

Küçük Şehrin Büyük Epidemisi: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Big Epidemic of Small City: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

✉ Ebru Doğan¹, ✉ Selcen Özer Kökkızıl², ✉ Mehtap Esen³, ✉ Sümeyra Kayalı⁴

¹Bayburt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bayburt, Türkiye

²Manisa Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

³Bayburt Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Bayburt, Türkiye

⁴Bayburt Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Bayburt, Türkiye

Cite this article as: Doğan E, Özer Kökkızıl S, Esen M, Kayalı S. Küçük Şehrin Büyük Epidemisi: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. Türkiye Parazit Derg 2023;47(4):229-34.

ÖZ

Amaç: Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ülkemizde ve dünyada en sık görülen kene kaynaklı viral kanamalı ateştir. Ateş etiolojisi araştırılırken, özellikle kırsal kesimde kene teması mutlaka sorgulanmalı ve KKKA unutulmamalıdır. Bu çalışmada KKKA'nın endemik olarak görüldüğü şehirlerden Bayburt'ta tespit edilen olguların özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 16 yaş ve üzerinde olan, Nisan 2020 ve Ekim 2022 tarihleri arasında kliniğimizde kesin KKKA tanısı konulan 100 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tedavi ve prognozları hastane otomasyon sistemi ve Sağlık Bakanlığı KKKA bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 61'i (%61) erkekti, yaş ortalamaları (\pm standart sapma) 50,4 \pm 15,7ydi. Hastaların %77'si çiftçilik ve/veya hayvancılıkla uğraşmakta, %71'i kırsal alanda yaşamaktaydı. En fazla Haziran ve Temmuz aylarında olgu görülmüştü. Hastaların %63'ünde kene tutunma öyküsü vardı. İlk başvuruda sıklık sırasına göre halsizlik (%95), yaygın vücut ağrısı (%84), baş ağrısı (%67), ateş (%65) şikayetleri mevcuttu. Hastaların 52'sine (%52) ribavirin başlandı. Geç dönemde başvuran bir hasta kaybedildi, 99 hasta şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: KKKA ülkemizde yaklaşık yirmi yıldır mevsimsel epidemiler yaparak seyreden önemli bir halk sağlığı sorunu. Hemen her bölgeden sporadik olgular bildirilmekle birlikte bazı bölgelerde hastalık endemiktir. Belirti ve bulguları spesifik olmadığı için kene teması sorgulanmadığında hastalık kolaylıkla atlatılabilir. Bu yüzden kırsal kesimde özellikle bahar ve yaz aylarında, ateş ve trombositopeni ile başvuran hastalarda KKKA akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kırım kongo kanamalı ateşi, epidemiyoloji, kene ısırığı

ABSTRACT

Objective: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is the most common tick-borne viral hemorrhagic fever in our country and the world. While investigating the etiology of fever, tick contact should be questioned, especially in rural areas, and CCHF should be remembered. This study aimed to review the characteristics of the cases detected in Bayburt, one of the cities where CCHF is endemic.

Methods: A total of 100 patients aged 16 years and older who were diagnosed with CCHF in our clinic between April 2020 and October 2022 were included in the study. Demographic, epidemiological, and clinical characteristics, treatments, and prognoses of the patients were reviewed retrospectively through the hospital automation system and CCHF information system of The Ministry of Health.

Results: Sixty one (61%) of the patients included in the study were male, and their primary age (\pm standard deviation) was 50.4 \pm 15.7. 77% of the patients engaged in farming and or animal husbandry, and 71% were living in rural areas. The highest number of cases was in June and July. 63% of the patients had a history of a tick bite. At the first presentation, there were complaints of fatigue (95%), generalized body pain (84%), headache (67%), and fever (65%), in order of frequency. Ribavirin was started in 52 (52%) patients. One patient admitted in the late period died, and 99 patients were discharged with good recovery.

Conclusion: CCHF is an important public health problem that has been causing seasonal epidemics in our country for nearly two decades. Although sporadic cases have been reported from almost every region, the disease is endemic in some areas. Since signs and symptoms are not specific, the disease can be easily missed when tick contact is not questioned. Therefore CCHF should be considered in patients presenting with fever and thrombocytopenia in rural areas, especially in the spring and summer months.

Keywords: Crimean-congo hemorrhagic fever, epidemiology, tick bite



Geliş Tarihi/Received: 07.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 11.09.2023

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Ebru Doğan, Bayburt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bayburt, Türkiye

E-Posta/E-mail: ebrudogan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6458-6408

GİRİŞ

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) sıklıkla kene tutunması ile bulaşan, ateş ve kanama ile seyreden zoonotik bir hastalıktır. KKKA hastalığının etkeni *Nairoviridae* ailesinden *Orthonairovirus* genusu içindeki KKKAV'dir (1,2).

