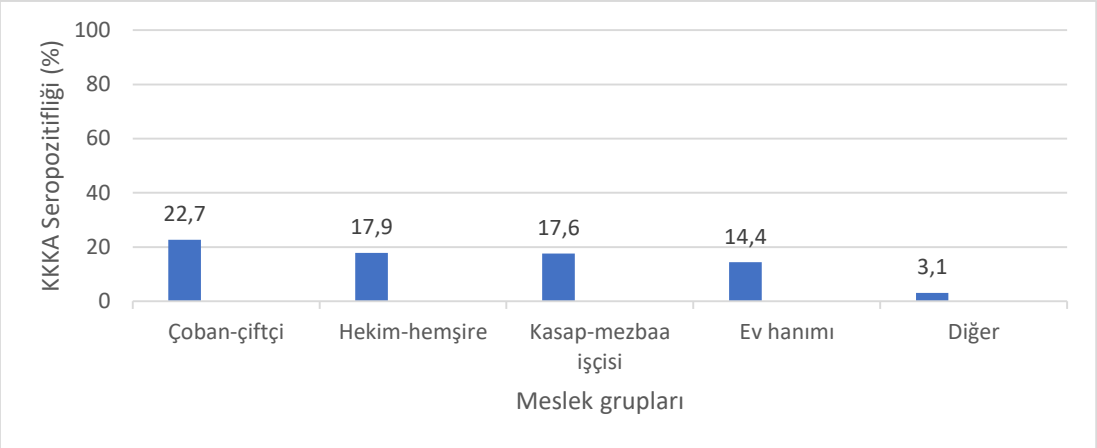
Grafik 4. Yaşanılan İlçelere Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

Katılımcıların yaşadığı çevreye göre saptanan seropozitiflikleri kırsal %20, kentsel-kırsal %9,2, kentsel %7,3 olarak bulunmuştur (Grafik 5).



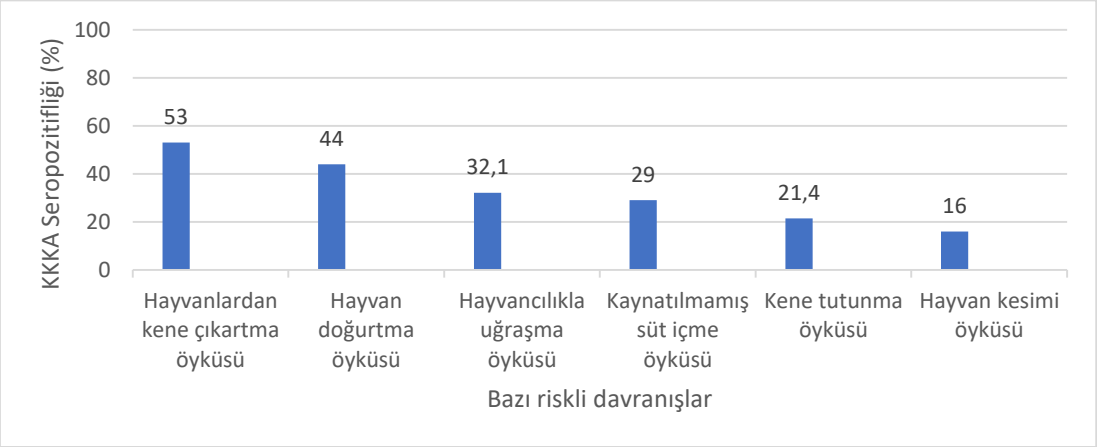
Grafik 5. Yaşanılan Çevreye Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

Meslek gruplarına göre seropozitiflik oranlarına bakıldığında çoban-çiftçilerde %22,7, hekim-hemşirelerde %17,9, kasap-mezbaha işçilerinde %17,6, ev hanımlarında %14,4, diğer meslek gruplarında %3,1 pozitiflik bulunmuştur (Grafik 6).



Grafik 6. Meslek Gruplarına Göre KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

Bazı riskli davranışlara göre seropozitiflikler incelendiğinde hayvanlardan kene çıkartanlarda %53,0, hayvan doğurtma öyküsü olanlarda %44,0, hayvancılıkla uğraşanlarda %32,1, kaynatılmamış süt içenlerde %29,0, kene tutunma öyküsü olanlarda %21,4, hayvan kesimi yapanlarda %16,0 pozitiflik bulundu (Grafik 7).



Grafik 7. Bazı Riskli Davranışların KKKA Seroprevalanslarının Dağılımı (Erzurum, 2019)

Cinsiyete göre saptanan seropozitiflik sonuçları arasındaki farklılığı saptamak için yapılan ki-kare analizi sonucunda kadın-erkek arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11. Cinsiyetlere Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Cinsiyet	Erkek	n	29	227	256	2,304	0,129
		%	11,3%	88,7%	100,0%		
	Kadın	n	39	205	244		
		%	16,0%	84,0%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

Yaş grupları arasında KKKA seropozitifliği en az %6.6 ile <26 yaş grubunda saptanmış olup en çok %18,8 ile 41-55 yaş grubunda saptanmıştır. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 12. Yaş Gruplarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Yaş	<26	n	5	71	76	7,187	0,126
		%	6,6%	93,4%	100,0%		
	26-40	n	18	114	132		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		
	41-55	n	28	121	149		
		%	18,8%	81,2%	100,0%		
	56-70	n	11	89	100		
		%	11,0%	89,0%	100,0%		
	>70	n	6	37	43		
		%	14,0%	86,0%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

Öğrenim durumları arasında ortaokul mezunu kişilerde seropozitiflik %22,2 olarak bulunmuş olup en yüksek orana sahip gruptur. Ortaokul mezunlarında sonra eğitim düzeyleri arttıkça seropozitfliğin azaldığı gözlenmiştir. Yapılan analiz sonucunda eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,034) (Tablo 12).

Tablo 13. Öğrenim Durumlarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Öğrenim Durumu	Okuma Yazma Bilmiyor	n	1	11	12	10,417	0,034
		%	8,3%	91,7%	100,0%		
	İlkokul	n	3	43	46		
		%	6,5%	93,5%	100,0%		
	Ortaokul	n	24	84	108		
		%	22,2%	77,8%	100,0%		
	Lise	n	30	202	232		
		%	12,9%	87,1%	100,0%		
	Üniversite	n	10	92	102		
		%	9,8%	90,2%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

Yaşanılan ilçeler değerlendirildiğinde Oltu ilçesinde %15,7 oranında en yüksek seropozitiflik bulunmuştur. İlçeler arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Yerleşim yeri kırsal olanlarda KKKA seropozitifliği %20, kentsel olanlarda %7,3'tür. Yerleşim yeri açısından seropozitiflik karşılaştırıldığında kırsal kesimde istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek pozitiflik saptanmıştır (p=0,01) (Tablo 13).

Tablo 14. Yaşanılan İlçe ve Çevrelere Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
İlçe	Olur	n	5	43	48	1,899	0,594
		%	10,4%	89,6%	100,0%		
	Narman	n	10	83	93		
		%	10,8%	89,2%	100,0%		
	Oltu	n	36	194	230		
		%	15,7%	84,3%	100,0%		
	Şenkaya	n	17	112	129		
		%	13,2%	86,8%	100,0%		
Yaşanılan Çevre	Kentsel	n	11	140	151	15,064	0,001
		%	7,3%	92,7%	100,0%		
	Kırsal	n	46	184	230		
		%	20,0%	80,0%	100,0%		
	Kentsel-kırsal	n	11	108	119		
		%	9,2%	90,8%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

Meslek grupları açısında KKKA seropozitifliği değerlendirildiğinde, riskli grupta pozitiflik oranı %22,7, riski düşük olan grupta ise %3,1'dir. Meslek grupları arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 15. Meslek Gruplarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Meslek	Çoban-Çiftçi	n	35	119	154	27,045	<0,001
		%	22,7%	77,3%	100,0%		
	Kasap-Mezbaa İşçisi	n	3	14	17		
		%	17,6%	82,4%	100,0%		
	Hekim-Hemşire	n	7	32	39		
		%	17,9%	82,1%	100,0%		
	Diğer	n	5	157	162		
		%	3,1%	96,9%	100,0%		
	Ev Hanımı	n	18	110	128		
		%	14,1%	85,9%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

KKKA seropozitifliğiyle ilgili olabileceği düşünülen faktörlerden olan hayvan ve hayvansal ürünlere temas durumlarına bakıldığında hayvancılıkla ara sıra ve sürekli uğraşanlarda sırasıyla seropozitiflik oranı %35,3 ve %20,7 iken hayvancılıkla uğraşmayanlarda bu oran %3,9'dur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı derecededir ($p<0,001$).

Hayvan doğurtma öyküsü olanlarda KKKA seropozitifliği %44,0 olup olamayanlarda seropozitiflik %8,2'dir. Hayvan doğurtma öyküsü olan kişilerde bulunan pozitiflik oranı hayvan doğurtma öyküsü olmayan kişilere göre önemli düzeyde yüksektir ($p<0,001$).

Hayvan kesip kesmeme durumlarına göre kişiler karşılaştırıldığında hayvan kesenlerin seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kişilerin kaynatılmamış süt içme durumlarına göre KKKA seropozitifliklerine bakıldığında kaynamamış süt içenlerde seropozitiflik oranı

%29,0, içmeyenlerdeki oran %6,7'dir. Kaynatılmamış süt içme durumu ile KKKA seropozitifliği arasında anlamlı bir fark mevcuttur (p<0,001) (Tablo 15).

