T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA SERUM IgG VARLIĞININ TESPİT EDİLMESİ

DR. GÜLCAN KAPLAN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. DERYA YAPAR

ÇORUM 2023

ÇORUM 2023

Bu tez Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TIP19004.22.001 numaralı proje ile desteklenmiştir.

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Gülcan KAPLAN tarafından hazırlanan "Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Serum IgG Varlığı Tespit Edilmesi" adlı tez çalışması jürimiz tarafından oy birliği ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Nurcan BAYKAM
Hitit Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ
Hitit Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Ünsal SAVCI
Hitit Üniversitesi

Bu tez çalışması, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN
DEKAN

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel düşünme ve çalışmayı öğrendiğim, desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, tez yazımının her aşamasında tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurcan BAYKAM ve Prof. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan ve tez hazırlanma sürecinde, bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Derya YAPAR ve Doç. Dr. Özlem AKDOĞAN'a,

Tez çalışmam sırasında ELISA testlerini çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Doç Dr Jursun KARASARTOVA'ya

Mikrobiyoloji eğitimim sırasında deneyim ve bilgileri ile katkı sunan Doç Dr. Ünsal Savcı, Dr. Öğr. Üyesi Hande AFŞARLAR'a

Çalışmamın istatistik aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, yol gösteren Doç. Dr. Emre DEMİR ve Arş. Gör. Gülçin AYDOĞDU'ya,

Hayatımın her anında desteklerini üzerimden eksik etmeyen, her an varlıklarını yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren canım annem, babam ve kardeşlerime, tez yazım aşamasında zor zamanlarımda hep yanımda olan desteğini hiç esirgemeyen canım arkadaşım Tevhide SALGUT'a

İçten teşekkür, sevgi ve saygılarımla..

Bu tez Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TIP19004.22.001 numaralı proje ile desteklenmiştir.

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR……...I
II. İÇİNDEKİLER……II
III. ÖZET…….....IV
IV. ABSTRACT……...V
V. KISALTMALAR…….....VIII
VI. TABLO LİSTESİ……...X
VII. ŞEKİL LİSTESİ……...XI
VIII. RESİM LİSTESİ……...XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ……1
2. GENEL BİLGİLER……...3
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi…….....3
2.1.1. Tanım……....3
2.1.2. Tarihçe……..4
2.1.3. Epidemiyoloji……...4
2.1.4. Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri ve Hastalığın Seyri…….....6
2.1.5. Bulaş Yolları……9
2.1.6. Patogenez……11
2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri……...13
2.1.8. Laboratuvar Bulguları……16
2.1.9. Kötü Prognoz Kriterleri……..16
2.1.10. Tanı……...18
2.1.11. Ayırıcı Tanı……..18
2.1.12. Tedavi……...19
2.1.13. Korunma ve Kontrol…….24
2.2. İmmünoglobulinler……...25
2.2.1. IgG Antikor Yapısı ve İşlevleri……..26
2.2.2. Viral Enfeksiyonlarda IgG antikorların rolü……..27
3. GEREÇ VE YÖNTEM……29
3.1. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi……...30
3.2. ELISA Yöntemi ile KKKAV IgG Varlığının Ölçülmesi…….30
3.2.1. Kit Bileşenleri……30

3.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması……...30
3.2.3. Test Protokolü……31
3.2.4. Test Sonuçlarının Yorumlanması……...31
3.3. İstatiksel Analiz……32
4. BULGULAR……...33
5. TARTIŞMA……44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER……52
7. KAYNAKLAR……56

III. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığını geçiren kişilerde serum IgG varlığını tespit etmek, demografik özelliklerin, kene teması öyküsünün, hastalığı geçirdiği dönemde replasman tedavisi uygulanma öyküsünün, hastalığın klinik seyrinin, hastalığı geçirdikten sonra riskli durumlarda korunma önlemlerine dikkat edip- etmemesinin, yakın çevresindeki kişilerin KKKA hastalığını geçirmesinin KKKA IgG antikor durumunu nasıl etkilediğini değerlendirmek ve KKKA IgG antikorunun serumda ne kadar süre pozitif kaldığını saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 2011-2021 yılları arasında KKKA hastalığı tanısı ile tedavi görüp şifa ile taburcu olan 153 kişi ve 2009 yılında Ankara'da KKKA nedeni ile takip edilen bir sağlık çalışanı ile kliniğimize başka nedenle yatan ve 2007 yılında Ankara'da KKKA nedeni ile yatış öyküsünün olduğunu öğrendiğimiz iki kişi olmak üzere toplamda 155 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan serumlar sonradan çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Bireylere 13 sorudan oluşan yapılandırılmış bir anket uygulandı. Hastalığın ciddiyeti Severity Scoring Index (SSI) kullanılarak belirlendi. KKKA IgG antikor varlığı ELISA yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar hastalığı geçirdiği yıllara ve ankette sorulan sorulara göre istatistiksel analize tabi tutuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 47 (%30,3) kişide KKKA IgG antikoru pozitif bulundu. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≤7 yıl ise pozitiflik oranının yüksek olduğu belirlendi. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≥8 yıl ise pozitiflik oranının azaldığı görüldü. Kişilerin hastalığı geçirdiği yıla, demografik özelliklerine, kene teması öyküsüne, hastalığı geçirdiği dönemde replasman tedavisi uygulanma öyküsüne, hastalığı geçirdiği klinik seyrine göre, hastalığı geçirdikten sonra riskli durumlarda korunma önlemlerine dikkat etmesine ve yakın çevresindeki kişilerin KKKA hastalığını geçirmesine göre KKKA IgG antikor durumlarında anlamlı farklılık bulunmadı. KKKA IgG pozitif olan kişilerin yaşı hastalığı geçirdiği dönemde negatif olanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,043$).

Sonuçlar: Bulgularımız KKKA hastalığını geçiren kişilerde KKKA IgG'nin varlığının ortalama 7 yıl civarında kaldığı yönündedir. KKKA hastalığını geçirme yaşı ortalama

olarak daha yüksek olanlarda KKKA IgG pozitifliği artmaktadır. KKKA IgG pozitifliği geçmişte hastalığın geçirildiğini göstermesi açısından epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kullanılabilir. Ancak tek başına KKKA IgG pozitifliği bağışıklık durumunu göstermek amacıyla kullanılamayacağı için IgG pozitifliği saptanan bireylerde bu antikorların hastalıktan koruyucu nitelikte nötralizan vasıf taşıyıp taşımadığını gösterecek ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: KKKA, KKKAV, IgG antikor, İmmünoloji

IV. ABSTRACT

Aim: The aim of our study was to determine the presence of serum IgG in people who had Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF), to evaluate how demographic characteristics, history of tick contact, history of replacement therapy during the period of the disease, clinical course of the disease, whether they paid attention to prevention measures in risky situations after the disease, whether the people in their close environment had CCHF disease affected the CCHF IgG antibody status and to determine how long the CCHF IgG antibody remained positive in serum.

Material and Method: A total of 155 people were included in the study, including 153 people who were treated and discharged with a diagnosis of CCHF disease between 2011 and 2021 at the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Hitit University Faculty of Medicine Erol Olçok Training and Research Hospital, and a health worker who was followed up in 2009 in Ankara due to CCHF, and two people who were admitted to our clinic for other reasons and who we learnt had a history of hospitalisation in Ankara due to CCHF in 2007. Sera obtained from the patients were stored at -80 °C for later study. A structured questionnaire consisting of 13 questions was applied to the individuals. The severity of the disease was determined using the Severity Scoring Index (SSI). The presence of CCHF IgG antibody was analysed by ELISA method. The results obtained were statistically analysed according to the years of illness and the questions asked in the questionnaire. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: In our study, CCHF IgG antibody was found positive in 47 (30.3%) individuals. It was observed that the positivity rate was high if the duration of the disease was ≤7 years and decreased if the duration was ≥8 years. No significant difference was found in CCHF IgG antibody status according to the year of the disease, demographic characteristics, history of tick contact, history of replacement therapy during the disease, clinical course of the disease, attention to preventive measures in risky situations after the disease, and CCHF disease in close relatives. The age of people who were CCHF IgG positive was significantly higher than those who were negative at the time of the disease (p=0,043).

Conclusion: Our findings suggest that the presence of CCHF IgG in people who have had CCHF disease remains around 7 years on average. CCHF IgG positivity is increased in those with a higher average age at the time of CCHF infection CCHF IgG positivity can be used as a screening test in epidemiological studies as it indicates that the disease has been transmitted in the past. However, since CCHF IgG positivity alone cannot be used to show the immune status, further studies are needed to show whether these antibodies have neutralising properties to protect against the disease in individuals with IgG positivity.

Key words: CCHF, CCHFV, IgG antibody, Immunology

V. KISALTMALAR

KKKA : Kırım Kongo kanamalı ateşi
KKKAV : Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü
RNA : Ribonükleik asit
RT-PCR :Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
IgM :İmmunoglobulin M
IgG :İmmunoglobulin G
WHO :Dünya Sağlık Örgütü
TPD :Terapötik Plazma Değişimi
L :Büyük
M :Orta
S :Küçük
NP :Nükleoprotein
NSs :Yapısal olmayan küçük protein
MLD :Müsin benzeri alan
Gn :Glikoprotein N
Gc :Glikoprotein C
NSm :Yapısal olmayan küçük protein
GPC :Glikoprotein öncülü
RdRP :RNA bağımlı RNA polimeraz
OTU :Yumurtalık Benzeri Tümörü
RNP :Ribonükleoprotein
GP :Glikoprotein
Ph :Potansiyel Hidrojen
HLH :Hemofagositik Lenfohistiyositoz
Th-1 :T yardımcı hücre
IFN :İnterferon
TNF :Tümör nekroz faktörü
IL :İnterlökin
DIC :Dissemine İntravasküler Koagülasyon
AST :Aspartat aminotransferaz
ALT :Alanin aminotransferaz
LDH :Laktat dehidrogenez
CK :Kreatin kinaz
INR :Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

aPTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
PT	:Protrombin zamanı
WBC	:Beyaz Kan Hücresi
PLT	:Platelet
PPV	:Pozitif Prediktif Değer
NPV	:Negatif Prediktif Değer
BSL	:Biyogüvenlik seviyesi
ELISA	:Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
IFA	:Immunofloresan Assay
DNA	:Deoksiribonükleik asit
FDA	:Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
SSI	:Severity Scoring Index
MAS	:Makrofaj Aktivasyon Sendromu
IVIG	:Intravenöz İmmunoglobulin
TDP	:Taze Donmuş Plazma
MAb	:Monoklonal Antikor
CDC	:Center Diseas
Fab	:Antijen bağlama fragmanı
Fc	:Kristalize edilebilir fragman

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ortonairovirüs yapısal proteinlerin yeri ve işlevi…….8
Tablo 2: Ciddiyet Derecesi Puanlama İndeksi [Severity Scoring Index (SSI)] ……17
Tablo 3: KKKA vaka yönetiminde destek tedavisi……..……...20
Tablo 4: İnsan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüs IgG, KKKAV IgM ELISA Kit bileşenleri……30
Tablo 5: Çalışma Grubundaki Kişilerin Hastalığı Geçirdiği Yıllara Göre Dağılımı…….33
Tablo 6: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri……...34
Tablo 7: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalığı geçirmiş kişilerin yıllara göre antikor durumu…….35
Tablo 8: Değişkenlere Göre KKKA IgG antikor durumu…….38
Tablo 9: Hastalığı geçirdiği yaşa göre KKKA IgG durumu……39
Tablo 10: On beş yıllık periyodlara göre KKKA IgG durumu……..39
Tablo 11: Riskli meslek grubuna göre KKKA IgG antikor durumu…….40
Tablo 12: İmmünsüpresif hastalığa göre KKKA IgG durumu……..40
Tablo 13: SSI'ya göre KKKA IgG antikor durumu……..……41
Tablo 14: Ciddi Klinik Seyirli Kişilerin Hafif-Orta Klinik Seyirlilerle Karşılaştırılması.42
Tablo 15: Koruyucu Önlem ve Temastakilerin Hastalığı Geçirme Durumuna Göre KKKA IgG Antikor Durumu……42
Tablo 16: Tekrarlayan Kene Teması Durumuna Göre KKKA IgG Antikor Durumu…...43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KKKA'nın Dünyadaki Coğrafik Dağılımı……5
Şekil 2: Kelkit Vadisi ……6
Şekil 3: KKKAV'nin üç genomik segmentinin kodladığı proteinler……7
Şekil 4: Nairoviridae A) KKKA virüs parçacığının elektron mikroskobu ile görünümü…7
B) Nairovirüs parçacığının şematik gösterimi……..7
Şekil 5: Nairovirüslerin yaşam döngüsü…….9
Şekil 6: KKKAV'nin yaşam döngüsü……..10
Şekil 7: KKKA Hastalığının Seyri……...13
Şekil 8: Disülfit köprüleriyle bağlanan γ tipi iki ağır zincir ve κ veya λ tipi iki hafif zincirden oluşan bir immünoglobulin G (IgG) molekülünün şematik yapısı……27
Şekil 9: Hastalığı geçirdiği yıla göre bireylerdeki KKKA IgG antikor dağılımını gösteren çubuk grafiği……36
Şekil 10: Hastalık yılı ile IgG pozitif hasta sayısı arasındaki ilişki……...36
Şekil 11: Hastalığı geçirdikten sonraki süre ile pozitiflik ve negatiflik dağılımını gösteren box- plot grafiği……...37

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Hyalomma cinsi keneler, KKKA'nın ana vektörü……..…4
Resim 2: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastada görülen konjunktival hiperemi görüntüsü.14
Resim 3: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastanın döküntü görüntüsü ……...15
Resim 4: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastanın kolunda gelişen ekimoz, hematom görüntüsü…….15
Resim 5: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastada görülen diş eti kanaması……16

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) hastalığı, Afrika, Asya, Orta Doğu, Güney ve Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde endemik olarak görülen ateş ve hemorajik belirtilerle karakterize, kene kaynaklı viral bir enfeksiyondur (1). Hastalığın etkeni olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV), *Bunyavirales* takımının *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirüs* cinsine ait negatif polariteli, tek zincirli, zarflı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (2).