Virüs insanlara genellikle *Hyalomma marginatum* türünde enfekte kenelerin tutunması veya viremisi olan hayvanların kan veya enfekte dokuları ile temas yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta kişilerle korunmasız temas nedeniyle ev içi veya nozokomiyal bulaş da söz konusudur (2-5).

Ülkemizde endemik olarak görülen KKKA hastalığı kenelerin yaşam alanlarıyla uyumlu bir şekilde çoğunlukla İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşmaktadır (6). İlk olgu 2002 yılında Tokat ilinde saptanmıştır (7,8). Endemik bölgelerde halen olgu görülmeye devam ettiğinden, olguların yoğunlaştığı bahar ve yaz aylarında kırsal alanda bulunan kişilerde mutlaka kene ile temas sorgulanmalı, KKKA ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (9).

Çalışmamızda da Çoruh Nehri kıyısında yer alan Bayburt ilinde, Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi sırasında saptanan KKKA olgularının demografik özellikleri, klinikleri, tedavileri ve sağkalım durumları retrospektif olarak irdelenmiştir.

YÖNTEMLER

1 Nisan 2020 ve 31 Ekim 2022 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak takip edilen ve/veya 3. basamak hastaneye sevk edilen KKKA ön tanısı olan olgular retrospektif olarak incelendi. Hastaların tümünden Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Erzurum Referans Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na serum örneği gönderilmiştir. Tetkik sonuçlarında KKKA ters transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ya da ELISA testi ile erken evre antikoru immünoglobulin (Ig)M pozitif saptanan hastalar kesin olgu olarak kabul edildi. Çalışmaya kesin KKKA tanısı konulan 16 yaş ve üzeri tüm hastalar dahil edildi. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri, anamnezleri, klinik bilgileri ve laboratuvar tetkikleri, tedavi, sevk ve şifa/mortalite ile ilgili verileri hastane otomasyon sistemi ve Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü KKKA Bilgi Sistemi'nden elde edildi ve değerlendirilmek üzere kaydedildi.

Çalışmanın yapılabilmesi için 07.06.2022 tarih ve 2022/08-21 karar no ile Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan ve Bayburt İl Sağlık Müdürlüğü'nden izin alınmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için inklüzyon body miyozit Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 23 versiyon paket programı (SPSS inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SS), normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca ve 1. çeyrek (Q1)-3. çeyrek (Q3) değerleri kullanıldı. Sınıflandırılmış veriler sıklık ve yüzde olarak verildi.

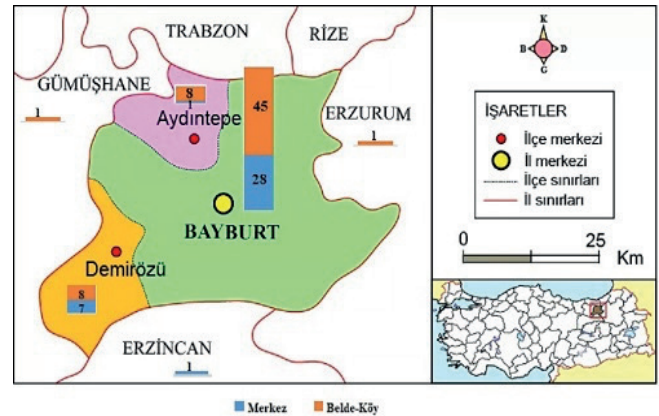
BULGULAR

Nisan 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında 100 kesin KKKA olgusu tespit edildi. Olguların 95'inde (%95) tanı RT-PCR, 5'inde (%5)

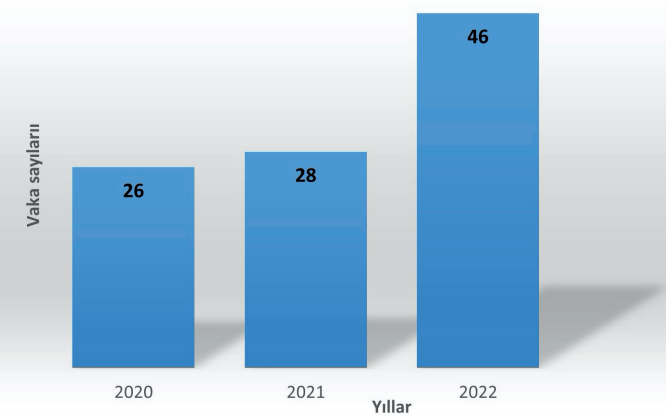
ELISA pozitifliği ile tanı konulmuştu. Hastaların 61'i (%61) erkekti, yaş ortalamaları (\pm SS) 50,4 \pm 15,7 idi, 77'si (%77) çiftçilik ve/veya hayvancılıkla uğraşmaktaydı. Hastaların 71'i (%71) kırsal alanda yaşarken 93'ünde (%93) son iki hafta içinde kırsal alanda bulunma öyküsü mevcuttu. Olgular yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde 28'i Bayburt merkez, 45'i merkeze bağlı köylerden, 9'u Aydıntepe ve 15'i Demirözü ilçelerinden başvurmuştu. Kalan üç hasta da komşu illerden (Erzincan merkez (n=1), Gümüşhane-Kelkit (n=1), Erzurum-Pazaryolu (n=1) başvurmuştu (Şekil 1).

Olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde en fazla 2022 yılında (%46), en az 2020 yılında (%26) görüldüğü (Şekil 2); yıl içinde aylara göre dağılımı incelendiğinde olguların daha ziyade yaz mevsiminde ve Haziran (%29) ve Temmuz (%33) aylarında kümelendiği (Şekil 3) tespit edildi.

Olguların 63'ünde (%63) kene tutunma öyküsü vardı, 13'ünün (%13) anamnezinde ise kene ile çıplak elle temas (kene toplama, ezme, kene kırma) mevcuttu. 24 (%24) hastada ise kene ile bilinen herhangi bir temas yoktu; ancak bu hastaların 5'inde (%5) son iki haftada aynı aileden hasta olanlarla temas mevcuttu. Kene tutunma öyküsü olan hastaların 57'sinde (%90,5) keneyi kendisi, üçünde (%4,8) sağlık personeli ve bir (%1,6) hastada bir başkası



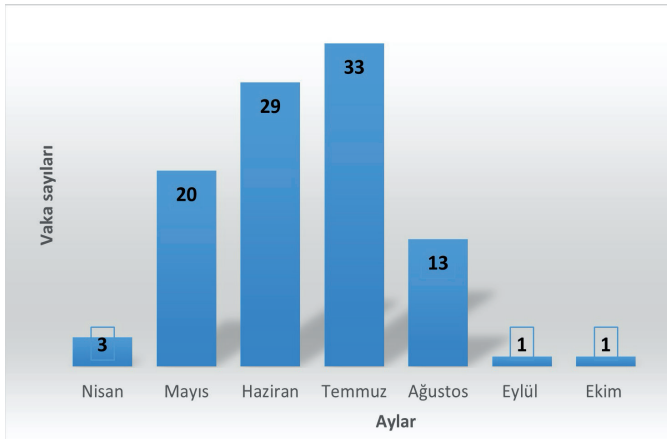
Şekil 1. Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının Bayburt ili ve çevresindeki dağılımı



Şekil 2. Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının yıllara göre dağılımı

çıkartmıştı, iki hastada (%3,2) ise kimin çıkardığı bilinmiyordu. İlk başvurudaki şikayetler sıklık sırasına göre halsizlik (%95), yaygın vücut ağrısı (%84), baş ağrısı (%67) ve ateş 65'ti (%65) (Tablo 1). Kene tutunmasından şikayetlerin başlangıcına kadar geçen sürenin ortancası 2 (Q1-Q3: 1-4) gün, şikayetlerin başlangıcından hastaneye ilk başvuruya kadar geçen sürenin ortancası da 2 (Q1-Q3: 1-3) gündü. Hastaların tetkik sonuçları incelendiğinde en sık saptanan anormal sonuç trombositopeni (%84,8) olup, bunu sırasıyla lökopeni (%81,8), laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği (%73,8), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği (sırasıyla; %63,6 ve %52) takip etmekteydi (Tablo 2).

Hastaların 52'sine (%52) ilk yatışta ribavirin başlanmış, diğer hastalara sadece semptomatik tedavi verilmiş, hastalar kliniğimizde yattığı sürece kan ve kan ürünü replasmanı ihtiyacı olmamıştı. Toplam 39 hasta derin trombositopeni ($<50.000 \text{ mm}^3$)



Şekil 3. Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının yıl içinde aylara göre dağılımı

nedeniyle ileri merkeze sevk edilmiş, kalan 61 hasta hastanemizde takip edilmiş ve şifa ile taburcu edilmişti. Sevk edilen hastalardan 38'i (%38) ileri merkezden şifa ile taburcu olurken sadece bir (%1) hasta exitus olmuştu.