Tablo 16. Hayvan ve Hayvansal Ürünlere Temasa Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Hayvancılıkla Uğraşma	Hiç Temas Yok	n	13	319	332	83,195	<0,001
		%	3,9%	96,1%	100,0%		
	Ara Sıra Temas	n	49	90	139		
		%	35,3%	64,7%	100,0%		
	Sürekli Temas	n	6	23	29		
		%	20,7%	79,3%	100,0%		
Hayvan Doğurtma Öyküsü	Var	n	33	42	75	69,396	<0,001
		%	44,0%	56,0%	100,0%		
	Yok	n	35	390	425		
		%	8,2%	91,8%	100,0%		
Hayvan Kesimi	Kesim Yok	n	29	227	256	0,726	0,394
		%	11,3%	88,7%	100,0%		
	Sürekli Kesim	n	39	205	244		
		%	16,0%	84,0%	100,0%		
Kaynatılmamış Süt İçme Öyküsü	Var	n	45	110	155	45,529	<0,001
		%	29,0	71,0	100,0		
	Yok	n	23	322	345		
		%	6,7	93,3	100,0		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

Hayvanlardan kene çıkaran kişilerde saptanan KKKA seropozitifliği %53,3, böyle bir öykü vermeyenlerde ise bu durum %6,6 olarak tespit edildi. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık vardı (p<0,001).

Kene tutunma öyküsü olan kişilerle kene tutunma öyküsü vermeyen kişiler karşılaştırıldığında kene tutunanlarda KKKA seropozitifliği %21,4, tutunmayanlarda

bu oran %13,4'tü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Kene temas şekillerinden olan kene ezme öyküsüne bakıldığında kene ezenlerdeki seropozitiflik %52,9, ezmeyenlerde %7,2 olarak bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 16).

Tablo 17. Kene İle Temas Durumlarına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Hayvanlardan Kene Çıkartma Öyküsü	Var	n	40	35	75	118,549	<0,001
		%	53,3%	46,7%	100,0		
	Yok	n	28	397	425		
		%	6,6%	93,4%	100,0		
Kene Tutunma Öyküsü	Var	n	3	11	14	0,751	0,386
		%	21,4%	78,6%	100,0		
	Yok	n	65	421	486		
		%	13,4%	86,6%	100,0		
Herhangi Bir Yerde Kene Ezme Öyküsü	Var	n	37	33	70	15,943	<0,001
		%	52,9%	47,1%	100,0%		
	Yok	n	31	399	430		
		%	7,2%	92,8%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	84,6%	100,0		

Kene temasını artıran aktivitelerden olan pikniğe gitmek de risk faktörleri arasında yer almaktadır. Pikniğe gidenlerde ve gitmeyenleri karşılaştırdığımızda sırasıyla seropozitiflik %16,8 ve %1,9 olarak bulundu. Pikniğe gidenlerin seropozitiflik oranı istatistiksel olarak pikniğe gitmeyenlerden yüksektir (p<0,001) (Tablo 17).

Tablo 18. Pikniğe Gitme Durumuna Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Pikniğe Gitme Öyküsü	Var	n	66	327	393	15,943	<0,001
		%	16,8%	83,2%	100,0%		
	Yok	n	2	105	107		
		%	1,9%	98,1%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi geçiren kişiyle temas öyküsü olanlarda KKKA seropozitifliği %51,4, olmayanlarda ise seropozitiflik %10,6 bulundu. KKKA geçiren kişiyle teması olanlardaki bu oran, olmayanlara göre önemli düzeyde yüksektir (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 19. Çevrede KKKA Geçiren Kişi Varlığına Göre KKKA Seroloji Sonuçlarının Karşılaştırılması (Erzurum, 2019)

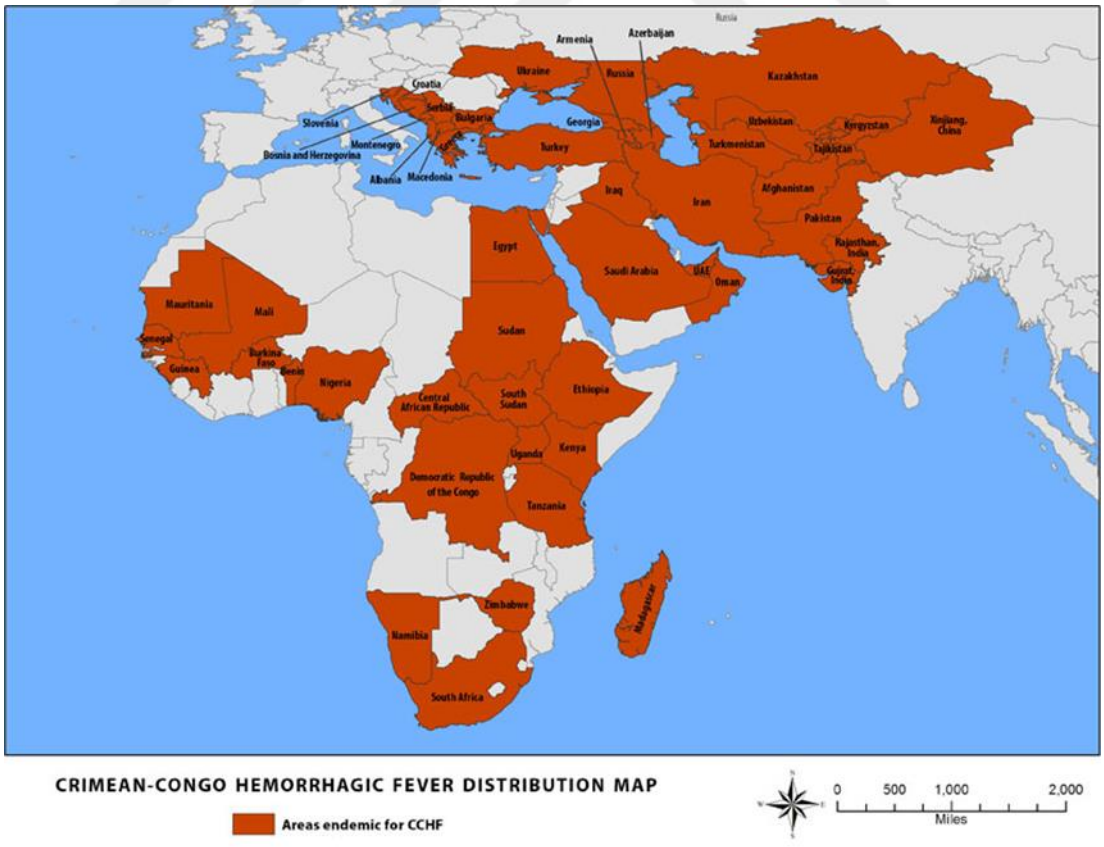
			Sonuç		Toplam	χ^2	p
			Pozitif	Negatif			
Çevrede KKKA Geçiren Kişi Varlığı	Var	n	19	18	37	48,462	<0,001
		%	51,4%	48,6%	100,0%		
	Yok	n	49	414	463		
		%	10,6%	89,4%	100,0%		
	Toplam	n	68	432	500		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		

5. TARTIŞMA

Önemli zoonozlardan olan KKKA, Bunyaviridea ailesinin Nairovirüs alt grubuna ait virüslerin neden olduğu akut ve mortal seyredebilen bir hastalıktır. Hastalık, Hyalomma cinsi kenelerin tutunması, enfekte insanların ve viremik dönemdeki evcil hayvanların kan ve vücut sıvılarıyla temas ile bulaşır

İlk olarak Kırım'da görülen ve adını da o bölgeden edinen KKKA, günümüzde Dünyada geniş bir yelpazede görülüyor olup coğrafi dağılımı Batı Çin'den, Güney Asya'dan Orta Doğu'ya, İspanya'ya, Balkanlar'a ve Afrika'nın çoğuna yayılan alanları içerir (79). KKKA'nın Dünya genelindeki dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir (80).

Bu hastalık ülkemizde ilk defa 2002 yılında Tokat ilinde görülmüş olmasına rağmen ilk tanı 2003 yılında konulmuştur. Bu yıldan itibaren Türkiye için önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Halen önemini korumaktadır. Özellikle endemik bölgelerde (Sivas, Tokat, Erzurum, Yozgat, Amasya gibi) yaşayan kişilerin yaşamını büyük ölçüde etkilemektedir.



Şekil 9. KKKA'nın Dünya Genelindeki Dağılımı (80)

Ülkemizde 2002 yılından 2008 yılına gidildikçe KKKA vaka sayılarında artış görülmekteyken 2009'dan 2017 yılına doğru azalma eğrisi çizmiştir. 2002 - 2017 yılları arasında toplamda 10.552 KKKA vakası görülmüştür. Bu olguların 501 tanesi mortal seyretmiştir. Mortalite hızı (1.000.000) yıllar içinde kişilerin farkındalığının artması, erken başvuru yapmaları, hastanede bakım imkanlarının iyileşmesi gibi faktörlere bağlı olarak 0,88'den 0,2'ye gerilemiştir (13).

Çalışmamızda Erzurum ilinin endemik ilçelerinde yaşayan halkın KKKA seroprevalansının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu hedefe ulaşmak için yapılan hane ziyaretlerinde gönüllü kişilere anket uygulaması yapıldı. Uygulanan anket ile hem hane halkının risk faktörlerine farkındalığını arttırılması hem de bu risk faktörlerinin seroprevalans oranına etkisinin saptanması hedeflendi.