Birçok çalışmada *Hyalomma* cinsi kenelerin KKKAV'nin ana vektörü ve rezervuarı olduğu belirlenmiştir. Ancak endemik bölgelerde diğer kene türlerinin de KKKAV'nin sürdürülmesinde rolü olabileceği bildirilmektedir (3). Serolojik çalışmalar ile yabani tavşan, küçük kemirgenler, devekuşları, bufalo ve hatta gergedanlar gibi farklı vahşi hayvan türlerinin ve çiftlik hayvanlarının virüs ile enfekte olabildiği gösterilmiştir (4). Bu hayvan türleri KKKAV için önemli çoğaltıcı konaklar olarak görev yapar. KKKAV enfekte kenelerden enfekte olmayan kenelere, viremik bir hayvandan beslenme veya birlikte beslenme yoluyla yayılabilir (5).

Virüs insanlara genellikle *Hyalomma* cinsi enfekte kenelerin tutması, enfekte kenenin çıplak elle ezilmesi ya da viremik hayvanların kanı veya diğer enfekte dokularına direk temas yoluyla bulaşır. KKKA enfeksiyonunun akut fazında olan hastaların kanı ve diğer vücut sıvılarına temas yolu ile de bulaş olabilir.

KKKA hastalığının seyri asemptomatik olabileceği gibi farklı bölgelerde %5 ile %80 arasında ölüm oranlarına sahip olduğu bildirilen ağır bir klinik tablo da oluşturabilir (6). Hastalık inkübasyon döneminden sonra, ani başlayan ateş, baş ağrısı, halsizlik-kırgınlık, kas-eklem ağrısının yanı sıra mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem semptomlarıyla karakterizedir. Ağır olgularda, peteşi, epistaksis, ekimoz ve diş eti kanamasından hematemez, melena, hematüri, vajinal kanama gibi şiddetli kanamalar ile seyredebilir (7).

KKKA hastalığı tanısı, viremik dönemdeki hastaların serumlarında KKKAV'nin revers transkriptaz polimeraz zincir (RT-PCR) reaksiyonu ile saptanması, KKKAV IgM ya da KKKAV IgG antikor pozitifliğinin saptanması ve seri kan örneklerinde KKKAV

IgG antikor titresinde 4 kat artış olduğunun gösterilmesi ile konur.

KKKA hastalığının spesifik b

ir tedavisi yoktur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) KKKA'nın tedavisinde antiviral bir ajan olan ribavirinin kullanılmasını önermektedir (8). Ancak ribavirin tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Tedavinin temeli destek ve replasman tedavisidir. Tedavide favipiravir, 2'-Deoksi-2'-florositidin gibi antiviraller, steroid, konvelans plazma, spesifik immünoglobulin, terapötik plazma değişimi (TPD) ve monoklonal antikor tedavilerinin denendiği çok sayıda klinik çalışma ve vaka serileri bulunmaktadır.

Çalışmamızda geçmiş yıllarda KKKA hastalığını geçiren kişilerin serumlarında KKKAV'ye karşı IgG antikorlarının bulunup bulunmadığının araştırılması, bu olguların demografik özellikleri, kene teması, replasman tedavisi uygulanma öyküsünü, geçirdiği hastalığın klinik seyri, hastalığı geçirdikten sonra koruyucu önlemlere dikkat edilmesi, ve bireyin yakın çevresinde temasta olduğu kişilerin KKKA hastalığını geçirmesinin serum IgG antikor varlığını nasıl etkilediğini değerlendirmek ve KKKA IgG antikorunun serumda ne kadar süre pozitif kaldığını saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi geniş bir coğrafi dağılıma ve farklı bölgelerde %5 ile %80 arasında vaka ölüm oranlarına sahip vektörü kene olan zoonotik bir hastalıktır (6). Hastalığın etkeni KKKAV, *Bunyavirales* takımının *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirüs* cinsine ait bir türdür. Negatif polariteli, tek zincirli, zarflı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (2).

KKKAV için doğal rezervuar ve vektör, *Hyalomma* cinsi kenelerdir (Resim 1). Ülkemizde yaşayan hayvanlarda ve insanlarda kene kaynaklı 19 farklı hastalık tespit edilmiştir (9). KKKA hastalığı da bunlardan birisidir. KKKA'ın dünyadaki dağılımı *Hyalomma* cinsi kenelerin coğrafi dağılımı ile ilişkilidir (10). KKKAV, insanlara enfekte kenelerin tutunması, viremik hayvan veya hastaların kan ve vücut sıvısı veya dokularıyla doğrudan teması sonucu ile bulaşmaktadır.

KKKA hastalığı, asemptomatik olabileceği gibi ölümle sonuçlanabilen ciddi bir seyirde de görülebilmektedir. Hastalık, ani başlayan ateş, baş ağrısı, halsizlik-kırgınlık, kas-eklem ağrısının yanı sıra mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem semptomlarıyla karakterizedir. Şiddetli olgularda, peteşi, epistaksis, ekimoz ve diş eti kanaması, hematemez, melena, hematüri, vajinal kanama gibi şiddetli kanamalar görülebilir (7).

Resim 1. Hyalomma cinsi keneler, KKKA'nın ana vektörü (8)

2.1.2. Tarihçe

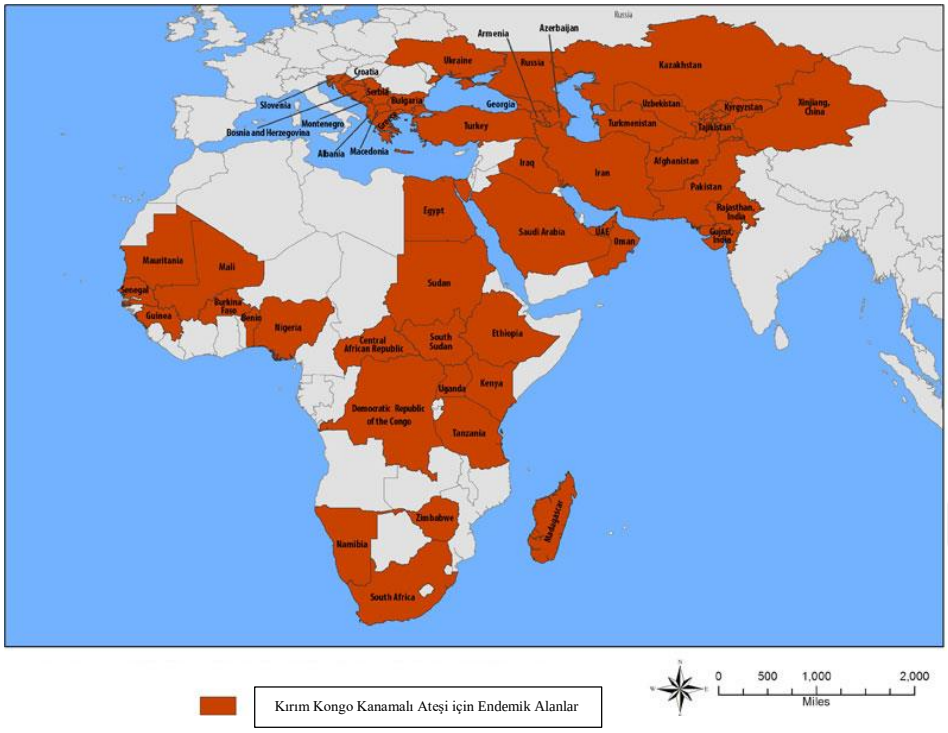
On ikinci yüzyılda günümüz Tacikistan bölgesinde dişeti, balgam, kusmuk, idrar, rektum ve karın boşluğunda kan bulunması belirtileri ile karakterize bir hemorajik sendrom tanımlanmıştır. Adı geçen ülkenin Orta Asya'da yer alması tanımlanan hastalığın KKKA ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (1). Kırım Savaşı sonrası 1944-1945 yıllarında, savaştan çıkmış köylülere yardım eden 200 civarında Sovyet askeri personelinin hastalanmasıyla hastalık gündeme gelmiştir (11). Bu dönemde hasta kanlarından ayrılarak saklanan serum örneklerinde 1956 yılında Belçika Kongo'sunda (günümüz Demokratik Kongo Cumhuriyeti) ateşli bir hastanın kanından izole edilen Kongo virüsüne antijenik olarak özdeş bir virüsün saptanmıştır. Bu nedenle virüse Kırım Kongo Kanamalı Ateş virüsü adı verilmiştir (12). Bin dokuz yüz altmış yedi yılında yeni doğmuş beyaz farelere aşılama tekniği kullanılarak virüsün antijenik, fizikokimyasal ve morfolojik özellikleri karakterize edilmiştir. Sovyet ve Amerikalı uzmanların ortak çabaları ile 1968'de SSCB'nin Asya ve Avrupa'ya yayılan bölgeleri, Bulgaristan, Kongo, Nijerya, Pakistan'da KKKA geçiren hastalar ve bu hastalık nedeniyle ölenlerde saptanan virüsler ile memeli hayvanlar ve kenelerde saptanan virüs türlerinin serolojik olarak özdeş özellikleri ortaya konmuştur. Bu çalışmalar hastalığın epidemiyolojik özellikleri, rezervuarları ve vektörünün belirlenmesine, daha sonraki bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere antijen ve antikorların elde edilmesine, serolojik ve diğer tanı testlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (11).

2.1.3. Epidemiyoloji

Memeli hayvanlar KKKA virüsünün rezervuarı olup, çoğalması için uygun ortamı

sağlarlar. Keneler, yaşam döngüsü sırasında viremik bir hayvandan beslenirken veya enfekte bir kene ile birlikte eş zamanlı beslenirken enfekte olabilirler (5).

Doğada keneler ve insan olmayan omurgalılar arasında virüs enzootik bir döngüde dolaşmakta ve insanlar için yüksek patojenitesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır (7). Dünya'da KKKA, Afrika, Balkanlar, Orta Doğu ve Asya'daki 50. kuzey paralel enleminin güneyindeki ülkelerde endemiktir (Şekil 1).



Şekil 1. KKKA'nın Dünyadaki Coğrafik Dağılımı (13)

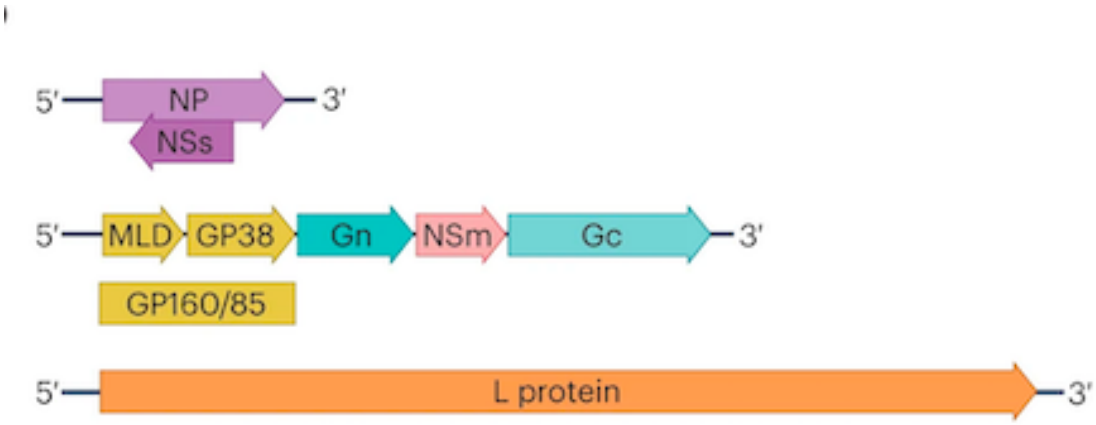
Türkiye'de görülen KKKA vakalarının büyük çoğunluğu İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinden bildirilmektedir. Hastalık Şekil 2'de işaretlenen Kelkit Vadisinde endemik olarak görülmektedir. İlk KKKA vakası 2002 yılında Kelkit Vadisinde yer alan Tokat ilinde görülmüştür (14).