TARTIŞMA

KKKA çoğunlukla kendini sınırlayan; ancak bazen de multisistemik kanamalara sebep olarak fatal olabilen akut seyirli viral hemorajik ateş sendromlarından biridir (10). KKKA virüsü ilk olarak 1956 yılında Kongo'da, 1976 yılında ise Kırım'da tanımlanmış olup ismini buradan almıştır (11). Ancak KKKA olgularına Afrika, Asya, Güney Doğu Avrupa ve Orta Doğu başta olmak üzere dünya üzerinde oldukça geniş bir coğrafyada otuzdan fazla ülkede rastlanmaktadır. Türkiye'de ise ilk olgu 2002 yılında Kelkit Vadisi'nde yer alan Tokat ilinde raporlanmış olup, daha sonra Artvin Amasya, Bayburt, Çorum, Kastamonu, Erzurum

Tablo 1. Hastaların ilk başvurudaki belirtiler ve muayene bulguları

Belirtiler	n (%)*	Bulgular	n (%)*
Halsizlik	95	Ateş	56
Yaygın vücut ağrısı	84	Taşikardi	3
Baş ağrısı	67	Hipotansiyon	4
Ateş	65	Bilinç bozukluğu	2
Bulantı-kusma	35	Dişeti kanaması	2
Karın ağrısı	17	Epistaksis	3
İshal	16	Peteşi/purpura	3
Kanama	4	Hematuri	3
Döküntü	1	Splenomegali	1
		Akciğer dinleme bulguları	1

*Çalışmada tam yüz hasta olması sebebiyle n = % olarak kabul edilebilir.

Tablo 2. KKKA'lı hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar parametreleri	İlk başvuru değeri Ort \pm SS*/ortanca (Q1-Q3)**	Anormal laboratuvar parametreleri	n (%)	Referans aralığı
Hemoglobün (n=99)	14,28 \pm 1,70*	Anemi	3 (3)	11-16 g/dL
Lökosit sayısı (n=99)	2,78 (2,15-3,81)**	Lökopeni	81 (81,8)	4,0-12,5 $10^3/\text{mm}^3$
Trombosit sayısı (n=99)	106 (76-133)**	Trombositopeni	84 (84,8)	150-346 $10^3/\text{mm}^3$
AST (n=99)	48 (28-104)**	AST yüksekliği	63 (63,6)	0-35 U/L
ALT (n=100)	41 (22-83,5)**	ALT yüksekliği	52 (52)	0-35 U/L
LDH (n=80)	285,5 (211-403,5)**	LDH yüksekliği	59 (73,8)	125-220 U/L
CK (n=68)	182 (111,5-529)**	CK yüksekliği	35 (51,5)	29-168 U/L
Kreatin (n=99)	0,95 (0,79-1,14)**	Kreatin yüksekliği	30 (30,3)	0,6-1,1 mg/dL
PT (n=83)	13,8 (12,6-15,2)**	Uzamış PT	8 (9,6)	9,9-17,1 sn
aPTT (n=81)	31,50 (28,80-34,50)**	Uzamış aPTT	20 (24,7)	23,6-34,8 sn
INR (n=83)	1,10 (1,00-1,25)**	INR yüksekliği	21 (25,3)	0,8-1,24

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, PT: Protrombin time, aPTT: Activated partial thromboplastin time, INR: International normalized ratio, sn: Saniye, KKKA: Kırım Kongo kanamalı ateş

ve Sivas'tan da olgular bildirilmiştir (12). Ülkemizde 2002-2017 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından doğrulaması yapılmış 10.562 olgu tanımlanmıştır. En fazla 2009 yılında 1.318 olgu tespit edilmiş olup, 2017 yılında ise 343 olgu bildirimi yapılmıştır (8). Çalışmamıza konu olan Bayburt ili de Kelkit Vadisi'ne çok yakın ve benzer coğrafi koşullara sahip olan Çoruh Vadisi sınırları içerisinde konumlanmıştır.

Ülkemizde hastalığın asıl vektörü *Hyalomma marginatum* türü kenelerdir. Bulaşta temel yol virüs taşıyan enfekte kenelerin tutunması iken, hastalık halk arasında kene kırma olarak bilinen bu kenelerin ezilmesiyle, viremik hayvanların veya hasta kişilerin kan ve enfekte dokuları ile korunmasız temas sonucu da bulaşabilmektedir (3-5). Ayrıca cinsel temaslara ve anneden bebeğe horizontal bulaş da mümkündür (12,13). KKKA olgularında kene ile temas öyküsü %60-68 olarak bildirilmiştir (2,14). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hasta kişilerin 63'ünde (%63) kene tutunma öyküsü vardı, 13'ünün (%13) anamnezinde ise kene ile çıplak elle temas (kene toplama, ezme) mevcuttu. Yirmi dört (%24) hastada ise kene ile bilinen herhangi bir temas yoktu; ancak bu hastaların 5'inde (%5) son iki haftada aynı aileden hasta kişilerle yakın temas mevcuttu.