Oltu, Olur, Narman ve Şenkaya da gerçekleştirdiğimiz 500 kişinin dahil edildiği bu çalışmada KKKA seroprevalansını %13,6 olarak saptandı.

Ülkemiz KKKA için endemik ülkeler arasında yer almaktadır. Ülkemizde KKKA, gerek olgu sunumları, gerek olgu serileri, gerek seroprevalans çalışmaları ve gerekse patofizyogenez çalışmaları şeklinde birçok bilimsel çalışmada oldukça geniş yer tutmaktadır.

İlimiz sınırları içinde yapılan en geniş çaplı çalışma; Özkurt ve ark. tarafından riskli meslek gruplarında 2004 yılında yapılmıştır. Çalışmaya 250 kişi alınmış ve bunların 44 (%17,6) tanesinde seropozitiflik saptanmıştır (81). Bu çalışma riskli meslek grupları arasında yapıldığı için seroprevalans oranları bizim çalışmamızdan daha yüksek olarak bulunmuştur.

Sonraki yıllarda ilimizin de dahil edildiği bir seroprevalans çalışması olan Çağlayık ve ark.'nın 2014 yılında 7 coğrafi bölgeyi temsil edecek şekilde 1066 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada İstanbul'dan 342, Yozgat'tan 163, Aydın'dan 155, Adana'dan 143, Samsun'dan 99, Gaziantep'ten 91 ve Erzurum'dan 76 kişiye ulaşılmıştır. Erzurum'da belirlenen bölgelerden sadece bir köyden izin alınabilmesi katılımcı sayısının az olmasının nedeni olarak gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 76 kişiden 1'inde seropozitiflik saptanmış, oran %1,3 bulunmuştur. Erzurum'un KKKA için endemik iller arasında olmasına rağmen seropozitivite oranın düşük olmasının çalışma için seçilen bölgenin çok sınırlı olması ve izin konusunda yaşanan sıkıntılardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (82).

İlimizde yapılan diğer bir çalışma da; 2014 yılında Çağlayık ve ark.'nın mezbaha çalışanları arasında yapmış olduğu 61 kişinin dahil edildiği çalışmadır. Az sayıda kişiyle yapılan bu çalışmada KKKA seropozitifliği %1,6 olarak bulunmuştur (83).

İlimiz komşu illerinden olan ve endemik iller arasında sayılan Erzincan'da Çıkman ve ark. 2015 yılında yaptığı 372 kişinin dahil edildiği çalışmada KKKA seropozitifliği çalışmamıza benzer şekilde %14.0 olarak bulunmuştur (84). Benzer şekilde Köksal ve ark. tarafından 2009-2010 yılları arasında Gümüşhane, Giresun, Artvin ve Erzincan'dan KKKA hastalığı geçiren kişiyle aynı evde yaşayan ve yakın komşuluğu olan 625 kişinin dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın içeriğinde sonuçlar il il ayrılmamış genel olarak yorumlanmıştır. Bu popülasyonda seropozitivite %13,6 olarak bulunmuştur (78).

Diğer bir endemik ilimiz olan Tokat'ta Tekin ve ark. 2010 yılında yaptığı risk grupları ve kontrol grubundan oluşan 715 kişilik çalışmada kontrol grubunda KKKA seropozitifliğini %4,6, sağlık çalışanlarında %2, hayvancılıkla uğraşanlarda %23, KKKA hastalığını geçirenlerin yakınlarında %22,8 ve kene tutunanlarda %10 olarak saptamışlardır. Genel popülasyonun KKKA seropozitivitesi ise %14,4 bulunmuştur (85). Benzer şekilde Bayram ve ark. 2012 yılında Van ilinde yaptıkları KKKA seroprevalansı araştırmasında 15-79 yaş arasındaki 368 kişiye ulaşmışlar ve 53 kişide KKKA IgG pozitif saptamışlardır. Bu nüfustaki seropozitiflik %14.4 olarak hesaplanmıştır (86).

Endemik iller arasında yapılan en geniş çalışma Bodur ve ark. tarafından Ocak-Nisan 2009 tarihleri arasında 3.557 kişi dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda seropozitiflik %10 olarak bulunmuştur. Çalışmanın endemik bölgelerde yapıldığı belirtilmiş fakat dahil edilen illerden kaç kişinin alındığı, illere göre nüfus dağılımının nasıl olduğu net ifade edilmemiştir (77).

Endemik iller arasında sayılmayan Aydın ilinde yapılan iki seride Ertuğrul ve ark. 2012 yılında yaptığı 429 kişiyi kapsayan, KKKA vakalarının saptandığı 3 ilçenin dahil edildiği çalışmada seropozitivite %19,6 olarak saptanmıştır (87). Öztürk ve ark. 2017 yılında yayınladıkları 293 kişiyi dahil ettikleri çalışma ise endemik olmayan bölgeleri kapsamakta olup seropozitivite %19,7 bulunmuştur (88). Bu sonuçlar Aydın'ın da endemik iller arasında alınabilmesi konusunda dikkat çekicidir.

Ülkemizde KKKA vakalarının az görüldüğü illerde yapılan seroprevalans çalışmalarında Konya'da Özdemir ve ark. 2016 yılında seroprevalans oranını %3.8, Manisa'da Gazi ve ark. 2016 yılında bu oranı %3,7 olarak bulmuşlardır (89, 90).

Yurtdışı çalışmalarını gözden geçirdiğimizde seçilen bölge ve halkın risk faktörlerine maruziyetlerine göre değişen sonuçlar karşımıza çıkmaktadır.

Komşumuz olan Bulgaristan'da da bu konuyla ilgili çok miktarda çalışma mevcuttur. Christova ve ark. 2011 yılında yaptıkları 1018 kişini dahil edildiği çalışma Bulgaristan'ın genel KKKA seropozitifliğinin saptanmasını amaçlamıştır. Çalışma sonucunda genel seroprevalans %2,8, endemik bölgelerden Burgas'ta %7,6, Haskova'da %4,6 ve Blagoevgrad ve Ruse gibi endemik olmayan bölgelerde ise %1 civarında tespit edilmiştir (91). Christova ve ark. Mayıs-Kasım 2015 yılında yaptığı 1500 kişiyi kapsayan geniş çaplı çalışmada seropozitiflik %3,7 olarak bulunmuştur. Çalışmaya Bulgaristan'ın hemen her bölgesinden kişiler dahil edilmiştir. Yine aynı çalışmada Güneydoğu Bulgaristan'da bulunan endemik bölgelerden sayılan Haskova'da seropozitivite %20 olarak bildirilmiştir. İrdelediğimiz bu çalışmada karşılaştırılarak yıllar içindeki bu seropozitiflik artışına da vurgu yapılmıştır. Endemik bölgelerde KKKA'nın önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu belirtilmiştir (92).

Diğer bir komşumuz Yunanistan'da yapılan KKKA seroprevalans çalışmalarında farklı sonuçlar mevcuttur. Papa ve ark. 2010-2012 yılları arasında yaptığı, özellikle yüksek seropozitifliğe sahip Kuzeybatı bölgelerde gerçekleştirilen 166 kişinin alındığı çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuca yakın olarak seroprevalans %14,4 bulunmuştur (93). Benzer yıllarda Yunanistan'ın Batı bölgesinde Sargianou ve ark. tarafından yapılan 207 kişinin alındığı çalışmada KKKA seroprevalansı %3,4 olarak bulunmuş (94). Çalışmanın sonunda önceki yıllardaki çalışmalar göz önüne alınarak bölgeler arasındaki seroprevalans oranları arasındaki farklılığın kene türü farklılığına bağlı olabileceği söylenmiş, bu konuda araştırmalara ihtiyaç olduğuna vurgu yapılmıştır.

Endemik ülkeler arasında yer alan İran'da Mostafavi ve ark. tarafından 2011 yılında 190 kişinin alındığı çalışma kasap ve mezbaha çalışanlarında yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda KKKA seropozitifliği %16,5 olarak bulunmuştur ve KKKA bulaşında hayvansal ürünlere temasın önemli rol oynadığına vurgu yapılmıştır (95).

Hayvanlardan bulaşa vurgu yapılan diğer bir araştırma da 2009 yılında Mustafa ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya 330 kişi dahil edilmiş ve seroprevalans %11,2 olarak bulunmuştur (96).

Cinsiyet, KKKA enfeksiyonuna maruz kalma açısından önemli bir risk faktörü değildir. Kene ile temas her cinsiyet ve yaşta meydana gelebilmektedir (97). Özellikle ülkelerdeki kadın nüfusunun çalışma hayatının neresinde yer aldığı cinsiyetler arasındaki farkın oluşmasında etkili bir faktördür. Çalışmamızda cinsiyetler arasındaki seropozitiflikte kadın hakimiyeti olup oranlar %16 ve %11,3 olarak bulunmuştur. Bu faklılık, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadınların çiftçilik ve hayvancılıkta en az erkekler kadar etkin rol almasına bağlandı.

Riskli meslek gruplarında kadınların daha aktif rol almasına vurgu yapan bir diğer çalışma da Günaydın ve ark. tarafından Doğu Karadeniz bölgemizde yapılan 2004-2006 yıllarında KKKA tanısı alan 102 hastanın incelendiği çalışmadır (98). Bu çalışmada KKKA nedeniyle takip edilen hastaların %67,6'sının kadın olduğu bildirilmiştir.