Şekil 2. Kelkit Vadisi

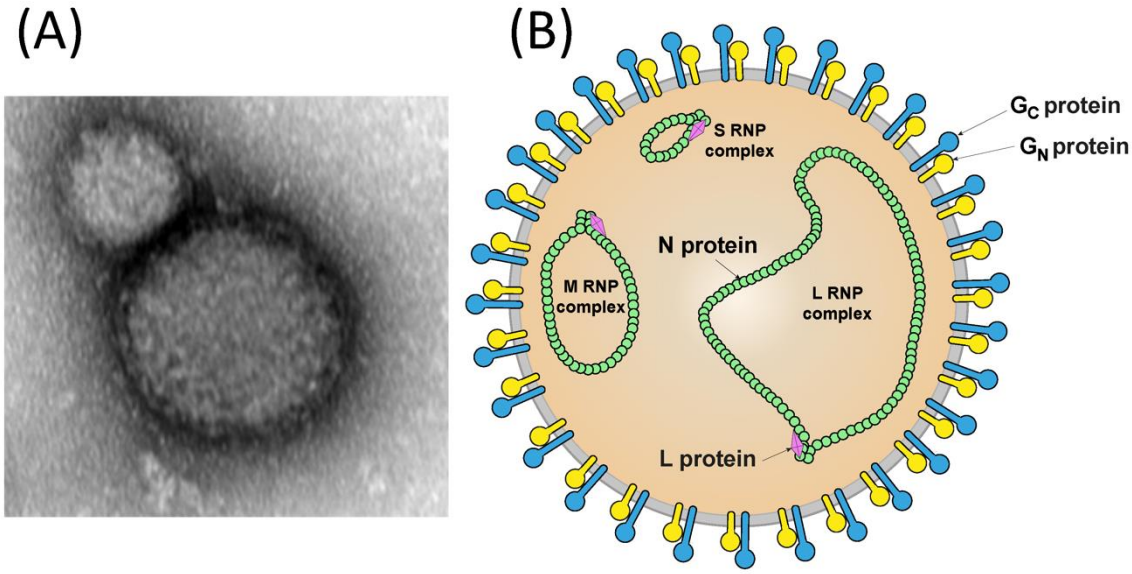
2.1.4. Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri ve Yaşam Döngüsü

KKKAV, *Bunyavirales* takımından *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirüs* cinsinin bir türüdür (15). Zarflı, 80-120 nm çapında küresel yapıdadır. Viral genom negatif polariteli ve tek iplikçikli 3 RNA segmentinden oluşur. Üç genomik segment, L (büyük), M (orta) ve S (küçük) olarak adlandırılır (Şekil 3). Yapısal proteinler üç genom segmenti tarafından kodlanır. S segmenti, viral nükleoproteini (NP) ve küçük yapısal olmayan proteini (NSs) kodlar. M segmenti karmaşıktır ve müsin benzeri bir alan (MLD), GP38, Gn ve Gc glikoproteinleri ve yapısal olmayan orta protein (NSm) olarak ayrıca işlenen bir GP160/85 alanı üretmek üzere konakçı proteazları tarafından işlenen bir glikoprotein öncüsünü (GPC) kodlar. L segmenti, N terminalinde viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRP), L proteinini ve yumurtalık tümörü benzeri proteazı (OTU) kodlar (5).

NP, glikoproteinler (Gc ve Gn) ve L proteinin yapısı ve işlevleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ribonükleoprotein (RNP) kompleksleri, NP içinde kapsüllenmiş, segment genomik RNA'dan oluşur (Şekil 4) (16).



Şekil 3. KKKAV'nin üç genomik segmentinin kodladığı proteinler



Şekil 4. Nairoviridae (16)
A) KKKA virüs parçacığının elektron mikroskobu ile görünümü
B) Nairovirüs parçacığının şematik gösterimi. Bilaminar küresel zarfa (gri) yerleştirilmiş glikoprotein çıkıntılara (Gn sarı, Gc mavi) sahiptir. Parçacık içindeki S (küçük), M (orta), L (büyük) RNP (ribonükleoprotein) kompleksleri, NP (nükleokapsid proteini, yeşil) ve L'den (büyük protein, pembe) oluşur (16)

Tablo 1. Nairoviridae. Ortonairovirüs yapısal proteinlerin yeri ve işlevi (16)

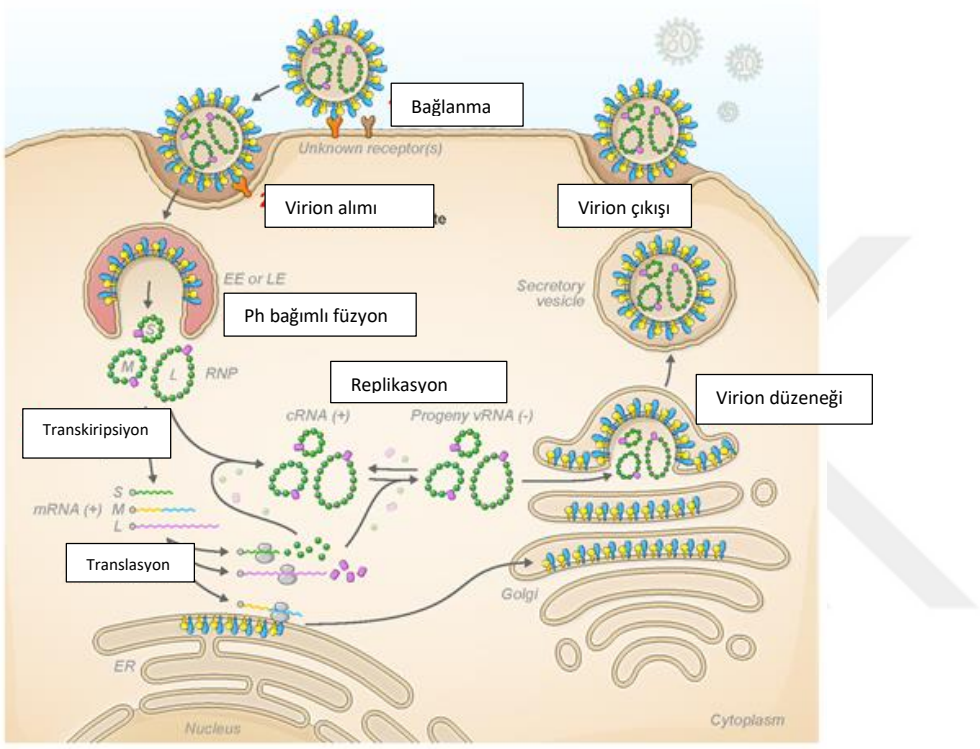
PROTEİN	YERİ, KÜTLESİ VE İŞLEVİ
Nükleoprotein (NP)	En çok bulunan yapısal virion proteinidir. Virionların içindeki RNP bileşenidir. Ortonairoviral genomik segmentleri oligomerleştirir ve kapsüller. Ekzoribonükleaz olarak işlev görür. S segment tarafından kodlanır.
Glikoprotein (GP)	İki alt birimden oluşan yapısal virion proteinidir (GN 30-45 kD, GC 72-84 kD). Ortonairoviral genom kodlu öncü GPC'den proteolitik bölünme yoluyla üretilir. Füzyon proteini olarak GP, hücre yüzeyi ve dahili reseptör bağlanmasına, virion- hücre zarı füzyonuna ve dolayısıyla hücre girişine aracılık eder. M segmenti tarafından kodlanır.
Büyük protein (L)	En az miktarda bulunan RdRP, helikaz ve endoribonükleaz alanlarına sahip yapısal virion proteinidir (250-450 kD). Virionların içindeki RNP bileşenidir. Ortonairoviral RNA segmentlerinin transkripsiyonuna ve replikasyonuna aracılık eder. L segmenti tarafından kodlanır.

Bazı kanıtlar, lokalizasyon ve fonksiyonu tam olarak belirlenemeyen GP38 aksesuar proteininin de virionda bulunduğunu göstermektedir (5).

Virionlar ısıya, lipid çözücülere, deterjanlara ve formaldehite karşı hassastır.

Zarflı virüsün hücrelere girişi, zarf glikoproteinlerinin bilinmeyen hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasıyla başlatılır (12). Gc'nin KKKAV için birincil hedef bağlayıcı protein olduğunu bildirilmektedir. Gc, sadece hedef hücrelere bağlanmakla kalmaz aynı zamanda virüs girişine aracılık eder (17). Konak hücre ile viral füzyon, virüse bağlı olarak virion RNP kompleksinin sitoplazmaya erken veya geç endozomal salınımıyla sonuçlanır. Klatrin ve pH'ya bağlı bu füzyon olayı muhtemelen bir hücre içi reseptörün katılımını gerektirir (18). Virionların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasından ve endositoz yoluyla hücre içine girişinden sonra, viral RNA polimeraz sitoplazmaya salınır. Viral genomlar, RdRP tarafından pozitif polariteli mRNA'ya dönüştürülür ve viral proteinlerin translasyonunu başlatır. Transkripsiyon ve translasyonla viral proteinler üretilir; aynı zamanda bir sonraki hücreyi enfekte etmek için negatif polariteli viral RNA genomu kopyalanır (12). GPC, endoplazmik retikulumda MLD, NSm, GP38 ve glikoproteinleri üretmek için proteolize uğrar (5). Gn ve Gc golgi cisimciğinde birikir,

terminal olarak glikozile edilir. Yeni üretilen genomlar konakçıdan elde edilen zarlar ile paketlenir ve virionlar golgi cisimciğinden tomurcuklanır. Sonrasında başka bir hücreye girmeye hazırlanır (18). KKKAV'nin replikasyon döngüsü Şekil 5'te gösterilmiştir. Yeni virionlar diğer hücreleri enfekte etmek üzere salınırken, GP160/85, MLD ve GP38 de hücre dışına salınır ancak fonksiyonları tam belirlenememiştir (5).



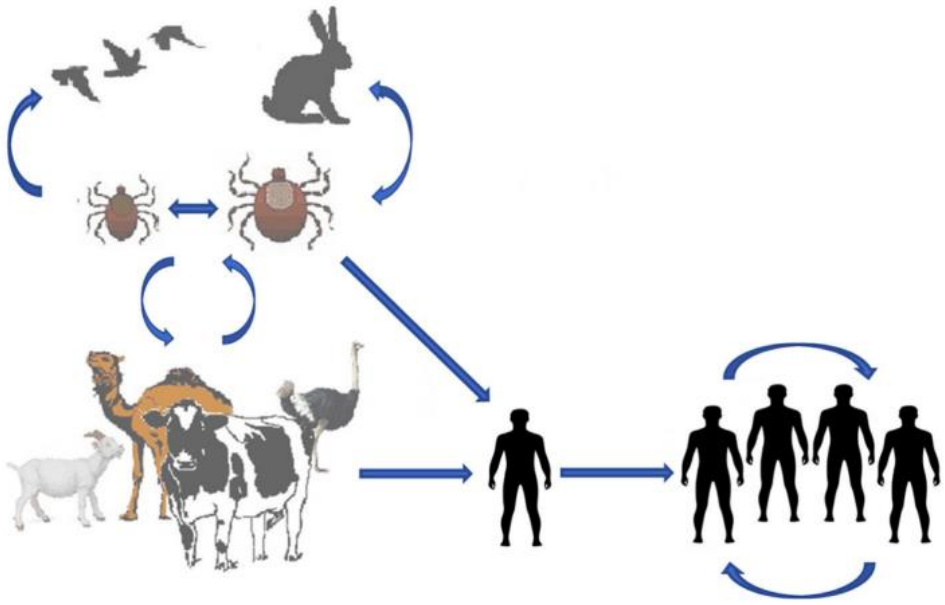
Şekil 5. Nairovirüslerin yaşam döngüsü: (1) Virion eki; (2) virion alımı; (3) virion-hücre zarı füzyonu; (4) transkripsiyon; (5) translasyon; (6) replikasyon; (7) virion düzeneği ve (8) virion çıkışı (16).

2.1.5. Bulaş Yolları

KKKAV, genellikle insana kene tutunması veya enfekte kenenin çıplak elle ezilmesiyle bulaşır. Viremik hayvanın kanı veya diğer enfekte dokularına direkt temas yoluyla da bulaşabilir. Bu yüzden hayvancılık, çiftçilik yapanlar, mezbahane çalışanları, kasaplar, doğada açık alanda çalışanlar KKKAV bulaşı açısından risk altındadırlar. KKKA enfeksiyonunun akut fazında hastaların kan ve diğer vücut sıvılarıyla bulaşma söz konusudur (19). Nadiren hastalara uygulanan invaziv girişimler sırasında aerosolize olan kanlı sekresyonların girişim yapan sağlık çalışanları tarafından solunması sonucunda solunum yolu ile bulaşma meydana gelebilir (20).

KKKA vakalarını takip eden sağlık çalışanları hastadan kan alırken iğne batması, enfekte kan ve salgılarla direkt temas ve cerrahi girişimler sırasında yaralanmalar yoluyla virüsü alabilirler (21). Anneden çocuğa bulaş olduğunu bildiren çok sayıda vaka rapor edilmiştir (22). Nadir de olsa enfeksiyonun kuluçka döneminde veya hafif seyirli hastalığın erken evresinde olan hastalardan cinsel yolla bulaş olduğu bildirilmiştir (23).

KKKA virüsü yaklaşık 30 farklı kene türünde bulunmuştur. En etkili vektör *Hyalomma marginatum'* dur. *H. marginatum*, Güney Avrupa ve Asya ile Afrika'nın bazı bölgelerinde bulunur. İklim ve çevresel faktörlerin *H. marginatum* için uygun olduğu KKKA için endemik bölgelerinde, kene popülasyonu ilkbahar ve yaz aylarında artar. KKKAV, ek kene türlerinden tespit edilmiş veya izole edilmiştir, ancak bunların vektör yetkinliğinin olup olmadığını göstermek için çalışmalara ihtiyaç vardır (7).