Kenenin vücutta uzaklaştırılma şekli de bulaş açısından oldukça önemlidir. Kene mutlaka bir sağlık personeli tarafından, parçalanmadan, ezilmeden çıkarılmalı, çıplak elle temas edilmemelidir, aksi halde enfeksiyon riski artar (15). Bizim hastalarımızda kene tutunma öyküsü olan 63 hastadan 57'sinde (%90,5) keneyi kendisi, 1'inde (%1,6) bir başkası çıkarmış sadece 3'ünde (%4,8) sağlık personeli tarafından çıkarılmıştı. Bu sonuç mevcut bilgileri destekler niteliktedir.

Sıcaklık, yağış, nem, deniz seviyesinden yükseklik gibi coğrafi koşullar kenelerin yaşama ve çoğalmasında doğrudan etkilediği için hastalığın dağılımı da buna paralel olarak değişmekte ve KKKA mevsimsel özellik göstermektedir. Kuzey yarımkürede en yüksek olgu sayılarına yaz aylarında ulaşılmakta iken Güney yarımkürede daha ziyade ilkbahar ve sonbaharda görülmektedir. Ülkemizde Mart ayından Ekim ayına kadar olgu görülebilmekle birlikte Haziran-Temmuz aylarında en fazla olgu görülmektedir (16-18). Bizim çalışmamızda da mevsimlere göre dağılım incelendiğinde literatüre benzer şekilde olguların daha ziyade yaz mevsiminde görüldüğü ve Haziran (%29) ve Temmuz (%33) aylarında pik yaptığı tespit edilmiştir (Şekil 3).

Hasta kişilerin yaşadığı veya kene ile temas ettiği yerlerin deniz seviyesinden yüksekliği ile ilgili çok fazla veri olmamakla beraber, olguların kıyı kesimlerden ziyade iç kesimlerde ve yükseklerde görüldüğü bilinmektedir, ortalama 800 ile 1.200 m arasında yoğunlaştığını bildiren çalışmalar mevcuttur (19,20). Bayburt ili Karadeniz bölgesinde olmasına rağmen kıyıdan uzak Doğu Karadeniz Dağları'nın iç kesiminde, deniz seviyesinden 1.550 m yükseklikindedir. İlde Doğu Karadeniz iklimi ile Doğu Anadolu iklimi arasında, karasal özellikleri ağır basan bir geçiş iklimi hüküm sürmektedir (21). Bu durum Bayburt ilinin oldukça küçük yüz ölçümü ve az nüfusu olmasına rağmen fazla olgu görülen iller arasında olmasını açıklayabilir.

Hastalığın inkübasyon süresi temas şekline, alınan virüs miktarına ve konağın immünitesine göre değişkenlik göstermektedir. Kene temasını takiben inkübasyon süresi 1-9 gün, nozokomiyal veya ev içi temastan sonra 3-10 gündür (22,23). Bununla birlikte nadir de olsa 13-53 gün gibi çok daha uzun inkübasyon süreleri de bildirilmiştir (17). Çalışmamızda inkübasyon süresinin ortancası 2 (Q1-Q3: 1-4) gün, şikayetlerin başlangıcından hastaneye ilk

başvuruya kadar geçen sürenin ortancası da 2 (Q1-Q3: 1-3) gün olarak tespit edildi. Ancak bu grup hastalarda kenenin fark edilmeden vücutta ne kadar kaldığı net olarak bilinmediği için inkübasyon periyodunun düşünülenden daha uzun olması muhtemeldir.

KKKA her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte olguların en çok çalışan nüfus olan 15-67 yaş grubunda kümelendiği bildirilmiştir (14). Özellikle çiftçilik, hayvancılık, veterinerlik gibi kene temas riski yüksek olan mesleklerde çalışan ve kırsal alanda yaşayan ve/veya bulunan kişilerde daha sık olguya rastlanmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda ülkemizde saptanan KKKA olgularının %90'ını çiftçilikle uğraştığı bildirilmiştir (24,25). Çalışmamızda da hastaların yaş ortalamaları (\pm SS) 50,4 \pm 15,7 yıl olarak tespit edilmiş olup, 77'si (%77) çiftçilik ve/veya hayvancılıkla uğraşmaktaydı; 71'i (%71) kırsal alanda yaşarken 93'ünde (%93) son iki hafta içinde kırsal alanda bulunma öyküsü mevcuttu.