Yurtiçi ve yurt dışı çoğu çalışma, bizim çalışmamızdan farklı olarak erkeklerin kadınlardan daha çok KKKAV'ye maruz kaldığını göstermektedir. Özdemir ve ark. Konya'da yaptığı seroprevalans çalışmasında IgG pozitifliği saptanan 8 kişinin de erkek olduğu bildirilmiştir. Fajs ve ark. 2012-2013 yılları arasında Kosova'da yaptığı çalışmada erkeklerdeki KKKA seroprevalansı daha yüksek bulunmuştur (99). Sadeuh-Mba ve ark. tarafından Kamerun'da yapılan çalışmada KKKA ELISA IgG pozitifliği saptanan altı kişinin hepsi erkekti (100). Sharifi-Mood ve ark. 1999-2011 yılları arasında KKKA tanısı konan 362 kişiyi dahil ettiği çalışmadaki popülasyonun %86'sını erkekler oluşturmaktaydı (101). Bu durum erkeklerin çalışma hayatında daha aktif olduğu, KKKA hastalığı için mesleki riskin çok olduğu işlerde çalışmalarına bağlanmıştır.

Çalışmamızda yaş grupları arasında KKKA seropozitifliğini en çok gördüğümüz yaş aralığı 41-55 yaşlarıdır. Bu grupta seropozitiflik %18,8 olarak bulundu. Sıralamada ikinci sırada %14,0 pozitiflik ile >70 yaş grubu yer almaktadır. En az seropozitiflik görüdüğümüz grup ise <26 yaşında olanlardır. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu değişkenlik; 41-55 yaş aralığında hayvan ve

hayvansal ürünlere temasın fazla olması, diğer sık görülen yaş aralığı olan >70 yaş için de keneyle temasın daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ülkemizde yapılan çoğu çalışmada da yaş gruplarına göre KKKAV ile karşılama oranları da bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi. Çıkman ve ark. Erzincan'da yaptıkları çalışmada KKKA IgG pozitifliği 21-40 yaş grubunda %19,2, 41-60 yaş grubunda %30,8 ve >60 yaş grubunda %50,0 olarak bulunmuştur (83). Yaş arttıkça seropozitifliğin arttığı görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Köksal ve ark. endemik bölgelerde yaptığı çalışmada KKKA seropozitif bireylerin seronegatiflerden anlamlı olarak daha yaşlı oldukları görülmüştür (84). Bu durum vektör görevi gören kenelerle olan temasın yaşla artmasına bağlanmıştır.

Yurt dışı verilerine baktığımızda Sidira ve ark. 2009-2010 yılları arasında Yunanistan'da yaptıkları çalışmada seropozitif ve seronegatif kişilerin yaş ortalaması sırasıyla 73.6 (yaş aralığı 26-90) ve 55.6 (yaş aralığı 2-96) olarak tespit edilmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (102). Diğer enfeksiyon hastalıkları gibi KKKA'ya da yakalanma riskinin yaşla arttığı ve tarımsal faaliyetlerinde buna katkı sağladığı sonucuna varılmıştır. Saptadığımız sonucun aksine; Chinikar ve ark. 2012 yılında İran'da yaptıkları çalışmada seropozitifliği en çok 20-39 yaş aralığında saptanmışlar ve yaş arttıkça bu oranın azaldığını görmüşlerdir (103). Bu tablonun bu yaş aralığının daha fazla hayvancılıkla uğraşmasına, hayvan kesimi yapmasına ve çiğ hayvan ürünlerine daha çok temas etmesine bağlı olduğu kanısına varılmıştır.

Çalışmaya dahil ettiğimiz bireylerin KKKA seropozitifliğini öğrenim durumlarına göre karşılaştırdığımızda ortaokul mezunlarının %22,2 ile en yüksek orana sahip olduğunu görmekteyiz. Bireylerin eğitim düzeyleri arttıkça da bu oran azalarak üniversite mezunlarında %9,8 olarak bulunmuştur. Bu sonucun alınmasında kişilerin eğitim düzeyleri arttıkça hastalıklara karşı farkındalığın ve koruyucu önlemlere karşı hassasiyetin artmasının etkili olduğu kanaatindeyiz. Eğitim düzeyleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Chinikar ve ark.'nın İran'da yaptığı çalışmada 0-5 yıl arasında öğrenim görenlerde seropozitivite %22,5 olup bu oran anlamlı olarak azalarak 12 yıldan fazla öğrenim görenlerde %0,0'a kadar gerilemiştir (103). Greiner ve ark. Gürcistan'da yaptığı çalışma, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla benzer olup KKKA tanısı konan birey sayısı ortaokul

mezunları grubunda en fazla olup üniversite mezunlarının olduğu gruba gidildikçe azalmaktaydı (104).

Ülkemizde KKKA için vektörlük görevi gören kenelerden Hyaloma marginatum, Hyalomma anatolicum ve Dermacentor marginatus yaygın olarak bulunmaktadır. Epidemilerle asıl ilişkilendirilen H. marginatum türü kenedir (17, 34, 105). Kenelerin nerelerde yoğun olarak bulunacağı iklim, çevre ve konak hayvan faktörlerine bağlıdır. H. marginatum kurak seyreden bozkır iklimine uyum sağlamıştır. Nemli toprakları pek sevmez (106). İlimizde KKKA vakalarının en çok görüldüğü 4 ilçe çalışmaya dahil edildi. Bu ilçeler Olur, Narman, Oltu ve Şenkaya'ydı. Bu ilçelerde iklim, çevre faktörleri genel olarak benzer olduğundan seropozitiflikler Olur'da %10,4, Narman'da %10,8, Oltu'da %15,7 ve Şenkaya'da %13,2 saptanmış olup anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Türkiye'deki kırsal kesimde yaşayan halkın ana geçim kaynağını tarımsal alanda çalışma oluşturmaktadır. Tarımsal bölgedeki iş imkanları KKKA hastalığının bulaşı için risk faktörü teşkil etmektedir. Çalışmamızda kişilerin %46'sı kırsal kesimde yaşamaktaydı ve kırsal kesimde yaşayanların seropozitfliği %20,0 ile kentsel bölgede yaşayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti.

Ülkemizdeki çalışmaların genelinde de kırsal bölgede yaşayanların KKKAV ile enfekte olma oranları daha yüksek bulunmuştur. Baştuğ ve ark. Ankara'da yaptıkları KKKA geçiren 220 kişinin alındığı çalışmada kırsal bölgede yaşama oranı %77,7 olarak bulunmuştur (71). Güneş ve ark. 2006 yılında, 782 kişinin alındığı Tokat ve Sivas ilinde gerçekleştirdikleri çalışmada da kırsal bölgedeki seropozitiflik %12,8, kentsel bölgede bu değer %2 olarak bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (107).

Yurtdışı verileri de ülkemizdekilerle benzer sonuçları içermektedir. Ansari ve ark. İran'da yaptığı 2000-2012 yılları arasında KKKA tanısı koyulan 647 kişi ile yaptıkları çalışmada bu kişilerinde %74,9'unun kırsal bölgeden geldiğini saptamışlardır (108). Xia ve ark. Çin'de yaptıkları seoprevalans çalışmasında kırsal bölgedeki seropozitifliğin %4,5, kentsel bölgedeki oranın ise %0,5 olduğu bildirilmiştir (109). Bütün bu çalışmaların aksine İzadi ve ark. İran'ın Sistan ve Baluchestan bölgesinde yaptıkları seroprevalans çalışmasında KKKA IgG pozitif saptadıkları kişilerin hepsi kentsel bölgede yaşamaktaydı (110). Literatürden farklı

olan bu sonuç kentsel bölgede yaşayanların, kırsal bölgeleri sık sık ziyaret etmelerine ve kırsal bölge kültürüyle yaşamalarına bağlandı.

Endemik bölgede özellikle kırsal bölgede yaşayan kişilerin kene temasından korunmak için bireysel önlemlere dikkat etmeleri gerekmektedir. Kenelerin çok olduğu alanlardan uzak durmaları, kendilerini kene tutup tutmadığını sürekli kontrol etmeleri, riskli zamanlarda açık renkli ve açık alan bırakmayacak kıyafetler giymeleri ve vücutlarında açıkta alan kaldığında insektisit kullanmaları bu önlemlerin başında gelmektedir (31).

KKKA hastalığına bazı meslek gruplarında ve insan popülasyonlarında daha sık rastlanmaktadır. Özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar bu gruplar arasında ilk sıralardadır. Ayrıca bu sıralamada kasaplar, mezbaha çalışanları, veterinerler, deri fabrikası işçileri, avcılar yer almaktadır (3). Biz de sınıflandırmamızı riskli meslek gruplarına göre çiftçi-çobanlar, kasap-mezbaha çalışanları ve sağlık çalışanları, ev hanımları ve diğer olarak şekillendirdik. Riskli meslek gruplarında seropozitifliği anlamlı olarak yüksek bulduk. Çalışmamızda en riskli meslek grubu olarak %22,7 seropozitiflikle çoban ve çiftçiler bulundu.

İlimizde 2004 yılında Özkurt ve ark.'nın yaptığı riskli meslek gruplarında KKKA seroprevalansının araştırıldığı çalışmada, veterinerlerin %25 ile en yüksek oranda seropozitiviteye sahip oldukları görülmüştür. Diğer meslek gruplarındaki oranın sırasıyla sağlık çalışanlarında %20, çiftçilerde %16,6 ve mezbaha çalışanlarında %13,6 olduğu gözlenmiştir (81).