Şekil 6. KKKAV yaşam döngüsü (19)

KKKAV'nin yaşam döngüsü Şekil 6'da gösterilmiştir. Keneler enfekte bir konakçıdan beslenirken virüs ile enfekte olurlar (19). Keneler, transovarial, transstadial (larvadan nimf ve yetişkine) ve venereal iletim yoluyla geçebilen KKKAV'nin vektörleri ve rezervuarları olarak hizmet eder (24). Virüs ile enfekte *Hyalomma marginatum* türü keneler, virüsü çeşitli yaşam evreleri boyunca taşırlar. Bu nedenle KKKAV'nin doğal rezervuarı olarak da bilinirler. Bir konakçı hayvanda aynı anda birden fazla kene olduğunda virüs, keneler arasında yatay olarak yayılabilir. Çünkü enfekte keneler tutunduğu konağın kan dolaşımına hemen virüsü bırakırlar. Dişi keneler konakçıda bir hafta kalabilirler. Bu nedenle de virüsün aynı hayvanla farklı zamanlarda beslenen diğer

kenelere bulaşma olasılığı artmaktadır (19). Omurgalılar KKKAV'nin çoğaldığı konakçılarıdır ve enfeksiyonu takip eden iki haftadan daha kısa bir sürede virüs yüksek titrelere ulaşır, ancak virüsün hayvanlarda semptomlara neden olduğuna dair bir kanıt yoktur (3). Serolojik çalışmalarda, en sık büyükbaş hayvanların enfekte olduğu gözlemlenmiştir. Devekuşları dışında kuşlarda genellikle virüs saptanmamıştır (25). Ancak kuşlar, KKKA ile enfekte keneleri yüzlerce kilometre uzağa taşıyarak hastalığın yayılmasına katkıda bulunmaktadır (10).

KKKAV, kenenin hümoral ve hücresel bağışıklık tepkilerinden kaçarak orta bağırsağında çoğalır. Hemolenf yoluyla çeşitli dokuları enfekte eder. En yüksek virüs titreleri tükürük bezi ve üreme organları gibi hızlı çoğalan dokularda gözlenir.

Konağın hemostatik, inflamatuar ve immün yanıtlarına rağmen kene, tükürük bezlerinde bulunan ve tükürükle salgılanan maddeler aracılığıyla konağa bağlı kalmayı sürdürür. Kenenin tükürüğünde bulunan maddelerin antikoagülan, sitolitik, vazoaktif (prostaglandinler gibi) etkileri vardır. Aynı zamanda ağız kısımlarını cilde sabitleyen bir sıvıyı içerirler. Tükürük hacminin, virüsün bulaşmasını belirleyen ana faktör olduğu düşünülmektedir (7).

2.1.6. Patogenez

Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önem taşımaktadır. Patofizyolojik olarak birçok öngörü mevcuttur. Diğer viral kanamalı ateşlerde olduğu gibi mikrovasküler hasar ve hemostaz bozukluğu temel patogenezi oluşturmaktadır.

Endotel enfeksiyonu, KKKA patogenezinde önemli bir role sahiptir. Endotel, virüsün doğrudan endotel hücrelerini enfekte etmesi veya virüsün yönlendirdiği konak kökenli faktörlerin endotel aktivasyonuna neden olması sonucu dolaylı olarak iki şekilde etkilenebilir (26). Virüs aynı zamanda trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu stimüle ederek intrensek koagülasyon kaskadının aktive olmasına ve hemostatik yetmezliğe neden olur.

KKKA enfeksiyonu sırasında gözlenen sitopenide hemofagositozun rol oynayabileceği düşünülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada KKKA hastalarının yarısında reaktif hemofagositoz gösterilmiştir (27). Tedavinin tartışıldığı başka bir çalışmada kemik iliği aspirasyonuyla 17 hastanın 12'sinde Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH) gösterildiği bildirilmiştir (28). T helper-1 (Th-1) hücreleri tarafından salgılanan İnterferon (IFN)-γ, Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-α , İnterlökin

(IL)-1 veya IL-6 gibi sitokinlerin neden olduğu monositlerin aşırı aktivasyonu, HLH'nin olası immünopatolojik mekanizması olarak değerlendirilmektedir (29). Bu bulgu, sitokinlerin KKKA patogenezinde rol oynadığına dair kanıt sağlamaktadır. KKKA hastalarında yapılan bir çalışmada, ciddi seyirli olgularda IL-1, IL-6 ve TNF-α düzeylerinin, hafif ve orta olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (30). Aynı çalışmada dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) skoru ciddi vakalarda daha yüksek seyredip, IL-6 ve TNF-α düzeyleri ile pozitif, IL-10 düzeyi ile negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (30). KKKA hastalığı ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmasına ve klinik özellikleri yeterince tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığın patogenezi ve bağışık yanıt oluşturmasına yönelik immünolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. KKKAV ile enfekte bazı olgular hastalığı asemptomatik ya da subklinik formda geçirirken bazılarının neden ölümcül bir tablo yaşadığı hala bilinmezliğini sürdürmektedir. Ağır seyirli KKKA olgularında muhtemelen hem konakçı hem de viral belirleyicilere dayanan ve tam olarak anlaşılamayan immün mekanizmalar söz konusudur. Duyarlılığa ve sonuca katkıda bulunabilecek konakçı faktörleri arasında epigenetik faktörler, gen polimorfizmleri ve özellikle tip I interferon (IFN) sinyal sistemindeki kaymalar gibi genetik yatkınlık yer alır. Seyre katkıda bulunan diğer faktörler arasında yaş, beslenme ve konağın mikrobiyomunun rolü olabileceği düşünülmektedir. Virüsün hücresel bağlanma ve giriş reseptör (ler)i bilinmemektedir. KKKAV, konakçı hücrelere girdikten sonra, konakçıyı patojene karşı uyaran sinyal yollarını tetikleyen ve viral replikasyonu kısıtlayan antiviral proteinlerin ekspresyonunu artıran konakçı proteinler tarafından algılanır. KKKAV izolatlarının Tip I IFN eksikliği olan farelerde mortal seyre neden olurken IFN eksprese eden farelerde daha hafif seyir gözlenmesi, Tip I IFN'nin KKKAV için önemli bir kısıtlama faktörü olduğunu göstermektedir (31). KKKA hastalığında, diğer viral hemorajik ateşlerde olduğu gibi immün sistem hafif ve orta seyirli olgularda hastalığın kontrol altına alınmasında önemli rol oynar. Ağır olgularda ise doğal immün yanıt bozulmuştur. Virüs Tip I IFN yanıtını bozar. Pro-apoptotic (NSs) ve anti-apoptotic (NP) viral proteinler apoptozu engelleyerek virüsün kontrolsüz çoğalmasına neden olur. Mortal seyirde doğal bağışık yanıttaki bozukluğun yanı sıra konağın kontrolsüz ve güçlü bir inflamatuvar yanıtının da rolü vardır (32).

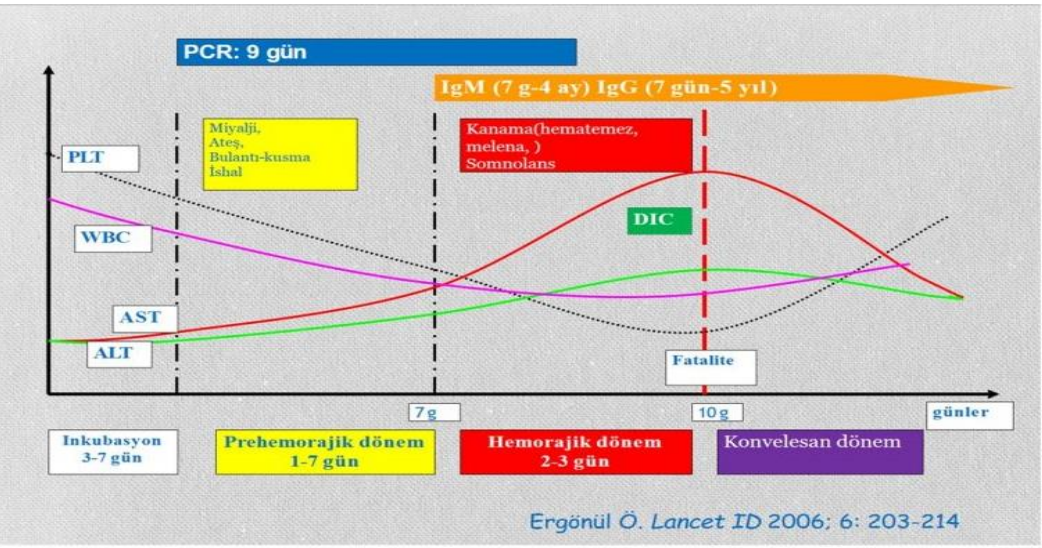
KKKAV ile enfekte olmuş bireylerin hastalık döneminde viral yükünün yüksekliği, antikor yanıtının geliştirilememesi ya da antikor yanıtının düşük olması hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir (33).

2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın seyri

KKKAV yalnızca insanlarda hastalık yapmaktadır (1,34). Enfekte olmuş kişilerde KKKA gelişme olasılığı %20 olarak bulunmuştur. Yani enfekte olan her beş kişiden birinde KKKA hastalığı geliştirmektedir (1,35).

KKKA enfeksiyonunun tipik seyrinin dört farklı fazı vardır. Bunlar inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvelesan dönemleridir (1,5,11).

KKKA'nın klinik ve laboratuvar seyri Şekil 7'de şematize edilmiştir (1,5).



Şekil 7. KKKA Hastalığının Seyri (1)
DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

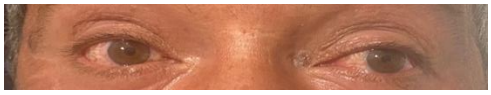
İnkübasyon dönemi, kenenin tutunması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir. İnkübasyon süresi genellikle bir haftadan azdır (1-9 gün). Maruz kalma yoluna ve viral yüke göre farklılık gösterebilir. Kene tutmasından sonra inkübasyon süresi kısa (1-3 gün), enfekte hayvanların ve insanların kan, doku ve salgılarına maruz kalma sonucu bulaş olduysa daha uzun (5-6 gün) olabilmektedir (1,5,36).

Prehemorajik dönem, ani başlangıçlı ateş (39-41 ℃), baş ağrısı, boyun ağrısı ve tutukluluğu, sırt ağrısı, bacak ağrısı, göz ağrısı, fotofobi, miyalji ve baş dönmesi ile karakterizedir. Karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Konjunktival hiperemi (Resim 2), yüz, boyun ve göğüste hiperemi sıklıkla eşlik edebilir. Son dönemlerde takip edilen hastalarda eritematöz döküntüler de tabloya eşlik etmektedir (Resim 3). Bu dönem ortalama olarak yaklaşık 2-4 gün sürer (1-7 gün aralığında) (7). Hastalığın erken döneminde KKKA şüpheli şikayetlerle başvuran

hastaların tanısını atlamamak ve erken hospitalizasyonunu sağlamak amacıyla 2019 yılında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ile bir indeks (Hitit indeks) oluşturulmuştur. Hitit indeksin formülü**:** 5,6 - (5,3 x lenfosit) - (0,02 x fibrinojen) - (12 x direkt bilirubin) + (0,04 x AST) + (0,32 x hematokrit) - (0,5x nötrofil) - (0,07 x CKD - EPI) - (0,001 x CK) ± konjunktival hiperemi (konjunktival hiperemi varlığı +1,5; konjunktival hiperemi yokluğu – 1,5) şeklindedir. KKKA ön tanısıyla 2018 yılında hastaneye yatırılan 65 olgunun değerlendirilmesinde kullanılan indeksin kesme değeri 0 alındığında, KKKA pozitif ve negatif olguların ayrımında indeksin doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerlerinin son derece yüksek olduğu (sırasıyla %92, %96, %90, %87 ve %97) rapor edilmiştir (37).

Hemorajik dönem, genellikle 2-3 gün kadar kısadır ancak iki haftaya kadar uzayabilir. Hızlı gelişir. Genellikle hastalığın 3 ila 5. günlerinde başlar. Kanama bulguları peteşi, purpura, ekimoz, hematomdan (Resim 4) organ ve sistem kanamalarına kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık görülen kanamalar burun, dişeti (Resim 5) gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal kanama), genital (vajinal kanama), üriner sistem (hematüri) ve solunum sistemi (hemoptizi) kanamalarıdır. Çelikbaş ve ark.'larının vaka sunumunda ön abdomen kasları ve çekumda kanama saptanmış olup farklı kanama odaklarının da olabileceğine dikkat çekilmiştir (38).

Konvelesan dönem, hayatta kalanlarda hastalığın başlangıcından yaklaşık 10-20 gün sonra başlar. Bu dönemde laboratuvar parametreleri normale dönmektedir. Bu dönem uzayabilir ve hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi, polinörit, ağız kuruluğu, görme kaybı, işitme kaybı, geçici saç dökülmesi ve hafıza kaybı görülebilir (1,5,11). Hastalığın nüksetmesi veya bifazik seyrine dair bir kanıt yoktur. Hayatta kalanlar tipik olarak KKKAV'ne karşı hümoral ve hücresel bağışıklık geliştirmektedir (5).