Hastalık birbirini takip eden 4 tipik evreden oluşmaktadır: inkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve iyileşme dönemi (26). İnkübasyon döneminin ardından ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kas ve eklem ağrısı en sık görülen semptomlardır. Tabloya bazen karın ağrısı, bulantı kusma, ishal, bilinç bozukluğu, kanamalar da eşlik edebilir. Klinik prezentasyon genellikle hafif olmakla birlikte orta veya ağır da olabilir (2,13,17). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde halsizlik (%95) yaygın vücut ağrısı (%84), yüksek ateş (%65), baş ağrısı (%65) en sık görülen semptomlardandı. Bunun dışında bulantı kusma (%35), karın ağrısı (%17), ishal (%16) şikayeti olanlar da mevcuttu. Hastalarımız çoğunlukla prehemorajik dönemde hafif klinikle başvurmuş olduğu için kanama başvuru ve takip süresince sık olmayıp (%4), diş eti kanaması, burun kanaması ve mikroskopik hematüri şeklindeydi (Tablo 1). Hepatosplenomegali beklenenden az oranda (%1) tespit edildi; ancak bu durum kliniğimizde KKKA şüpheli hastada başka bir endikasyon doğmadıkça bulaş riski nedeniyle rutin karın ultrasonu yapılmamasıyla açıklanabilir. Bilinç bozukluğu ile başvuran 2 (%2) hasta mevcuttu, biri ağır bir klinikte olup sevkedildiği hastanede 24 içinde kaybedildi.

Laboratuvar tetkiklerinde tipik olarak trombositopeni, lökopeni, ALT, AST, LDH, kreatin fosfokinaz değerlerinde artış, protrombin time, activated partial tromboplastin time, international normalized ratio gibi koagülasyon değerlerinde uzama beklenir (2,24,27). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların büyük bir kısmında trombositopeni ve lökopeni (%84,8; %81,8) mevcuttu, diğer laboratuvar bulguları da literatürle uyumluydu (Tablo 2).

Hastaneye başvurular genellikle 2. evre olan prehemorajik dönemde ve sıklıkla ateş, halsizlik, miyalji, bulantı gibi spesifik olmayan semptomlarla olmaktadır. Laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kanama testlerinde uzama ise inkübasyon döneminden itibaren tespit edilebilmektedir (28). Bu aşamada kene temasını sorgulamak kritik öneme sahiptir. KKKA klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının hastalığa özgü olmaması nedeniyle riketsiyoz, bruselloz, leptospiroz, sepsis gibi bakteriyel ve Hantavirüs, COVID-19 gibi viral enfeksiyonlarla kolaylıkla karışabilmektedir (29-32). Bu nedenle özellikle endemik bölgelerde KKKA'nın COVID-19 ve diğer enfeksiyöz etkenlerden ve enfeksiyöz olmayan sebeplerden ayrımı çok önemlidir. Nitekim COVID-19 pandemisinin başı ülkemizde de KKKA döneminin başladığı bahar aylarına denk geldiği için kliniğimizde de çalışmaya dahil edilen bazı hastaların önce COVID-19 şüphesiyle

hospitalize edildiği sonrasında KKKA açısından tetkik edildiğinde tanı konulduğu görülmüştür. Ayrıca 3 yıllık verilerimizi her yılı ayrı ele alarak değerlendirdiğimizde en fazla olgu 2022 yılında (46 olgu) en az olgu 2020 yılında (26 olgu) görülmüştür (Şekil 3). Bu sonuç 2020 yılında başlayan COVID-19 pandemisinde, kişilerin piknik, gezi vs gibi doğa aktivitelerinden uzak kalması nedeniyle kene temasının azalması, akla gelmediği takdirde KKKA'nın COVID-19'dan ayırımının zor olması ve özellikle enfeksiyon hastalıkları hekimlerinin yoğun olarak COVID-19 alanında çalışmalarıyla ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte bu durumdan bağımsız olarak iklimsel değişimler, kene popülasyonunun artışı ve yayılımı nedeniyle de hastalığın yıldan yıla insidansı artmış olabilir. Daha sağlıklı yorum yapabilmek için uzun soluklu ve ülke geneli verilere ihtiyaç vardır.

Erken tanı hastalığın seyri ve tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir. Tanıda kullanılan başlıca yöntemler hücre kültürü, serolojik ve moleküler yöntemlerdir. Hastalığa spesifik IgM ve IgG tipinde antikorlar hastalığın 6. gününden sonra ELISA yöntemleri ile serumda saptanabilir. Kandaki IgM türündeki antikorlar 4 aya kadar IgG türündeki antikorlar 5 yıla kadar saptanabilir. Daha erken dönemde ise RT-PCR ile tanı konabilir (13,17). Çalışmamızda da 100 kesin KKKA olgusu tespit edildi. Olguların 95'inde (%95) tanı RT-PCR pozitifliği, 5'inde (%5) ELISA pozitifliği ile konuldu.