KKKA'nın risk gruplarından özellikle hangi popülasyonda daha çok görüldüğü konusunda İran'da yapılan bir çalışmada KKKA tanısı alan vakaların %34'ünün mezbaha çalışanları, %28,5'inin çiftçi ve hayvancılıkla uğraşanlar olduğu bulunmuştur (101). Benzer şekilde Kenya'da yapılan bir çalışmada ateş yüksekliği sebebiyle başvuran olguların %19'unun KKKAV ile enfekte olduğu bulunmuş ve bu popülasyonda çiftçilerde en yüksek oranda bulunduğu gözlenmiştir (111).

Viremik hayvanların kesimi sırasındaki bulaş ihtimali ve çiğ hayvansal ürünlere temas etmeleri sebebiyle kasap-mezbaha işçileri KKKAV ile karşılaşmaktadırlar. Çalışmamızda kasap-mezbaha işçilerinin seropozitifliği %17,6 oranı ile meslek sıralamasında üçüncü sırada yer alıyordu. Kasap ve mezbaha çalışanlarının KKKA enfeksiyonuna maruziyet riski en güzel İran'ın aynı bölgesinde

yapılan iki çalışmanın sonuçlarına bakılarak anlaşılmaktadır. İzadi ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları genel popülasyondaki seroprevalansın araştırıldığı çalışmada seropozitiflik %2,4 bulunmuş, 2011 yılında kasap ve mezbaha çalışanlarında yaptıkları çalışmada ise %16,49 olarak bulunmuştur (95, 110).

Epidemiyolojik çalışmalar KKKA'nın kişiden kişiye solunum yoluyla kolayca bulaşmadığını göstermektedir. Fakat hastaların enfekte kan ve doku örneklerine temas durumunda bulaş riski yüksektir. Endemik bölgelerde görev alan sağlık çalışanları için esas risk, takip ettikleri hastaların özellikle kanama odaklarına müdahaleleri sırasında oluşmaktadır ve genelde bu hastaların hemorajik dönemlerine denk gelmektedir. Nazokomiyal bulaş Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkeden bildirilmiştir (112). Çalışmamızda hekim-hemşireler %17,9 seropozitifliğe sahipti ve bu değer genel seropozitiflikten yüksekti. Sağlık çalışanları arasında perkütan yaralanmaya maruz kalanlar en yüksek bulaşma oranına sahiptir. Hasta takibi sırasında bulaş riskini en aza indirmek için maske, eldiven, uzun önlük ve gözlük mutlaka kullanılmalı, hastaya kullanılan kesici-delici aletler özellikle enjektörlerin kapağı kapatılmadan uygun şekilde atık kutusuna atılmadır (113). Sağlık çalışanlarında korunma önlemlerinin önemine vurgu yapan Tekin ve ark. 2010 yılında risk gruplarının seroprevalansını saptadıkları çalışmada sağlık çalışanlarının seroprevalansı %2 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Çoban, çiftçi, kasap ve hayvancılıkla uğraşanlarda bu oran %20 civarındadır (84).

Çalışmayı yaptığımız çevrede kadınların çoğu ev hanımı olarak görünmekte olmasına rağmen eşlerine destek amacıyla tarım ve hayvancılıkla da uğraşmaktaydılar. Ev hanımlarında bulduğumuz %14,1 seropozitiflik de bu kadınların tarım ve hayvancılıkta erkeklere ne kadar destek olduklarını göstermektedir.

KKKA hastalığında viremik hayvanlarla temas oldukça önemlidir. Hayvanlarda KKKAV replike olmasına rağmen hiçbir hastalık belirtisi görülmez(114). Hayvanlarda KKKA seroprevalansının araştırıldığı çalışmada Tuncer ve ark. evcil hayvanlarda seropozitifliği keçilerde %66,0, koyunlarda %31,8 ve sığırlarda %13,0 olarak bulmuştur (115).

Çalışmamızda hayvancılıkla uğraş risk faktörü olarak değerlendirildi. Temasın mevcut olup olmadığını sorguladığımız hayvanlar KKKA prevalansının

yüksek olduğu koyun, keçi ve sığırlardı. Fakat atların, eşeklerin, domuzların serum örneklerinde de antikor saptanmıştır (116). Afrika'da deve kuşlarının kesimini yapanların özellikle bu hayvanların derilerini yüzerken kene ile temas sonucu enfekte oldukları bulunmuştur (117). Sonuçlarımızda hayvancılıkla sürekli uğraşan, ara sıra uğraşan ve uğraşmayanlardaki seropozitiflik sırasıyla %20,7, %35,3 ve %3,9 bulundu ve hayvanclıkla uğraş istatistiksel olarak risk faktörüydü. Erzincan'da yapılan çalışmada da benzer şekilde çiftlik hayvanlarıyla temas eden grupta KKKA IgG pozitif saptananların %88,5'inin çiftlik hayvanlarıyla temas öyküsü mevcuttu (82). Christova ve ark. 2015 yılında Bulgaristan'da yaptıkları çalışmada çiftlik hayvanlarıyla temas halinde olanlarda KKKA seroprevalansı %10,7 iken teması olmayanlarda bu oran %2 bulunmuş ve bu durum istatiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir (92). İran'da 2011'de yapılan çalışmada temas edilen hayvan sınıflandırmasına sığır, koyun ve keçiye deve de ilave edilmiştir. Develerle temas edenlerde KKKA seroprevalansı %17,5, sığırla temas edenlerde %14,9 ve koyun-keçiyle temas edenlerde %15 olarak bulunmuştur (118).

Yurtiçi ve yurt dışı çalışmalar incelendiğinde, çalışmaların çoğunda hayvan teması olanların ana grup olarak alınıp istatistiksel analizlerin ona göre yapıldığı görüldü. Çalışmamızda hayvan doğurtma öyküsünün varlığı ve hayvan kesimi ayrı bölümlerde sorgulandı. Hayvan doğurtan ve doğurtmayan grup arasındaki seroprevalansta sırasıyla %44,0 ve %8,2 gibi farklı oranlar mevcuttu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hayvan kesimi için değerlendirdiğimizde kesim yapanlarda seropozitiflik %16,0, hayvan kesmeyenlerde %11,3'tü. Çalışmadaki bireylerin hayvan kesimi sırasında önlük, eldiven gibi bariyer önlemlerine daha çok önem verdikleri dikkatimizi çekti.

Hastalık bulaşmasında çiğ hayvansal ürünler de önemli bir yer tutmaktadır. KKKAV genellikle 30 dakika boyunca 56ºC'de kaynatılmakla veya etin asitleştirilmesi sonucunda inaktive olur (119). Grenier ve ark. 2014 yılında Gürcistan'da yaptıkları çalışmada KKKA tanılı hastaların sadece %1,7'si kaynatılmamış sütün bulaş yolu olabileceğini biliyordu. Bu hastaların %5,9 kadarı da kaynatılmamış süt içme öyküsü veriyordu (104). Bu oran bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz oranla kıyaslandığında oldukça düşük kalmaktadır. Çalışmamızda KKKA IgG pozitif saptanan 68 bireyin 45'inde kaynatılmamış süt içme öyküsü vardı, bu

grubun seropozitifliği %29 ile anlamlı derecede yüksekti. Fakat bu yüksekliğin tek başına kaynatılmamış süt içmeyle alakalı olmadığı düşünülmüştür. Çünkü kaynatılmamış süt tüketen kişiler KKKA için başka risk faktörlerine de sahipti. Kaynatılmamış süt içimi ana bulaş yollarından olmamasına rağmen saptamış olduğumuz bu yüksek seropozitiflik sütte KKKAV'nin tesbitine yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Hastalık, özellikle hayvanların ve insanların enfekte keneler tarafından ısırılması ile bulaşmaktadır. Vektör görevi gören keneler sıcak mevsimde daha çok hareketlenirler. Bu sebeple sıcak mevsimlerde KKKA hastalığı daha çok görülmekte ve mevsimsel özellik göstermektedir (27). Hastalıkta kenelerin bu kadar önemli rol oynaması nedeniyle riskli temas ve bulaşma yolu olarak hemen hemen bütün çalışmalarda vurgu yapılan konu kene temasıdır. Çalışmamızdaki seropozitif bireylerin kene tutunma öykülerine baktığımızda 65 tanesinde kene tutunma öyküsü olmayıp 3 tanesinde vardı. Kene ısırığı ile KKKA geçirmek arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışmanın yapıldığı çevrede KKKA hastalığının çok görülmesinin insanları kişisel korunma önlemlerini almaya teşvik ettiği düşünüldü. Kazakistan'da yapılan çalışmaya katılan bireylerin KKKA konusunda farkındalık düzeyleri araştırılmış ve bireylerin %99,8'inin KKKA hastalığının kene ısırması ile bulaştığını bildiği tespit edilmiştir. Buna rağmen hastalığın kene ezilmesiyle bulaştığını bilenlerin %20,8 ve hayvan kanıyla bulaş olabileceğini bilenlerin de %8,2 gibi düşük bir oranda olduğu görülmüştür. Bayram ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde 53 seropozitif kişiden 1'inde kene ısırığı öyküsü mevcut olup anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (120). Çağlayık ve ark. Türkiye'de 7 ilde yaptıkları seroprevalans oranını ve risk faktörlerini araştıran çalışmada hayvancılıkla ve tarımla uğraşma ortak risk faktörü olarak saptanmıştır. İstanbul'daki seropozitif kişilerde kene ısırma öyküsü tesbit edilmemiştir. Yozgat'tan da sadece 1 kişide kene öyküsü mevcut olup, bölgelere göre risk faktörlerinin değişebileceğine vurgu yapılmıştır (79).