Resim 2. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastada görülen konjunktival hiperemi görüntüsü

Resim 3. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastanın döküntü görüntüsü

Resim 4. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastanın kolunda gelişen ekimoz, hematom görüntüsü

Resim 5. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD'da takip edilen hastada görülen diş eti kanaması

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Trombositopeni KKKA enfeksiyonunun değişmez bulgusudur (36). Lökopeni, AST, ALT, LDH, CK yükseklikleri görülür. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin (APTT) zamanı uzamıştır. Fibrinojen düzeyleri düşebilir, fibrin yıkım ürünleri artabilir (36). Lökopeni, KKKA hastalığı şiddeti ile ilişkilidir (39).

Tam kan sayımı ve biyokimyasal testleri dahil olmak üzere laboratuvar testleri sağ kalan hastalarda yaklaşık 5-9 günde normal sınırlara döner (40).

Ölen hastalarda, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin tanımladığı DİK kriterlerine göre DİK skorları daha yüksek bulunmuştur (40). Ölen hastalarda antikor yanıtı çok düşüktür (41).

2.1.9. Kötü Prognoz Kriterleri

Swanepoel ve ark.'ları, hastalığın ilk beş gününde WBC ≥ 10.000/mm^3, PLT ≤ 20.000 /mm^3, AST düzeyi ≥ 200 IU/L, ALT düzeyi ≥ 150 IU/L, aPTT ≥ 60 sn ya da fibrinojen düzeyi ≤ 110 µg/dl, gibi laboratuvar bulgularından birine sahip olan hastaların %90'ında ölümcül bir sonucu öngören klinik laboratuvar kriterlerini tanımladılar (36).

Ergönül ve ark.'ları, daha yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler elde etmek amacıyla bu kriterleri tekrar değerlendirip çeşitli eşik değerleri araştırmıştır. Şiddet kriteri olarak AST düzeyi ≥ 700 IU/L, ALT düzeyi ≥ 900 IU/L

seviyelerini önermektedirler (40).

Daha sonra Dokuzoğuz ve ark.'ları, ölümü tahmin edebilecek ve tedavi seçimini yönlendirebilecek skorlama sistemi geliştirmiştir. Skorlama parametreleri Tablo 2'de şematize edilmiştir. Bu skorlamaya göre skor <3 ise hafif, 3-10 ise orta, >10 ise ciddi seyirli olarak tanımlanmıştır (42).

Tablo 2. Ciddiyet Derecesi Puanlama İndeksi [Severity Scoring Index (SSI)] (42)

Trombosit sayısı, x10³ trombosit/mm³	
>150	0
150-50	1
49-20	2
<20	3
aPTT, saniye	
≤34	0
35-45	1
46-59	2
>60	3
Fibrinojen seviyesi, mg/dL	
≥180	0
179-160	1
159-120	2
<120	3
Kanama	
Hayır	0
Peteşi	1
Ekimoz	2
Kanama	3
Somnolans	
Hayır	0
Evet	1

2.1.10. Tanı

Virüs İzolasyonu

KKKAV insanlar için aşırı derecede biyolojik tehlike riski taşıdığından dolayı Biyogüvenlik düzeyi -4 (BSL-4) laboratuvarda çalışılmalıdır (8).

Hücre kültürleri, yalnızca yüksek virüs konsantrasyonlarını saptayabilir. Bu nedenle hastalığın ilk beş günü faydalı olabilir (1). SW-13, Vero, LLC-MK2, BHK-21 ve CER dahil olmak üzere çeşitli hücre kültürlerinde izole edilebilir.

Moleküler Yöntemler

KKKAV'nin tespiti için önerilen moleküler tanı testi, revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonudur (RT-PZR). Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek aynı zamanda hızlıdır. RT-PZR ile serum, kan ve dokudan tespit edilebilir. Viral RNA hastalığın 16. gününe kadar tespit edilebilir (12). Son yıllarda KKKAV'nin saptanması ve miktarının belirlenmesi için gerçek zamanlı PZR geliştirilmiştir. Gerçek zamanlı RT-PCR daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kontamine olma riski daha az ve hızlı bir yöntem olması ile daha avantajlıdır. Hastalığın erken döneminde, gerçek zamanlı RT-PCR ile virüs izolasyonu arasında korelasyon vardır (43).

Seroloji

IgM ve IgG antikorları hastalığın 7-9. günlerde ELISA ve IFA testleriyle saptanabilir düzeye gelir. Maksimum antikor titresine genellikle hastalığın 2. ve 3. haftasında ulaşılır. IgM titreleri daha sonra kademeli olarak azalır ve 4. ayda saptanamayacak düzeye gelir. IgG düzeyleri ise hastalığın başlangıcından 2- 4 ay sonra belirgin olarak artar ve 5 yıl boyunca saptanabilir. Yeni bir enfeksiyon, çift örnekli serumda 4 kat titre artışı ya da bir örnekte IgM antikorların saptanması ile konulur (44).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

KKKA, ateş, karaciğer enzimlerinde artış ve platelet düşüklüğü ile seyreden bir hastalık olması nedeni ile birçok hastalık ile karışabilmektedir. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıklar sebep olabilir. Başta Bruselloz olmak üzere, Riketsiyoz, Leptospiroz, Borreliyoz, Q ateşi, gastrointestinal sistem hastalıkları, hepatitler, Tifo, Şigelloz, septik şok, toksik şok, Tularemi, Kayalık Dağlar Benekli Ateşi ve diğer viral kanamalı ateşler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyon dışı nedenlerden, vitamin B12 eksikliği,

maligniteler, kollajen doku hastalıkları, febril nötropeni ve ilaç yan etkileri benzer tabloya neden olabilmektedir.

2.1.12. Tedavi

KKKA hastalığı için onaylı bir aşı veya spesifik antiviral tedavi olmadığı için KKKA vaka yönetiminin temelini destek tedavisi oluşturur (45). Destek tedavisini, sıvı dengesinin düzenlenmesi, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, oksijenizasyonun ve hemodinamik stabilizasyonun sağlanması, histamin reseptör blokörleri ile midenin korunması, sekonder enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilmesi oluşturmaktadır. İntramusküler enjeksiyondan ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır. Sıvı elektrolit dengesi titizlikle izlenmelidir. Günlük kan sayımı kontrolleri ile hastanın hematolojik ve pıhtılaşma durumu izlenerek kan ürünü replasmanları yapılmalıdır. Bu tedavinin esasları Tablo 3'te özetlenmiştir (46).

Tablo 3. KKKA vaka yönetiminde destek tedavisi (46)

TEDAVİ	ENDİKASYON	DOZ
Sıvı replasmanı (kristalloid veya kolloid)	Sıvı açığı ve oral alım azlığı	
Platelet süspansiyonu	Hemoraji ve trombositopeni	1 Ünite aferez trombosit veya 1 Ünite random trombosit/15 kg
	Klinik olarak anlamlı kanama varlığı (hematemez, melena, epistaksis gibi) ve platelet değeri <50,000/mm³	
	Platelet değeri <10,000/mm³ olup ateşi olmayan veya koagülasyon parametreleri normal olan hasta	
	Platelet değeri <20,000/mm³ olup ateş ya da sistemik hemostatik bozukluğu olan hasta	
	Platelet değeri <50,000/mm³ olup invaziv girişim yapılacak hasta	
Taze donmuş plazma	Sentez bozukluğu PT/INR normalin üst sınırının 1,5 katı veya aPTT normalin üst sınırı	10-15 mL/kg/gün, iki doza bölünmüş olarak
Sıvı replasmanı ve eritrosit süspansiyonu	Hemoraji	
Hızlı sıvı replasmanı (kristalloid veya sentetik kolloid) ve eritrosit süspansiyonu	Derece 4 Kan kaybı > %40 (>2000 mL)	
Hızlı sıvı replasmanı (kristalloid veya sentetik kolloid) ve eritrosit süspansiyonu	Derece 3 Kan kaybı %30-40 (<1500-2000 mL)	
Sıvı replasmanı (kristalloid veya sentetik kolloid) ve eritrosit süspansiyonu (anemi, devam eden kan kaybı veya kardiyak rezerv eksikliğinde)	Derece 2 Kan kaybı %15-30 (<750-1500 mL)	
Eritrosit süspansiyonu uygulanması gerekli değil	Derece 1 Kan kaybı <%15 (<750 mL)	
Parasetamol	Ateş, ağrı	10 mg/kg, 4-6 saatlik aralıklarla
Antibiyotik	Sekonder enfeksiyon	
Hemodiyaliz	Böbrek yetmezliği Hiperpotasemi Şiddetli metabolik asidoz Üremik perikardit Sıvı yüklenmesi	
Mekanik ventilasyon	Solunum yetmezliği PAO_2 <55 mm Hg (FIO_2) ≥ %60 O_2) $PACO_2$ > 45 mm Hg pH< 7,3	

PAO_2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FIO_2: Fraction of Inspired Oxygen, $PACO_2$: Parsiyel Arteryel Karbondioksit Basıncı, pH: Potansiyel Hidrojen
(43 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Antiviral İlaçlar

Ribavirin

DSÖ, tarafından KKKA hastalığı tedavisi için önerilen tek antiviral ilaçtır. Hem oral hem de intravenöz formu önerilmektedir. Ribavirin, ilk olarak 1972'de Sidwell ve

arkadaşları tarafından sentezlenen, modifiye edilmiş bir baz ve d-riboz şekeri içeren sentetik pürin nükleozid analoğudur. Çeşitli DNA ve RNA virüslerinin invitro replikasyonunu inhibe eden geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip ilk sentetik nükleoziddir (47).

Etki mekanizması net olmamakla birlikte enfekte hastalar için önerilen antiviral ajandır (8). Fakat ribavirinin KKKA'ya etkinliğine ilişkin hiçbir randomize klinik çalışma yapılmamıştır, yalnızca gözlemsel çalışmalarda tanımlanmıştır. İnvitro bir çalışmada viral aktiviteyi inhibe ettiği gösterilmiş ve bazı KKKA suşlarının diğerlerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (48). Vücut ağırlığına göre ayarlanmış mevcut önerilen rejim, başlangıç yükleme dozu 30 mg/kg, ardından 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg (4x1 gr) ve ardından 6 gün boyunca her 8 saatte bir 7,5 mg/kg (3x800 mg)'dır (48).

Dokuzoğuz ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, SSI puanı özellikle orta kategoride olan hastalara ribavirin kullanımının vaka ölüm oranını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (49).

Favipiravir

Favipiravir, influenza ilacı olarak geliştirilmiş olup Japonya'da influenza için lisanslanmıştır. Viral RNA'nın birleşme bölgesinde zincir sonlandırıcı olarak işlev görüp viral yükü azaltır (50).

Favipiravir veya bir türevi olan H44, KKKA ile enfekte olmuş farelerde önemli koruyucu etkiler göstererek ölümü önlemiş ve hedef dokulardaki viral yükleri önemli ölçüde azaltmıştır. Aynı zamanda farelerin ileri hastalık gösterdiği zamanlarda başlatıldığında bile önemli koruyucu etkiler göstermiştir (51–53). Başka bir çalışmada, enfekte farelerde favipiravir tedavisi kesildikten haftalar sonra KKKA enfeksiyonu nüksetmiştir (52). Favipiravir, preklinik çalışmalarda ümit verici olmasına rağmen, KKKAV ile enfekte olmuş insanlarda etkinlikleri sınırlıdır (5).

2'-Deoksi-2'-florositidin

Nükleozid analoğudur. İnvitro umut verici sonuçlar gösterdi. Bir çalışmada ribavirin, favipiravir ve 2'-Deoksi-2'-florositidin kullanılarak immunofloresan yoluyla viral protein ekspresyonundaki azalma, viral yükteki değişiklik değerlendirilmiştir.

2'-Deoksi-2'-florositidin, ribavirin veya favipiravirden daha büyük potansiyele sahip bir

antiviral olarak tanımlanmıştır. Ayrıca favipiravir ile kullanımında sitotoksisiteye neden olmadan sinerjistik etki göstermiştir (54).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler lökotrien ve prostaglandin üretimini azaltır, lökosit migrasyonu, vasküler geçirgenliği, fagositozu, trombosit aktive edici faktörü ve interlökinleri azaltarak inflamatuar kaskadını durdurur. Bu nedenle hastalığın hemorajik fazına geçen ciddi seyirli olgularda tedaviye steroid eklenmesinin mortaliteyi azalttığına dair gözlemsel çalışmalar mevcuttur (55).

Dokuzoğuz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SSI puanı ciddi kategoride olan hastalara steroid verilmesinin sağkalıma katkı sağladığı görülmüştür (49).

Antikor Bazlı Tedaviler

KKKA'da vireminin azaldığı dönemde makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) gerçekleşir. Makrofaj aktivasyon sendromu (Hemofagositik Lenfohistiyositoz-HLH), anormal immün aktivasyona bağlı olarak gelişen, çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize, nadir görülen, hayatı tehdit eden immünolojik bir sendromdur. Bu süreçte başlayan endotel hasarı sonucu salgılanan proinflamatuvar sitokinler vasküler permeabilitede artış, vazodilatasyon, hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliğine ve DİK tablosu ile sonuçlanır. Bu aşamada antiviral ilaçların kullanılması sitokin fırtınasını baskılayamayacağı için yararlı değildir. Bu nedenle, DİK ve HLH'nin tedavi edilmesi mortalitenin azaltılmasında etkili olacağı düşünülmektedir (45).