Hastaların mümkünse hastaneye yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir. KKKA'da etkene yönelik bir antiviral henüz olmadığı için tedavinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Tedavide antibiyotiklerin yeri yoktur, antikoagülan tedavi kontraendikedir, intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalı, ateşin kontrolünde anti-enflamatuvar ilaçlar yerine parasetamol tercih edilmelidir. Sıvı elektrolit desteği, gerekli durumlarda kan ve kan ürünleri desteği (taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu) ihtiyaç halinde solunum desteği ve hemodiyaliz düşünülebilir (13,17).

Ribavirin KKKA'ya *in vitro* etkili olduğu bilinen bir antiviral olmasına rağmen randomize kontrollü çalışma olmadığı için tedavideki yeri tartışmalıdır (33). Erken dönemde kullanımının faydalı olabileceğini bildiren gözlemsel çalışmalar olması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) ve Dünya Sağlık Örgütü [(WHO): World Health Organization] KKKA tedavisinde ve yüksek riskli durumlarda temas sonrası profilaksiste ribavirini önermektedir (13,17,28,29). İran'da yapılan iki gözlemsel çalışmada ribavirinin KKKA tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (34,35). Ülkemizde ise oral ribavirin alan ve almayan 38 kişinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ribavirin mortalite üzerine etkisiz bulunmuştur (22). Elaldi ve ark.'nın (36) yaptığı 126 hastanın dahil edildiği çok merkezli yarı deneysel başka bir çalışmada ise ribavirin mortalite üzerine etkisiz bulunduğu gibi yan etkileri nedeniyle paradoksal olarak mortaliteyi artırabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda ise erken dönemde başvuran ve ribavirin kullanımı için herhangi kontrendikasyonu olmayan 100 hastanın 52'sine (%52) ilk yatışta ribavirin ve semptomatik tedavi başlandı, diğer hastalara sadece semptomatik tedavi verildi, hastalar kliniğimizde yattığı sürece kan ve kan ürünü replasmanı ihtiyacı olmadı. Otuz dokuz hasta derin trombositopeni (<50.000 mm³) nedeniyle ileri merkeze sevk edildi ve orada kan ve kan ürünü kullanılıp kullanılmadığı bilinmemektedir. Oral ribavirin tedavisi verilen 52 hastadan 4'ü yan etki (1 hasta geçici hemolitik anemi, 1 hastada KCFT yüksekliği, 2 hastada gastrointestinal

sistem intoleransı nedeniyle hasta isteği) nedeniyle tedavi durduruldu. Geri kalan hastaların tedavisi önerilen dozlarda 10 güne tamamlandı. Çalışma esnasında KKKA servisinde bir sağlık çalışanı perkütan yaralanma şeklinde riskli temas yaşamış, temas sonrası ribavirin profilaksisi başlanmış ve nozokomiyal bulaşla sonuçlanmamıştır.

Hastalığın mortalitesi çeşitli kaynaklarda %3 ile 30 arasında bildirilmektedir (2,37). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 2002-2017 yılları arasında KKKA olgularında mortalite oranı %4-5 olarak bildirilmiştir (8). Çalışmamızda mortalite oranı %1 olarak literatürden düşük bulunmuştur. Kaybedilen tek hastanın başvuru anında kliniği oldukça ağır, laboratuvar değerleri ileri derecede bozuktur. 2017-2022 yılları arasındaki ülke verileri net olarak bilinmemekle birlikte, çalışmamızdaki düşük mortalite oranı endemik bölgede olma nedeniyle hastaların kolay tanınması, erken tanı konulması, destek tedavi ve ribavirin tedavisinin erken dönemde başlamasıyla ilgili olabileceği düşünüldü.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Çalışmamızın kısıtlılığı kliniğimizin 2. basamak bir hastanede olması nedeniyle bazı kritik hastaların kan ve kan ürünleri temininde problem yaşanabileceği düşünülerek ileri merkeze sevk edilmiş olması ve bu hastaları baştan sona gözleyememiş olmasıdır.

SONUÇ

KKKA ülkemiz için halen önemini korumakta ve hemen her bölgeden bildirilmektedir. COVID-19 pandemisinin de araya girmesiyle hem gözden kaçan hastalar olmuş hem de ayırıcı tanıları arasına bir yenisi eklenmiştir. Özellikle endemik bölgelerde bahar ve yaz aylarında ateş, halsizlik, miyalji gibi semptomlarla başvuran hastalarda kene teması sorgulanmalı, sitopeniler açısından hasta tetkik edilmeli, KKKA akılda tutulmalıdır. Sağlık personeli ve yöre insanına dönem dönem hatırlatıcı eğitimler yapılmalıdır.

* Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın yapılabilmesi için 07.06.2022 tarih ve 2022/08-21 karar no ile Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulundan ve Bayburt İl Sağlık Müdürlüğü'nden izin alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

* Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D., S.K., Dizayn: E.D. S.Ö.K., Veri Toplama veya İşleme: E.D., M.E., S.K., Analiz veya Yorumlama: E.D. S.K., Literatür Arama: E.D., S.Ö.K., Yazan: E.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). Arch Virol 2017; 162: 2505-38.

2. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
3. Engin A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Characteristics of Virus and Epidemiology. *Inf Dis Special Topics* 2014; 7: 9-1320.
4. Tülek N. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics* 2014; 7: 19-28.
5. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins. Florida: CRC Press 2014: 37-52.
6. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *International Journal of Infectious Diseases* 2009; 13: 380-6.
7. Gozalan A, Esen B, Fitzner J, Sua Tapar F, Peker Ozkan A, Georges-Courbot M-C, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2007; 39: 332-6.
8. Zoonotik ve Vektörel Hastalıkları Dairesi Başkanlığı. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Ankara: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (erişim 21 Ocak 2023): <https://hsgm.saglik.gov.tr/zoonotikvektorel-kkka>.
9. Çiftçi E. Ülkemizde Yeni Ortaya Çıkan Bir Enfeksiyon Hastalığı: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009;3.
10. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *IJID* 2008; 12: 374-9.
11. Uyar Y, Çarhan A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin Ülkemizdeki Epidemiyolojisi. 2009.
12. Tartar AS, Balın ŞÖ, Akbulut A, Demirdağ K. Türkiye'nin Doğusunda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Epidemiyolojik ve Klinik Değerlendirme. 2018.
13. Öngürü PBH. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *J Exp Clin Med* 2012; 29: 175-8.
14. Alkan-Çeviker S, Günel Ö, Kılıç SS. Retrospective Analysis of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Cases. *Klinik Dergisi* 2019; 32: 275-80.
15. Akyol D, Erdem Kıvrak E, Erdem HA, Pullukçu H, Sipahi OR, Tasbakan M. Kırım-Kongo kanamalı ateşi:16 olgunun klinik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi *Flora* 2020; 25: 544-8.
16. LeDuc JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Reviews of infectious diseases*. 1989;11(Supplement_4):S730-S5.
17. Elaldi N, Kaya S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Microbiol Infect Dis* 2014; 4: 1-9.
18. Baran Aİ, Çelik M, Arslan Y, Menteş O, Sünnetçioğlu M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: 10 Olgunun Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2021; 18: 464-7.
19. Aker S, Akıncı H, Kılıçoğlu C, Leblebicioğlu H. The geographic distribution of cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Kastamonu, Turkey. *Ticks and Tick-borne Dis* 2015; 6: 730-6.
20. Zıvaloğlu M. Kırım-Kongo ateşi hastalığının epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi. 2008.
21. T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı. Bayburt'un Coğrafi Yapısı, (erişim 27 Şubat 2023) <https://bayburt.csb.gov.tr/coğrafi-yapisi-i-2616>.
22. 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. *J Infect* 2006; 52: 207-15.
23. Parlak E, Ertürk A, Koşan Z, Parlak M, Özkurt Z. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2015; 5: 5-9.
24. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54: 385-9.
25. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yılmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1379-84.
26. Aslam S, Latif MS, Daud M, Rahman ZU, Tabassum B, Riaz MS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Risk factors and control measures for the infection abatement. *Biom Rep* 2016; 4: 15-20.
27. Yapıcı K, Demir C, Karahocagil MK, Uluç HH, Ceylan A, Akdeniz H. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Evaluation of 12 Cases. *Van Tıp Derg* 2010; 17: 46-9.
28. Ergönül Ö, Celikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren Ş, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 284-7.
29. Coleman JJ, Manavi K, Marson EJ, Botkai AH, Sapey E. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad Med J* 2020; 96: 392-8.
30. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 475-82.
31. Büyüktuna S, Hasbek M, Öksüz C, Baysal C, Öz M, Elaldını N, et al. COVID-19 Co-infection in a patient with Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Case Report. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55: 445-51.
32. Tartar AS, Akbulut A, Demirdağ K, Balın Ş. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Differential Diagnosis During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic. *Turkiye Parazit Derg* 2022; 46: 50-3.
33. Ergönül Ö. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: Treatment and Use of Ribavirin. *Klimik Journal/Klimik Dergisi* 2016; 29: 2-9.
34. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-8.
35. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koohpayeh HR, Sharifi-Mood B, Naderi M, Metanat M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J Infect* 2006; 52: 378-82.
36. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu 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. *J i-Infect* 2009; 58: 238-44.
37. Kandis H, Katirci Y, Baltaci D, Saritas A, Kara IH, Geyik MF. Investigation of clinical and laboratory findings of 26 cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Biomedical Research* 2012; 23: 589-95.