Keneyle temas, kene ısırması ile olmakla birlikte hayvanlara tutunmuş kenelerin eldivensiz çıkarılması, ezilmesi şeklinde de olmaktadır. Çıkman ve ark. Erzincan'da yaptıkları KKKA seroprevalansında risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada seropozitif saptadıkları 52 olgunun 30 tanesinin kene teması vardı, 22

tanesinde kene teması yoktu. Kene teması KKKAV ile karşılaşmada anlamlı bir faktör değildi (82). Çalışmamızdaki 68 seropozitif bireylerden 40 tanesi hayvanlardan kene çıkartmıştı. Bu grupta seropozitiflik %53,3 gibi yüksek bir değerde idi. Bölgemizde çıplak elle kene ezme hareketine de sık rastlanmaktadır. Kene ezen insanların seropozitifliği de %52,9 ile anlamlı derecede yüksektir.

Avcılık, pikniğe gitme, kamp yapma gibi aktiviteler kene ile teması artırarak KKKAV ile enfekte olma ihtimalini artırmaktadır. Ertuğrul ve ark. yaptıkları çalışmaya riskli aktivitelerden avcılığı dahil etmişler. Avcılık yapanların seropozitifliği ile yapmayanlarınkini sırasıyla %18 ve %19,8 bulmuşlar ve anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (87). Biz de çalışmamızda piknik yapanlar ile yapmayanların seropozitifliklerini karşılaştırdık. Çalışma sonucunda piknik yapanlarda KKKA seroprevalansını %16,8, yapmayanlarınkini %1,9 olarak bulduk. Bize göre piknik yapmak kene teması için önemli risk faktörlerindendi.

Bireylerde KKKA genelde asemptomatik ve subklinik geçirildiğinden hastalığın genelde farkına varılamamaktadır. Enfekte olan her 5 kişiden biri hasta olmaktadır (121). Çalışmamıza katılan kişilerin hiçbirinin ateş yüksekliği ve kanamalı hastalık şikâyetleriyle hastaneye başvurmamış olması bu bilgiyi desteklemektedir. Hastalığın asemptomatik geçirilmesi, hastalığa karşı izolasyon önlemlerinin alınmamasına ve çevredeki kişilerin bulaş için risk altında kalmasına neden olmaktadır. Hastalığı semptomatik geçirenlere hastalık sırasında bakım veren ve ziyaretlerde bulunan kişilerin hastanın kanı veya sekresyonları ile doğrudan temas etmesiyle bulaş mümkündür.

Çalışmamızda çevresinde KKKA geçiren kişi varlığı öyküsü olanların %51,4'ünde KKKA IgG pozitif saptandı ve bu durumun seropozitifliğe önemli katkı sağladığı bulundu. Tekin ve arkadaşlarının risk gruplarını incelediği çalışma endemik bölgede KKKA geçiren kişilerin akrabalarında KKKA'nın yüksek prevalansını gösteren ilk çalışmadır. Köksal ve ark. endemik bölgede yaptıkları, ailesinde ve yakın komşularında KKKA geçiren 625 kişinin seropozitifliğine baktıkları çalışmada seroprevalansı %13,6 saptamışlar ve çevrede KKKA geçiren kişi varlığının seropozitfliği arttırmadığı sonucuna ulaşmışlardır (83).

6. SONUÇLAR

Erzurum'un endemik ilçelerinde yaşayan, yaşları 18-80 arasında olan 500 kişinin dahil edildiği kesitsel nitelikli ve prospektif olarak yapılan bu çalışmanın sonucunda elde edilen sonuçlar;

1. Erzurum'un KKKA hastalığının en sık görüldüğü 4 ilçesinde (Oltu, Olur, Narman ve Şenkaya) KKKA seroprevalansı %13,6 olarak bulunmuştur.
2. Cinsiyetler arasında seroprevalans açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
3. Yaş grupları arasında seroprevalans yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
4. Eğitim durumları arasında en yüksek seropozitiflik ortaokul mezunlarında olup eğitim seviyesi arttıkça bu oran azalmaktadır.
5. Çalışmaya dahil edilen 4 ilçe arasında seroprevalans açısından anlamlı fark yoktur.
6. Kırsal kesimlerde yaşayanlarda seropozitiflik anlamlı düzeyde yüksektir.
7. Çoban-çiftçi, kasap-mezbaha işçileri gibi riskli meslek gruplarında seroprevalans daha yüksek bulunmuştur.
8. Sağlık çalışanları da riskli meslek grupları arasında yer almaktadır. Çalışmamızda da yüksek seropozitiviteye sahip oldukları görülmüştür. KKKA hastalarına bakım sırasında gözlük, eldiven, maske ve önlük kullanımının yaygınlaştırılması yönünden çalışmalara devam edilmelidir.
9. Hayvancılıkla uğraşanlarda seropozitiflik anlamlı düzeyde yüksektir.
10. Hayvan doğurtma öyküsü olanlarda olmayanlara göre seroprevalans açısından anlamlı fark vardır.
11. Hayvan kesimi yapanlar ve yapmayanlar arasında seroprevalans yönünden anlamlı fark yoktur. Bu durum hayvan kesimi sırasında bariyer önlemlerine özen gösterildiği şeklinde yorumlansa da halkın farkındalığının arttırılmasına çalışılmalıdır.
12. Kaynatılmamış süt içenlerde seropozitiflik anlamlı olarak yüksektir.
13. Hayvanlardan kene çıkarımı öyküsü olanlarda olamayanlara göre seropozitiflik önemli düzeyde yüksektir.

14. Kişilerdeki kene tutunma öyküsü seroprevalansta anlamlı bir fark oluşturmamıştır.
15. Kişilerin çevresinde KKKA geçiren kişinin olması seroprevalansı anlamlı düzeyde arttırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Acar A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2006;5(4).
2. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. the lanset. 2006;6(4):203-14.
3. Ser Ö, Çetin H. Kırım Kongo Kanamali Ateşi'nin güncel durumu. TAF Prev Med Bull. 2016;15(1).
4. Kırbaş A, Özdemir H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. 2012.
5. Arıkan I, Tıraş Ü, Saraçoğlu D, Taşar M, Dallar Y. Kene Isırığı Nedeniyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi. 2009;48:29-31.
6. Ergönül O. Türkiye'de yeni bir enfeksiyon: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. STED. 2006;15(6):98-106.
7. Güneş T. Kırım-kongo kanamalı ateşi. 2006;40:279-87.
8. Akyazı R, Ecevit O. Keneler ve kırım kongo kanamalı ateşi. Anadolu tarım bilimleri dergisi. 2006;3:340-9.
9. Whitehouse C. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2004;64(3):145-60.
10. Anadolu ve Balkan Yarımadası'nda Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA)'nin güncel durumu, Pub. L. No. 3(2011).
11. Simpson D. Viral haemorrhagic fevers of man. Bull World Health Organ. 1978;56(6):819-32.
12. Ergonul O. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. Current Opinion in Virology. 2012;2(2):215-20.
13. İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü [Internet]. 2017.
14. Bakır M, Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi. Ankem dergisi. 2006;20:227-31.
15. Elaldi N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. Klimik Dergisi. 2004;17:151-5.
16. Ergönül O. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. ankem dergisi. 2009;23:234-40.
17. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Raporları. Türk Tabipler Birliği. 2010.
18. 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.

19. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS Yönetimi. 5 Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara. 2007:509-20.

20. Seçmeer G, Çelik I. Kirim Kongo Kanamali Atesi/Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Cocuk Enfeksiyon Dergisi. 2010;4(4):152.

21. Bakhautdin E. Kırım kongo kanamalı ateş virüsü ve virüse karşı yapılan aşı çalışmaları. Prevalence. 2017;19:24.

22. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, Sengoz G, Ozturk R, Bakar M, et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul. BMC Infect Dis. 2007;7:54.

23. Değer M, Biçek K, Özdal N, Yılmaz A, Denizhan V, B H, et al. Van'ın Erciş İlçesinde Kene Tutunması Şikayeti İle Sağlık Kuruluşlarına Başvuran Kişilerden Toplanan Kenelerin Türlere Göre Dağılımı. YYU Veteriner Fakultesi Dergisi. 2010;21:95-8.

24. Gedik H. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Ticks and Base Measures. Risk. 2009;45:49.

25. Nuhoğlu İ, Aydın M, Türedi S, Gündüz A, Topbaş B. Kene ile bulaşan hastalıklar. TAF Prev Med Bull. 2008;7:461-8.

26. Beyhan Y, Mungan M, Babur C. The species of ticks bites on humans and their seasonal distribution in Ankara, Turkey. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2016;63(2):115-9.

27. Gazyağcı A, Aydenizöz M. Keneler ve Kenelerin Taşıdığı Bazı Önemli Hastalıklar. türkiye parazitoloji derneği. 2010;34(2):131-6.

28. Pshenichnaya N, Leblebicioglu H, Bozkurt I, Sannikova I, Abuova G, Zhuravlev A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey. Int J Infect Dis. 2017;58:58-64.

29. Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, Bodur H, Bulut C, Duygu F, et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002-2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. Clin Microbiol Infect. 2016;22(4):387 e1- e4.

30. Ardalan M, Tubbs R, Chinikar S, Shoja M. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(8):2304-7.

31. Tartar A, Balin S, Akbulut A, Demirdag K. Turkiye'nin Dogusunda Kirim Kongo Kanamali Atesi: Epidemiyolojik ve Klinik Degerlendirme/Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Eastern Turkey: Epidemiological and Clinical Evaluation. Turkish Journal of Parasitology. 2019;43(1):26-30.

32. Fhogartaigh C, Aarons E. Viral haemorrhagic fever. Clin Med (Lond). 2015;15(1):61-6.

33. Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. Int J Infect Dis. 2007;11(1):48-51.

34. Vatansever Z, Gargili A, Aysul N, Sengoz G, Estrada-Peña A. Ticks biting humans in the urban area of Istanbul. Parasitology research. 2008;102(3):551-3.

35. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Arch Iran Med. 2007;10(2):204-14.

36. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Springer; 2007. p. 221-31.

37. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. Clin Vaccine Immunol. 2010;17(7):1086-93.

38. Geisbert T, Jahrling P. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. Nature Medicine. 2004;10:S110.

39. Chen J, Cosgriff T. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11(5):461-83.

40. Cevik M, Erbay A, Bodur H, Gulderen E, Bastug 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.

41. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. Am J Hematol. 2008;83(1):73-6.

42. Connolly-Andersen A, Moll G, Andersson C, Akerstrom S, Karlberg H, Douagi I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. J Virol. 2011;85(15):7766-74.

43. Bente D, Alimonti J, Shieh W, Camus G, Stroher 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.

44. Burt F, Leman P, Abbott J, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. Epidemiol Infect. 1994;113(3):551-62.

45. David-West T, Cooke A, David-West A. Seroepidemiology of Congo virus (related to the virus of Crimean haemorrhagic fever) in Nigeria. Bull World Health Organ. 1974;51(5):543-6.

46. Karti S, 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.

47. Swanepoel R, Gill D, Shepherd A, Leman P, Mynhardt J, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Reviews of infectious diseases. 1989;11(Supplement_4):S794-S800.

48. Burt F, Swanepoel R. Molecular epidemiology of African and Asian Crimean-Congo haemorrhagic fever isolates. Epidemiol Infect. 2005;133(4):659-66.

49. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. Emerg Infect Dis. 2007;13(11):1769-72.

50. Saijo M, Moriikawa S, Kurane I. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Uirusu. 2004;54(2):223-7.

51. Bakır M, Vatansever Z. Kırım kongo kanamalı ateşi. 2005.

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

53. 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.

54. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. International Journal of Infectious Diseases. 2016;53:23-4.

55. Elaldi N, Bodur H, Ascioglu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. Journal of Infection. 2009;58(3):238-44.

56. Fisgin Tasdelen N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2009;28(8):929-33.

57. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yılmaz N, Parlak M, et al. Crimean–Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. Journal of Infection. 2006;52(3):207-15.

58. Koksal I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. Journal of Clinical Virology. 2010;47(1):65-8.

59. Tignor G, Hanham C. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. Antiviral research. 1993;22(4):309-25.

60. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. Jpn J Infect Dis. 2009;62(1):11-5.

61. Tanir G, Tuygun N, Balaban I, Doksöz O. A case of Crimean-Congo hemorrhagic fever with pleural effusion. Jpn J Infect Dis. 2009;62(1):70-2.

62. Khan J, Rehman S, Fisher-Hoch S, Mirza S, Khurshid M, McCormick J. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. The Lancet. 1995;346(8973):472-5.

63. Tatar A, Ozkurt Z, Kiki I. Genotoxic effect of ribavirin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Japanese journal of infectious diseases. 2005;58(5):313.

64. Duygu F, Kaya T, Baysan P. Reevaluation of 400 Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in an endemic area: is ribavirin treatment suitable? Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12(9):812-6.

65. 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.

66. Papa A, Ma B, Kouidou S, Tang Q, Hang C, Antoniadis A. Genetic characterization of the M RNA segment of Crimean Congo hemorrhagic fever virus strains, China. Emerg Infect Dis. 2002;8(1):50-3.

67. Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez A, Wagoner K, et al. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. Journal of virology. 2004;78(19):10370-7.

68. Geisbert T, Young H, Jahrling P, Davis K, Kagan E, Hensley L. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. The Journal of infectious diseases. 2003;188(11):1618-29.

69. Celikbas A, Dokuzoguz B, Baykam N, Gok S, Eroglu M, Midilli K, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. Emerg Infect Dis. 2014;20(3):477-9.

70. Guner R, Hasanoglu I, Tasyaran M, Yapar D, Keske S, Guven T, et al. Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2014;14(8):601-5.

71. 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. Jpn J Infect Dis. 2016;69(1):51-5.

72. Dokuzoguz B, Celikbas A, Gok S, Baykam N, Eroglu M, Ergonul O. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. Clin Infect Dis. 2013;57(9):1270-4.

73. Bakır M, Gözel M, Köksal I, Aşık Z, Günal Ö, Yılmaz H, et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2015;34(2):325-30.

74. Öngörü P, Bodur H. Kırım Kongo kanamalı ateşi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29(3s):175-81.

75. Yadav P, Patil D, Shete A, Kokate P, Goyal P, Jadhav S, et al. Nosocomial infection of CCHF among health care workers in Rajasthan, India. Bmc Infect Dis. 2016;16(1):624.

76. Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü Yayınlanmamış Verileri

77. Bodur H, Akinci E, Ascioglu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. Emerg Infect Dis. 2012;18(4):640-2.

78. Koksal I, Yilmaz G, Aksoy F, Erensoy S, Aydin H. The seroprevalance of Crimean-Congo haemorrhagic fever in people living in the same environment with Crimean-Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region in Turkey. Epidemiology & Infection. 2014;142(2):239-45.

79. Spengler J, Bergeron É, Spiropoulou C. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions. Current opinion in virology. 2019;34:70-8.

80. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Crimean-Congo Hemorrahagic Fever: Outbreak Distribution Map; [Erişim Tarihi: 15 Kaım 2020]. Web Sayfası: https://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/outbreaks/distribution-map.html.

81. Ozkurt Z, Yılmaz N, Ertek A, Ertürk A, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in humans at risk group in an endemic area. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, Munich, Germany, 31 Mar - 04 Apr, 2007: 648

82. Yagci Caglayik D, Korukluoglu G, Uyar Y. Seroprevalence and risk factors of Crimean–Congo hemorrhagic fever in selected seven provinces in Turkey. Journal of medical virology. 2014;86(2):306-14.

83. Caglayık YD, Ozkurt Z, Tanrıverdi CE, Korukluoglu G, et al. Erzurum ilindeki mezbaha çalışanlarında kırım kongo kanamalı ateşi seroprevalansı. 5. EKMUD Bilimsel Platformu : 21. Yüzyılda Enfeksiyon Hastalıkları, İzmir, 1-4 Nisan, 2015: 312

84. Cikman A, Aydin M, Gulhan B, Karakecili F, Kesik O, Ozcicek A, et al. Seroprevalence of Crimean–Congo Hemorrhagic fever virus in Erzincan province, Turkey, relationship with geographic features and risk factors. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2016;16(3):199-204.

85. Tekin S, Barut S, Bursali A, Aydogan G, Yuce O, Demir F, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in risk groups in

Tokat Province of Turkey. African Journal of Microbiology Research. 2010;4(3):214-7.

86. Bayram Y, Parlak M, Ozkacmaz A, Cikman A, Guducuoglu H, Kilic S, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey's Van Province. Jpn J Infect Dis. 2017;70(1):65-8.

87. Ertugrul B, Kirdar S, Ersoy O, Ture M, Erol N, Ozturk B, et al. The seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever among inhabitants living in the endemic regions of Western Anatolia. Scandinavian journal of infectious diseases. 2012;44(4):276-81.

88. Ozturk S, Kirdar S, Ertugrul M, Turan C, Ture M. A New Endemic Province of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in Turkey: Aydin/Kirim-Kongo Kanamali Atesi Icin Yeni Bir Endemik Il: Aydin. Klimik Journal. 2017;30(1):9-15.

89. Özdemir M, Avcı O, Tüzüner U, Bulut O, Yavru S, Baysal B. InvestIgatIon Of CrImeaN-Congo HemorrhagIc Fever Seroprevalance ın Humans Of Konya RegIon. Selcuk Medical Journal. 2016;32(3):58-60.

90. Gazi H, Ozkutuk N, Ecemis O, Atasoylu G, Koroglu G, Kurutepe S, et al. Seroprevalence of West Nile virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Francisella tularensis and Borrelia burgdorferi in rural population of Manisa, western Turkey. J Vector Borne Dis. 2016;53(2):112-7.

91. Christova I, Gladnishka T, Taseva E, Kalvatchev N, Tsergouli K, Papa A. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Bulgaria. Emerg Infect Dis. 2013;19(1):177-9.

92. Christova I, Panayotova E, Trifonova I, Taseva E, Hristova T, Ivanova V. Country-wide seroprevalence studies on Crimean-Congo hemorrhagic fever and hantavirus infections in general population of Bulgaria. Journal of medical virology. 2017;89(10):1720-5.