Konvelesan Plazma

Konvelesan plazma, KKKA'da küçük çalışmalarda bazı klinik faydalar göstermiştir. Donörlerin plazma havuzundan türetilen spesifik insan immünglobulini Bulgaristan'daki yedi KKKA hastasında test edilmiş ve iyi terapötik etkiler gözlemlenmiştir (56). Ancak konvelesan plazma temini ve hazırlanmasındaki güçlükler nedeniyle etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilememiştir. Bu yüzden, maruziyet sonrası profilaksi veya KKKA tedavisi için spesifik immünoglobulinin etkinliğini kanıtlamamıştır (57).

İntravenöz İmmünoglobulin Tedavisi (IVIG)

Çalışmalarda KKKA ile takip edilen antiviral tedaviye ek olarak uygulanan replasman tedavileri ve steroid tedavilerine yanıt alınamayan, derin trombositopenisi olan ağır olgularda IVIG uygulaması ile iyi yanıt alındığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Erduran ve arkadaşları kemik iliği aspirasyonu ile hemofagositoz saptadıkları ağır trombositopenisi olan 12 KKKA olgusunun tedavisinde TDP, yüksek doz steroid ve IVIG kullanmışlar ve olumlu yanıt aldıklarını bildirmişlerdir (28).

ELIZA ile spesifik IgM ve IgG antikor pozitifliği saptanarak KKKA tanısı konulan 40 olgunun değerlendirildiği başka bir çalışmada, ribavirin alan 28 olgu ile ribavirine ek olarak IVIG kullanılan 28 olgu karşılaştırılmış, kombine tedavi alan gruptaki olguların klinik semptom ve bulgularının şiddetinin azaldığı, hastalık süresinin kısaldığı gösterilmiş fakat mortalite oranlarında fark görülmediği belirtilmiştir (58).

Hiperimmünoglobulin Tedavisi

Kubar ve arkadaşları 2011 yılında KKKA enfeksiyonundan iyileşen kişilerin plazmalarından hazırlanan standart doz (400 KU) KKKAV hiperimmünoglobulini viral yükü 10^8'in üzerinde olan ağır hastalara uygulamışlar, olguların %86'sının hayatta kaldığını bildirerek KKKAV hiperimmünoglobulin uygulamasının iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu tedavi yaklaşımı kullanıma hazır standart bir preparat olmaması nedeniyle daha sonra kullanılmamıştır (59).

Monoklonal Antikor Tedavisi

Konvelesan plazma ile karşılaştırıldığında, nötralizan ve nonnötralizan monoklonal antikorlar (mAb) yüksek özgüllüğe, düşük immünojeniteye ve sınırlı metabolik yan etkilere sahiptir. Etkili bir tedavinin geliştirilmesi için umut verici bir terapötik yaklaşımı temsil etmektedir (57). Bertolotti-Ciarlet ve ark. Gn ve Gc glikoproteinine özgü bir fare mAb paneli oluşturdukları çalışmada, Gc'ye bağlanan mAb'lerin, SW-13 hücre kültürlerinde üretilmiş KKKAV'yi nötralize ettiğini göstermişlerdir. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri Ordusu Enfeksiyon Hastalıkları Tıbbi Araştırma Enstitüsü'ndeki (USAMRIID) bilim adamları farelerden elde edilen mAb 13G8'in KKKAV RNA'sının medium fragmanının bir komponenti olan GP38 adı verilen

viral bir glikoproteine bağlandığını ve enfekte farelerde enfeksiyonu önlediğini göstermişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, poliklonal mAb'ler veya mAb kombinasyonlarının, hemorajik ateş virüsleri ile deneysel olarak enfekte edilmiş hayvanlara uygulandığında ölümcül hastalıkları önleyebildiğini göstermiştir (60).

Fels ve ark. ise IFNAR-/- farelerinde KKKAV'ne karşı hem profilaktik hem de terapötik potansiyel sağlayan DVD-121-801 monoklonal antikorunu tanımlamışlardır (61). Daha yeni bir çalışmada araştırmacılar, kimerik nonnötralizan 13G8 mAb ve KKKA geçirip hayatta kalan bir insandan izole edilmiş yeni bir mAb olan CC5-17'ye bağlanan GP38'in yapısını ortaya koymuş ve KKKA tedavisinde monoklonal antikorların kullanılabileceğini destekleyen umut verici ilerlemeler kaydetmiştir (62).

Diğer Tedavi Seçenekleri

Terapötik Plazma Değişimi (TPD)

TPD, aferez cihazında hastanın plazmasının tam kandan ayrılarak uzaklaştırıldığı ve hücresel kan bileşenlerinin bir replasman sıvısı ile birlikte hastaya geri verildiği ekstrakorporeal bir tekniktir (63). Patojenik otoantikorlar, immünkompleksler, sitokinler ve endotoksinlerin ayrılmasını ve uzaklaştırılmasını sağlar. Ağır seyirli KKKA olgularında TPD'nin mortaliteyi önlediğine dair olgu sunumları mevcuttur (64,65)

Ülkemizden yapılan bir çalışmada TPD'nin Dokuzoğuz ve ark. tarafından geliştirilen "Ciddiyet Derecesi Puanlama İndeksine-SSI" göre ağır seyirli olduğu belirlenen KKKA olgularında ribavirinle birlikte kullanıldığında mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiştir (66).

2.1.13. Korunma ve Kontrol

Hastalıktan korunmanın en önemli yolu endemik bölgelerde hastalığın rezervuarı ve vektörü olan kenelerin aktif olduğu ilkbahar aylarından sonbahara kadar geçen dönemde kenenin yoğun olarak bulunduğu alanlardan uzak durmaktır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar çalışma ya da gezi amaçlı olarak kırsal alanlarda çıkacaklarında vücudun açık yerlerini kapatacak şekilde giyinmeli, eve döndüklerinde, vücutlarında tutunmuş kene olup olmadığını kontrol etmelidir. Kene tutunmasının olduğu durumda kene eldiven takılarak parçalanmadan ve patlatılmadan bir bütün olarak çıkarılmalı, asla ezilmemelidir (67). Açık arazide çalışanlara kene kovucu kullanmaları

önerilmektedir. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) tarafından DEET (N, N-dietil M-Toluamid)'in korunmada en etkili kene kovucu olduğunu bildirmektedir (13).

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, çıplak elle enfekte doku ve kan ile temas etmemelidirler.

KKKA olgularına bakım veren sağlık çalışanları bulaş açısından en riskli grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle KKKA hastalarına bakım veren sağlık çalışanlarının sayısı sınırlanmalı, sağlık birimlerindeki temizlik personeli de dahil olmak üzere tüm personele, KKKA'nın bulaşma riskleri, korunma ve klinik semptomları konusunda bilgi ve eğitim verilmelidir. Hastaların rutin bakımı sırasında alacakları standart, temas ve damlacık önlemleri anlatılmalıdır. Aerosol oluşturucu işlemler sırasında hava yoluyla bulaşan enfeksiyonlarda alınması gereken izolasyon önlemleri uygulanmalı koruyucu önlük, bone, eldiven ve gözlüğe ek olarak N-95 maske kullanılmalıdır. KKKAV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral bir ajan olan ribavirinin sağlık çalışanlarının bulaş riski olan maruziyetleri sonrasında profilaksi amacıyla kullanılması etkili bulunmuştur (68).

Ergönül ve ark.'larının KKKAV ile orta ve yüksek riskli teması olan sağlık çalışanlarına ilişkin yapılan yayınları değerlendirdiği metaanalizde, ribavirinin KKKA hastalığını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (69).

KKKAV'ye karşı insanların kullanımına yönelik onaylanmış güvenli ve etkili bir aşı yoktur. Ancak devam eden çalışmalar mevcuttur (70).

2.2. İmmünoglobulinler

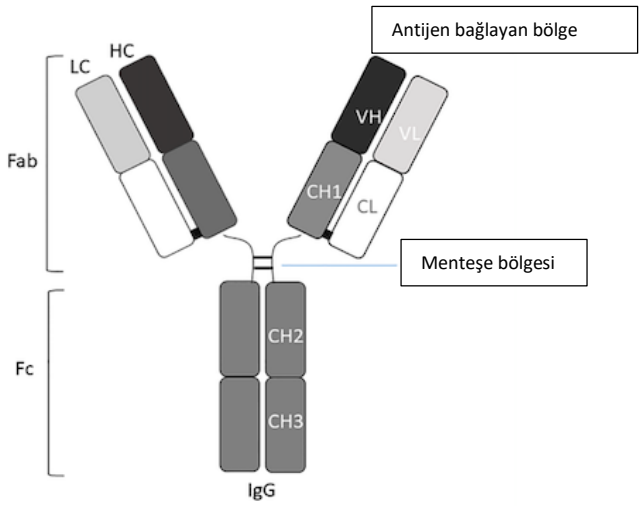
Antikorlar, mikroorganizmaları veya enfekte olmuş hücreleri tanıyarak patojenlere karşı konak savunmasında önemli rol oynar. Patojen girişini önlemek potansiyel bir koruma mekanizması olsa da antikorlar farklı mekanizmalar yoluyla enfeksiyonları kontrol edebilir ve önleyebilir. Antikorlar, patojenleri bağlamanın ve doğrudan nötralize etmenin yanı sıra, bağışıklık sisteminde çok çeşitli antimikrobiyal süreçlerden yararlanarak, doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin çeşitli basamaklarında bakterilerin, virüslerin, mantarların ve parazitlerin temizlenmesinde rol alırlar. Spesifik olarak, antikorlar iş birliği içinde patojenlerin tutulmasını ve alımını yönlendiren, toksinleri temizleyen, enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldıran, antijen sunumunu artıran ve inflamasyonu düzenleyen bağışıklık kompleksleri oluşturur.

Tüm antikorlar iki fonksiyonel bölgeye sahiptir; biri antijen spesifikliği sağlayan, antijen bağlama fragmanı (Fab) olarak, diğeri ise antikor fonksiyonunu yönlendiren, kristalize edilebilir fragman (Fc) olarak bilinir. Her antikorun iki Fab, bir Fc alanı vardır. İmmünoglobulinlerin ağır zincir bölgesindeki farklılığa göre IgM, IgD, IgA, IgG, IgE olmak üzere beş izotipi vardır. IgG'nin IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 ve IgA'nın IgA1, IgA2 olmak üzere 6 alt tipi mevcuttur (71).

Antikorlar, antijene yanıt olarak plazma hücreleri tarafından salgılanır. Doğal bağışıklık sırasında, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler, bir dizi model tanıma reseptörü aracılığıyla patojeni tanır ve işlenmiş antijeni B hücrelerine sunar. Antijen ile uyarılan B hücreleri kazanılmış bağışıklık tepkisinde antijene özgü antikorlar üreten uzun ömürlü plazma hücreleri haline gelmek için somatik mutasyona ve klonal seçime uğrar (72).

2.2.1. IgG Antikor Yapısı

Tipik bir memeli IgG antikoru, Şekil 12'de gösterildiği gibi biri hafif (~24 kDa) diğeri ağır (~5 kDa) olmak üzere iki protein zincirinin her birinin iki kopyasına sahiptir. Bu zincirler, esnek bir menteşe bölgesi ile bağlanan ve proteazlar tarafından Fab ve Fc fragmanlarına kolayca bölünebilen üç yapısal alan (2 Fab, 1 Fc) oluşturacak şekilde çiftleşir. Fc fragmanı, sabit ağır 2 (CH2) ve sabit ağır 3 (CH3) segmentlerinden oluşan bir ağır zincir dimeridir. Fab fragmanı ise, değişken ağır (VH) – sabit ağır 1 (CH1) segmenti ile eşleştirilmiş değişken hafif (VL) – sabit hafif (CL) zinciri ile karışık bir hafif-ağır zincir dimeridir (73).



Şekil 8. Disülfit köprüleriyle bağlanan γ tipi iki ağır zincir ve κ veya λ tipi iki hafif zincirden oluşan bir immünoglobulin G (IgG) molekülünün şematik yapısı (74)

IgG ana serum izotipinin IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 alt tipi mevcuttur. IgG fetusa bağışıklık sağlamak için plasenta bariyerini geçebilen tek izotiptir.

2.2.2. Viral Enfeksiyonlar ve Antikorlar

Virüsler zorunlu olarak hücre içinde yaşayabilen, konakçı hücrenin nükleik asidini kullanarak çoğalan ve replike olarak yayılan mikroorganizmalardır. Doğal ve edinsel immün cevapla virüs enfeksiyonu engellenir ve enfekte hücre yok edilir (75). Doğal immün sistemde virüslere karşı interferonlar rol oynarken, edinsel immün yanıtta nötralize edici antikorlar ve sitotoksik T hücreleri rol oynar (76).

Doğal enfeksiyonlardan iyileşen bireylerin geçirdikleri enfeksiyonun tanısında, aynı etkenle yeniden enfeksiyon geçirilme ihtimalinin tahmininde antikor seviyelerindeki değişikliğin ve nötralize edici antikorların kalıcılığının doğrulanması önemlidir (77). Nötralize edici antikorlar, enfeksiyon veya aşılamaya yanıt olarak üretilen antikorların bir alt kümesidir. Virüsün inhibisyonunu sağlama fonksiyonu olan antikorlar nötralizan antikor ve virüs inhibisyonunu sağlayamayan antikorlar nötralizan olmayan antikorlar olarak adlandırılır. KKKA enfeksiyonlarında geçirenlerde nötralize edici antikor yanıtı zayıftır ve gösterilmesi zordur. KKKAV'ye karşı nötralize edici antikorların ölçümüne ilişkin yayınlar da sınırlıdır (78).

Bertolotti-Ciarlet ve ark. SW-13 hücreleri üzerindeki nötrleştirme deneylerinde, sadece Gc'ye yönelik mAb'lerin KKKAV enfeksiyonunu önlediğini göstermişlerdir. Gc

mAb'lerin yalnızca bir alt kümesi pasif immünizasyon deneylerinde fareleri korurken, nötrleştirici olmayan bazı Gn mAb'ler hayvanları öldürücü bir KKKAV tehdidinden etkili bir şekilde korumuştur. Dolayısıyla KKKAV'nin nötralizasyonu muhtemelen sadece antikorun özelliklerine değil aynı zamanda konak hücre faktörlerine de bağlıdır. Ek olarak KKKA'da, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisite gibi nötrleştirici olmayan antikora bağımlı mekanizmalar, mAb'lerin Gc'ye karşı görülen invivo korumasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (79). Çalışma sonuçlarından da anlaşılacağı gibi KKKA geçirenler bireylerde gelişen bağışıklık durumunun anlaşılmasına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 2011-2021 yılları arasında KKKA hastalığı ön tanısı ile yatırılan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Halk Sağlığı Viroloji Laboratuvarında KKKA PCR ve/veya ELISA yöntemi ile IgM antikoru pozitif saptanarak tanısı kesinleşen 153 kişi ve 2009 yılında Ankara'da KKKA nedeni ile takip edilen bir sağlık çalışanı ile kliniğimize başka bir nedenle yatan ve 2007 yılında Ankara'da KKKA nedeni ile yatış öyküsünün olduğunu öğrendiğimiz bir kişi olmak üzere toplamda 155 kişi dahil edildi.

Bireylere hastanemizin internet veri tabanlı bilgi sistemi üzerinden telefon numaraları elde edilerek ulaşıldı. Çalışma basamakları anlatılarak bilgi verildi. Çalışmamıza katılmak isteyen kişilerden Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu alındı (EK-3). Bireylerin demografik bilgileri, mesleği, kene teması öyküsü, hastalığı geçirdikten sonra KKKAV bulaşı açısından riskli olabilecek uygulamalar sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanıp kullanmadığı, hastalığı geçirdiği esnada kan ürünü replasmanı yapılıp yapılmadığı, gönüllüler ile yakın temaslıların KKKA hastalığını geçirip geçirmediği hakkında veri toplamak için 13 sorudan oluşan yapılandırılmış bir anket bizzat hekim tarafından uygulandı (EK-4). Çalışmaya gönüllü olarak katılan kişilerden 10 cc kan örneği alındı.

Gönüllülerin geçirdikleri hastalığının ciddiyeti, hasta takip formları ve hastane otomasyon sistemindeki kayıtlardan elde edilen laboratuvar ve klinik bulgularına göre Dokuzoğuz ve arkadaşlarının geliştirdiği SSI kullanılarak belirlendi (42). Buna göre gönüllüler hafif, orta ve şiddetli hastalık geçirenler olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Çalışmamız Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TIP19004.22.001 numaralı proje ile desteklendi. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2021 tarihinde 466 karar numarası ile çalışma onayı alındı (EK-1). Çalışmamız için ayrıca 24.08.2023 tarihinde Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Bilimsel Araştırma onayı alındı (EK-2).

3.1. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin sağ veya sol kolundan alınan 10 mL venöz kan jelli biyokimya tüplerine alındı.

Alınan kanlar oda sıcaklığında 10-20 dakika dinlendirilip pıhtılaşmasına izin verildikten sonra 2000-3000 RPM'de 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar tortu olmadan daha sonra çalışmak üzere ependorf tüplere koyularak -80 °C soğutucuda saklandı.

3.2. ELİSA Yöntemi ile KKKA Virüsü IgG Varlığının Ölçülmesi

3.2.1. Kit Bileşenleri

Ölçümlerde İnsan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüs IgG, KKKAV IgM ELISA Kiti kullanıldı. Kit Bioassay Tecnology Laboratory'den temin edildi. Kit bileşenleri Tablo 4.'de verilmiştir.

Tablo 4. İnsan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüs IgG, KKKAV IgM ELİSA kit bileşenleri

Bileşenler	Miktar
Önceden Kaplanmış Levha	8 şerit x 12 kuyucuk
Pozitif Kontrol	1 şişe 0,5 mL
Negatif Kontrol	1 şişe 0,5 mL
Konjuge Edilmiş HRP	1 şişe 6 mL
Numune Seyreltici	1 şişe 6 mL
Substrat Solüsyon A	1 şişe 6 mL
Substrat Solüsyon B	1 şişe 6 mL
Stop Solüsyonu	1 şişe 6 mL
Yıkama Tamponu (25x)	1 şişe 20 mL
Plaka Kapatıcı	2 parça

3.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması

1. Tüm kit bileşenleri ve numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. 25 x Yıkama Tamponu distile su ile seyreltilerek 500 mL 1 x yıkama tamponu elde edildi.

3.2.3. Test Protokolü

1. Negatif Kontrol, Pozitif Kontrol, Numune Seyreltici, boş ve numuneler için kuyucuklar belirlendi.
2. Negatif Kontrol kuyucuklarının her birine 50 µl Negatif Kontrol, Pozitif Kontrol kuyucuklarının her birine 50 µl Pozitif Kontrol, Numune Seyreltici kuyucuklarına 50 µl Numune Seyreltici eklendi. Numune kuyucuklarına ise 40 µl numune seyreltici, ve 10 µl hasta serumları eklendi. Solüsyonlar plaka kuyucuğunun dibine eklendi. Solüsyonlar mümkün olduğunca kuyucuğun dibine, iç duvarına dokundurulmadan ve köpürmeye neden olmaktan kaçınılarak pipet pompalama hareketleriyle karıştırıldı.
3. Plate, plaka kapatıcı ile örtülerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra plaka kapatıcı kaldırılarak kuyucukların içindekiler lavaboya döküldü. Her kuyu en az 350 µl yıkama Solüsyonu ile 30 saniye-1 dakika süreyle yıkandı. Yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı. Son yıkamadan kalan yıkama solüsyonu lavaboya döküldü. Plaka ters çevrilerek kâğıt havlu üzerine kurulandı.
5. Her kuyucuğa 50 µl HRP konjugatı eklendi. Plaka kapatıcı ile örtülerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon süresi dolduktan sonra plaka kapatıcı çıkarılarak 4. adımda gerçekleştirildiği gibi yıkama işlemi başlatıldı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 50 µl Substrat A Solüsyonu, ardından her kuyucuğa 50 µl Substrat B Solüsyonu eklendi. İyice karıştırıldıktan sonra yeni bir plaka kapatıcı ile örtüldü. Karanlık ortamda 37 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Solüsyonlar eklendiğinde sıvının renginin maviye döndüğü görüldü.
8. Her kuyucuğa 50 µl Stop Solüsyonu eklendi. Stop Solüsyonu eklendiğinde kuyucuklardaki sıvının rengi maviden sarıya dönüştü.
9. Stop Solüsyonu eklendikten hemen sonra plate önceden ayarlanmış mikroplaka okuyucuya yerleştirildi ve 450 ηm dalga boyunda her kuyucuğun optik dansitesi belirlendi.

3.2.4. Test Sonuçlarının Yorumlanması

Pozitif Kontrol kuyucuklarının ortalama Optik Dansitesi (OD) ≥1,00, Negatif Kontrol kuyucuklarının ortalama OD'si ≤0,10 olarak hesaplandı. KKKAV IgG'nin değerini hesaplamak için numune kuyucukları kontrol kuyucuklar ile karşılaştırıldı.

Kalite kontrolünden sonra üretici firma talimatına göre kesme değeri Negatif kontrol kuyucuklarının ortalama OD değerine 0,15 eklenerek hesaplandı.
Buna göre, numune OD değerleri kesme değerinin üzerindeyse pozitif, altındaysa negatif olarak kabul edildi.

3.3 İstatiksel Analiz

Tez çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri, verilerin normal dağılıp dağılmadığına bağlı olarak ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri kullanılarak raporlanmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Bağımsız iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılan veriler için bağımsız gruplarda t-testi (student's t test), normal dağılmayan veriler için ise Mann Whitney U testi tercih edilmiştir. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı (n) ve yüzde (%) ile raporlanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki oranların karşılaştırılmasında, çapraz tablo hücrelerinde örneklem büyüklüğüne bağlı olarak ki-kare testi veya Fisher kesin testi kullanılmıştır. ROC analizi ile Eğri Altında Kalan Alan (AUC) ve bu alanın %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. AUC değerlendirmesinde; 0,9-1: Mükemmel, 0,8-0,9: İyi, 0,7-0,8: Orta, 0,6-0,7: Zayıf ve 0,5-0,6: Başarısız olarak kabul edilmiştir. ROC analizinde Youden indeksi (maksimum duyarlılık ve seçicilik) ile en iyi kesim noktası belirlenmiştir. Tüm istatistiksel testler için belirlenen anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 2011-2021 yılları arasında KKKA hastalığı ön tanısı ile yatırılan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Halk Sağlığı Viroloji Laboratuvarında KKKA PCR ve/veya ELISA yöntemi ile IgM antikoru pozitif saptanarak tanısı kesinleşen 153 kişi ve 2009 yılında Ankara'da KKKA nedeni ile takip edilen bir sağlık çalışanı ve kliniğimize başka bir nedenle yatan 2007 yılında Ankara'da KKKA nedeni ile yatış öyküsü olduğunu öğrendiğimiz bir kişi dahil edildi. Çalışma grubundaki kişilerin hastalığı geçirdiği yıllara göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubundaki kişilerin hastalığı geçirdiği yıllara göre dağılımı

Hastalık Yılı	Kişi Sayısı
2021	14
2020	4
2019	19
2018	9
2017	9
2016	13
2015	9
2014	15
2013	14
2012	21
2011	26
2009	1
2007	1

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin 64 (%41,3)'ünün kadın, 91 (%58,7)'inin erkek olduğu saptandı. Tüm bireylerin yaş ortalaması 53,52±15,60 (15-82) yıl olarak hesaplandı.

Bireylerin 97 (%62,6)'si hayvancılıkla, 25 (%16,1)'i çiftçilikle uğraşmakta olup, 33 (%21,3) kişi farklı mesleklerdendi.

Gönüllülerin 13 (%8,4)'ünde Diyabetes Mellitus (DM), 22 (%14,2)'sinde koroner arter hastalığı (KAH), 12 (%7,7)'sinde DM ve KAH, 10 (%6,5)'unda Romatoit Artrit, Behçet Hastalığı, Ülseratif kolit, kolon kanseri ve prostat kanseri gibi immünsüpresif bir hastalık ya da malignite gibi eşlik eden bir hastalık mevcuttu. 98 (%63,2) kişide ise bilinen kronik hastalık öyküsü saptanmadı. Çalışma grubuna ait demografik veriler Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6. Çalışma grubunun demografik özellikleri

		Toplam
Yaş (yıl)		53,52±15,60 (15-82)
Cinsiyet, n (%)	Kadın	64 (41,3)
	Erkek	91 (58,7)
Meslek, n (%)	Hayvancılık	97 (62,6)
	Çiftçilik	25 (16,1)
	Diğer	33 (21,3)
KrH, n (%)	Yok	98 (63,2)
	DM	13 (8,4)
	KAH	22 (14,2)
	İmmünsüpresif durum	10 (6,5)
	DM ve KAH	12 (7,7)

KrH: Kronik Hastalık DM: Diabetes Mellitus KAH: koroner arter hastalığı

Gönüllülerin 122 (%78,7)'sinde hastalığı geçirdikleri dönemde kene teması öyküsü mevcuttu. Bireylerin 93 (%60)'üne hastalığı geçirdiği sırada herhangi bir kan veya kan ürünü replasmanı yapılmadığı öğrenildi.

Gönüllülerin 3 (%1,9)'ü KKKA hastalığını geçirdikten sonraki dönemde riskli durumlarda koruyucu giysi, 93 (%60)'ü kolları ve bacakları örten uzun giysi, 27 (17,4)'si açık renkli giysi giyerek, 24 (%15,5)'ü eldiven takarak koruyucu önlem aldığını bildirdi. 17 (%11)'si hastalıktan korunmak için kene kovucu kullandığını, 105 (67,7)'i hayvanlarını ilaçladığını bildirdi.

Bireylerin hastalığı geçirdiği dönemdeki hastalık ciddiyet skorları hesaplandı.