93. Papa A, Sidira P, Kallia S, Ntouska M, Zotos N, Doumbali E, et al. Factors associated with IgG positivity to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the area with the highest seroprevalence in Greece. Ticks and tick-borne diseases. 2013;4(5):417-20.

94. Sargianou M, Panos G, Tsatsaris A, Gogos C, Papa A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: seroprevalence and risk factors among humans in Achaia, western Greece. International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(12):e1160-e5.

95. Mostafavi E, Pourhossein B, Esmaeili S, Bagheri Amiri F, Khakifirouz S, Shah-Hosseini N, et al. Seroepidemiology and risk factors of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever among butchers and slaughterhouse workers in southeastern Iran. Int J Infect Dis. 2017;64:85-9.

96. Mustafa M, Ayazi E, Mohareb E, Yingst S, Zayed A, Rossi C, et al. Crimean-congo hemorrhagic fever, Afghanistan, 2009. Emerging infectious diseases. 2011;17(10):1940.

97. Yapıcı K, Demir C, Karahocagil MK, Uluç HH, Ceylan A, Akdeniz H. Kırım Kongo kanamalı ateşi: 12 olgunun değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2010;17(2):46-9

98. Günaydın N, Aydin K, Yılmaz G, Çaylan H, Köksal İ. Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in the eastern Black Sea Region of Turkey: demographic, geographic, climatic, and clinical characteristics. Turkish Journal of Medical Sciences. 2010;40(6):829-34.

99. Fajs L, Humolli I, Saksida A, Knap N, Jelovsek M, Korva M, et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in healthy population, livestock and ticks in Kosovo. PLoS One. 2014;9(11):e110982.

100. Sadeuh-Mba S, Yonga Wansi G, Demanou M, Gessain A, Njouom R. Serological evidence of rift valley fever Phlebovirus and Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus infections among pygmies in the east region of Cameroon. Virol J. 2018;15(1):63.

101. Sharifi-Mood B, Metanat M, Alavi-Naini R. Prevalence of crimean-congo hemorrhagic Fever among high risk human groups. Int J High Risk Behav Addict. 2014;3(1):e11520.

102. Sidira P, Maltezou HC, Haidich AB, Papa A. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009-2010. Clin Microbiol Infect. 2012;18(2):E16-9.

103. Chinikar S, Moghadam A, Parizadeh S, Moradi M, Bayat N, Zeinali M, et al. Seroepidemiology of crimean congo hemorrhagic Fever in slaughterhouse workers in north eastern iran. Iran J Public Health. 2012;41(11):72-7.

104. Greiner A, Mamuchishvili N, Kakutia N, Stauffer K, Geleishvili M, Chitadze N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever knowledge, attitudes, practices, risk factors, and Seroprevalence in rural Georgian villages with known transmission in 2014. PloS one. 2016;11(6):e0158049.

105. Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. J Clin Microbiol. 2006;44(11):4120-4.

106. Randolph S, Rogers D. Tick-borne disease systems: mapping geographic and phylogenetic space. Advances in Parasitology. 2006;62:263-91.

107. Gunes T, Engin A, Poyraz O, Elaldi N, Kaya S, Dokmetas I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in high-risk population, Turkey. Emerg Infect Dis. 2009;15(3):461-4.

108. Ansari H, Shahbaz B, Izadi S, Zeinali M, Tabatabaee SM, Mahmoodi M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. J Infect Dev Ctries. 2014;8(6):749-57.

109. Xia H, Li P, Yang J, Pan L, Zhao J, Wang Z, et al. Epidemiological survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Yunnan, China, 2008. Int J Infect Dis. 2011;15(7):e459-63.

110. Izadi S, Holakouie-Naieni K, Majdzadeh SR, Chinikar S, Nadim A, Rakhshani F, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan-va-Baluchestan province of Iran. Japanese journal of infectious diseases. 2006;59(5):326.

111. Lwande O, Irura Z, Tigoi C, Chepkorir E, Orindi B, Musila L, et al. Seroprevalence of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in Ijara District, Kenya. Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12(9):727-32.

112. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and prevention of Crimean-Congo hemorrhagic fever risks for health-care workers. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Springer; 2007. p. 281-94.

113. Van Eeden P, Joubert J, Van de Wal B. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. 1985.

114. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. Journal of medical entomology. 1979;15(4):307-417.

115. Tuncer P, Yesilbag K, Alpay G, Dincer E, Girisgin A, Aydin L, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever infection in domestic animals in Marmara region, Western Turkey. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2014;61(1):49-53.

116. Monath T. The arboviruses: epidemiology and ecology: CRC Press; 1988.

117. Swanepoel R, Leman P, Burt F, Jardine J, Verwoerd D, Capua I, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. Epidemiology & Infection. 1998;121(2):427-32.

118. Mostafavi E, Pourhossein B, Esmaeili S, Amiri F, Khakifirouz S, Shah-Hosseini, et al. Seroepidemiology and risk factors of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever among butchers and slaughterhouse workers in southeastern Iran. International Journal of Infectious Diseases. 2017;64:85-9.

119. Nasirian H. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) seroprevalence: a systematic review and meta-analysis. Acta tropica. 2019;196:102-20.

120. Bayram Y, Parlak M, Özkaçmaz A, Çıkman A, Güdücüoğlu H, Kılıç S, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey's Van province. Japanese journal of infectious diseases. 2016:JJID. 2015.675.

121. Goldfarb L, Chumakov M, Myskin A, Kondratenko V, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1980;29(2):260-4.

EKLER

EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: Erzurum'un Endemik İlçelerinde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Seroprevalansı ve Risk Faktörleri ile İlişkisi

Amacı: Bu çalışma Kırım Kongo kanamalı ateşinin Erzurum'un sık görülen ilçelerinde görülme sıklığını ortaya koymayı amaçlamıştır. Yapılacak anketle çalışmaya katılanların özellikleri kaydedilip riskli meslek gruplarının, riskli davranışların saptanması hedeflenmiştir. El edilen sonuçların KKKA bulaşındaki risk faktörlerine vurgu yapacağı, bulaşta etkili saptanan faktörlere maruziyetin azaltılması yönündeki çalışmalara zemin hazırlayacağı ve bu konuda ileride yapılacak daha geniş çaplı araştırmaların ilk basamağını oluşturacağı için önem arz ettiğine inanıyoruz.

Metod: Çalışma için gönüllülerden sadece 1 kez 5 cc kan alınacak. Çalışma için ölçülecek parametre hastadan bir kez alınan kanda yapılacaktır. Çalışmalar hastanemiz laboratuarlarında yapılacaktır.

Gönüllünün araştırmaya katılacağı süre: Kan alma süresi 1-2 dakika

Karşılaşılabilecek güçlükler: Kan alma sırasında acıma ve ilgili bölgede morarma görülebilir.

Kişi veya kişiler için araştırmadan beklenilen tıbbi yarar: Bu çalışmanın şu anda kan alınanlardan ziyade hastalıkla ilgili farkındalığın artıracağından sonraki bulaşları önleme yönünden fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Muhtemel zarar durumunda gönüllünün veya yakının bilgi için ilişki kuracağı kişinin ismi: Hastadan kan alan kişinin iletişim bilgilerinden kişiye ulaşılabilir.

 Gönüllü araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir

 Gönüllünün kendi rızasına bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma harici bırakılabileceğinin bildirilmesi.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı: Telefon no:

Adresi (varsa, faks no.):

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya velisinin Adı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no.)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Görevi:

EK-2. KKKA RİSK FAKTÖRLERİ ANKETİ

1. YAŞ :
2. CİNSİYET :
3. ÖĞRENİM DURUMU :
4. YAŞANILAN İL-İLÇE :
5. YAŞANILAN ÇEVRE : KENTSEL KIRSAL KENTSEL-KIRSAL
6. MESLEK : ÇOBAN-ÇİFTÇİ
   KASAP-MEZBAA İŞÇİSİ
   HEKİM-HEMŞİRE
   EV HANIMI
   DİĞER
7. KENE TUTUNMA ÖYKÜSÜ : EVET HAYIR
   EVETSE HAGİ MEVSİM :
8. HAYVANCILIKLA UĞRAŞ : HİÇ TEMAS YOK
   ARASIRA TEMAS
   SÜREKLİ TEMAS
   HANGİ TÜR HAYVAN
9. HAYVAN KESİM : KESİM YOK
   SÜREKLİ KESİM
   SON KESİM TARİHİ
   HAYVAN KESİMİNDE ELDİVEN, MASKE KULLANIMI : EVET HAYIR
10. HAYVAN DOĞURTMA ÖYKÜSÜ : VAR YOK
11. KAYNATILMAMIŞ SÜT İÇME ÖYKÜSÜ : VAR YOK
12. PİKNİĞE GİTME ÖYKÜSÜ : VAR YOK
13. HAYVANLARDAN KENE ÇIKARMA ÖYKÜSÜ : VAR YOK
14. HERHANGİ BİR YERDE KENE EZME ÖYKÜSÜ : VAR YOK
15. BAŞKA İL-İLÇELER SEYAHAT ÖYKÜSÜ :
    VARSA TARİHİ:
16. ÇEVREDE KKKA GEÇİREN KİŞİ VARLIĞI : VAR YOK
17. DOKTORA YÜKSEK ATEŞ VE KANAMALI HASTALIKLA BAŞVURMA ÖYKÜSÜ : VAR YOK