Eksik laboratuvar parametreleri nedeni ile 2013 yılı ve öncesinde KKKA hastalığını geçiren 63 bireyin ciddiyet skoru hesaplanamadı. 2014 yılı ve sonrasında KKKA hastalığını geçiren ve skoru hesaplanan 93 bireyin 49 (%52,7)'u hafif, 40 (%43)'ı orta, 4 (%4,3)'ü ciddi klinik seyire sahipti. Çalışmaya katılan kişilerin 4 (%2,5)'ü hastalığı geçirdiği esnada temasta bulunduğu kişilere bulaştırdıklarını beyan etti. 7 (%4,5) kişinin yakınları daha önceden KKKA hastalığı geçirmiş olup, 7 (%4,5) kişinin ise yakınları daha sonrasında KKKA hastalığını geçirmişti.

Çalışma grubumuzdaki kişilerin KKKA hastalığını geçirdiği yıla göre serum IgG antikor durumu Tablo 7'de verildi.

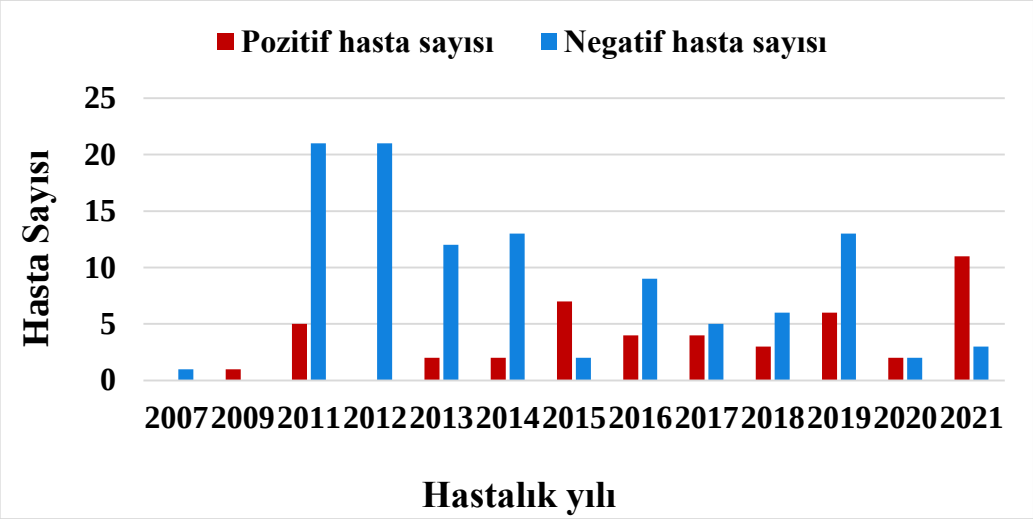
Tablo 7. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalığı geçirmiş kişilerin yıllara göre antikor durumu

	Sonuç		
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**
Yıl	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
2021	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (100)
2020	2 (50)	2 (50)	4 (100)
2019	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100)
2018	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)
2017	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100)
2016	9 (69,2)	4 (30,8)	13 (100)
2015	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (100)
2014	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)
2013	12 (85,7)	2 (14,3)	14 (100)
2012	21 (100)	0 (0)	21 (100)
2011	21 (80,8)	5 (19,2)	26 (100)
2009	0 (0)	1 (100)	1 (100)
2007	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Toplam	108 (69,7)	47 (30,3)	155 (100)

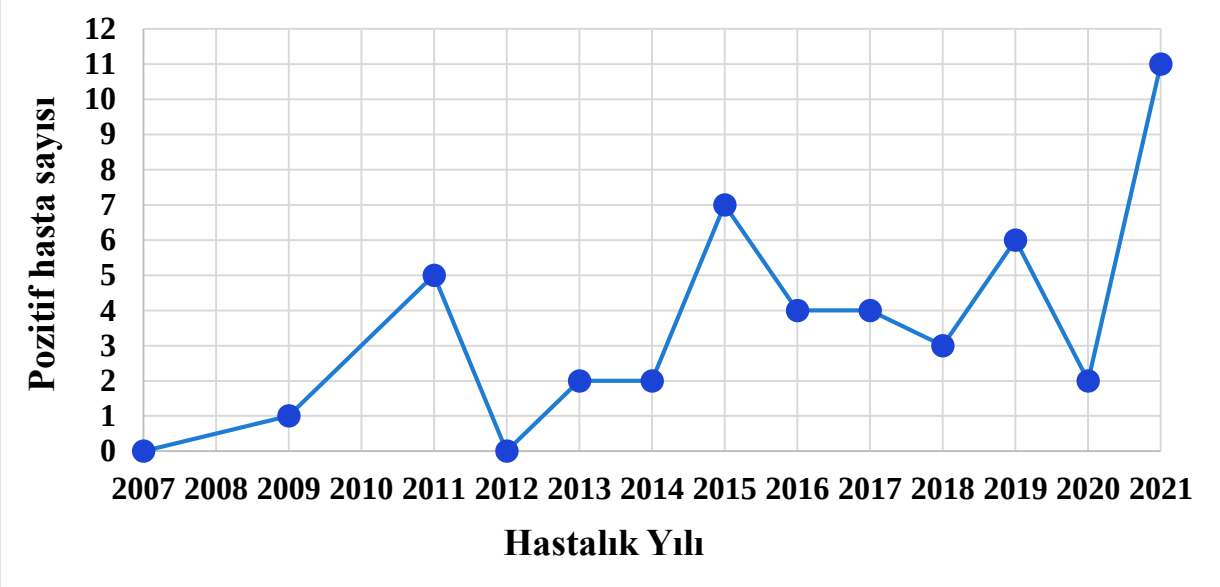
KKKA hastalığını bir yıl önce geçiren 14 kişinin 11 (%78,6)'inde, 2 yıl önce geçiren 4 kişinin 2 (%50)'sinde, 3 yıl önce geçiren 19 kişinin 6 (%31,6)'sında, 4 yıl önce geçiren 9 kişinin 3 (%33,3)'ünde, 5 yıl önce geçiren 9 kişinin 4 (%44,4)'ünde, 6 yıl önce geçiren 13 kişinin 4 (%30,8)'ünde, 7 yıl önce geçiren 9 kişinin 7 (%77,8)'sinde, 8 yıl

önce geçiren 15 kişinin 2 (%13,3)'sinde, 9 yıl önce geçiren 14 kişinin 2 (%14,3)'sinde, 10 yıl önce geçiren 21 kişide, 11 yıl önce geçiren 26 kişinin 5 (%19,2)'inde 13 yıl önce KKKA hastalığı geçiren 1 kişide KKKA IgG saptandı. 15 yıl önce KKKA hastalığı geçiren 1 kişide ise KKKA IgG saptanmadı. Çalışma grubuna dahil edilen 155 kişinin 47 (%30,3)'sinde KKKA IgG saptandı.

Çalışmaya katılan 155 kişinin serumları üzerinde yapılan ELISA antikor testinin sonucu, hastalığı geçirdiği yıllara göre Şekil 9'da, hastalığı geçirdiği yıla göre pozitif hasta sayısı arasındaki ilişki Şekil 10'da sunuldu.

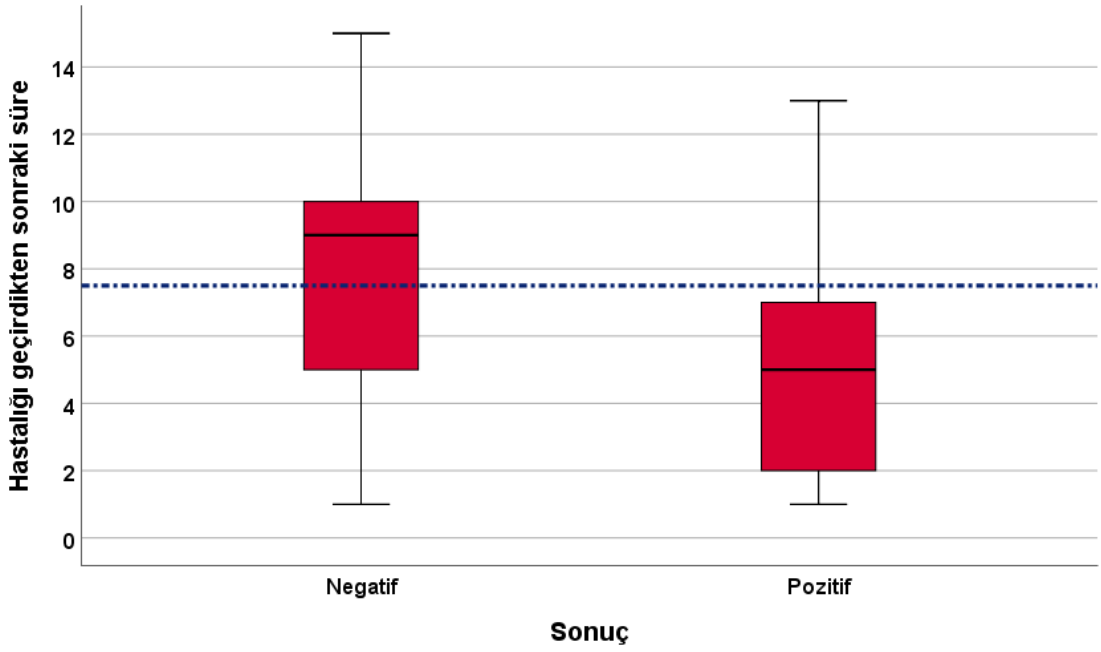


Şekil 9. Hastalığı geçirdiği yıla göre bireylerdeki KKKA IgG antikor dağılımını gösteren çubuk grafiği



Şekil 10. Hastalık yılı ile IgG pozitif hasta sayısı arasındaki ilişki

Hastalığı geçirdikten sonra kaç yıl daha KKKA IgG'nin serumda kalabildiğini göstermek üzere kesim noktası yılı belirlemek için ROC analizi yapıldı. Analiz sonucu Şekil 11'de box-plot grafiği ile gösterildi. ROC analizi sonucunda kesim noktası 7,5 yıl olarak bulundu. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≤7 yıl ise pozitiflik oranının yüksek olduğu belirlendi. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≥8 yıl ise pozitiflik oranının azaldığı görüldü.



Şekil 11. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ile pozitiflik ve negatiflik dağılımını gösteren box- plot grafiği

Tablo 8'de yaş, cinsiyet, meslek, kronik hastalık öyküsü, hastalığı geçirdiği dönemde kene temas öyküsü olan-olmayan, hastalık esnasında replasman yapılan-yapılmayan, hastalığı geçirdikten sonra keneye karşı korunma önlemleri alan-almayan ve hastalığı geçirdiği dönemde temastakilere bulaş olan-olmayan, daha sonra yakınları hastalık geçiren-geçirmeyen kişilerde KKKA IgG antikor durumu karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. Değişkenlere Göre KKKA IgG antikor durumu

		SONUÇ n (%)		Toplam	*P* değeri
		Negatif (n=108)	**Pozitif (n=47)**		
Yaş	Yıl	53,32 ± 14,67	53,96 ± 17,71	53,52 ± 15,60	0,817[a]
Cinsiyet	Kadın	43 (67,2)	21 (32,8)	64 (100)	0,572[b]
	Erkek	65 (71,4)	26 (28,6)	91 (100)	
Meslek	Hayvancılık	67 (69,1)	30 (30,9)	97 (100)	0,729[b]
	Çiftçilik	19 (76)	6 (24)	25 (100)	
	Diğer	22 (66,7)	11 (33,3)	33 (100)	
Kronik Hastalık	Yok	68 (69,4)	30 (30,6)	98 (100)	0,978[c]
	DM	9 (69,2)	4 (30,8)	13 (100)	
	KAH	15 (68,2)	7 (31,8)	22 (100)	
	İmmünsüpresif durum	8 (80)	2 (20)	10 (100)	
	DM ve KAH	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)	
Kene tutması	Yok	25 (75,8)	8 (24,2)	33 (100)	0,392[b]
	Var	83 (68)	39 (32)	122 (100)	
Replasman yapılması	Yok	64 (68,8)	29 (31,2)	93 (100)	0,775[b]
	Var	44 (71)	18 (29)	62 (100)	
Koruyucu giysi	Hayır	106 (69,7)	46 (30,3)	152 (100)	1,000[c]
	Evet	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)	
Uzun giysi	Hayır	46 (74,2)	16 (25,8)	62 (100)	0,318[b]
	Evet	62 (66,7)	31 (33,3)	93 (100)	
Eldiven	Hayır	90 (68,7)	41 (31,3)	131 (100)	0,537[b]
	Evet	18 (75)	6 (25)	24 (100)	
Kene kovucu	Hayır	94 (68,1)	44 (31,9)	138 (100)	0,228[b]
	Evet	14 (82,4)	3 (17,6)	17 (100)	
Hayvan ilaçlama	Hayır	36 (72)	14 (28)	50 (100)	0,664[b]
	Evet	72 (68,6)	33 (31,4)	105 (100)	
Açık renk giysi	Hayır	87 (68)	41 (32)	128 (100)	0,314[b]
	Evet	21 (77,8)	6 (22,2)	27 (100)	
Yakınlarının KKKA geçirme durumu	Yok	96 (70,1)	41(29,9)	137 (100)	0,413[c]
	Eş zamanlı	4 (100)	0 (0)	4 (100)	
	Öncesinde	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)	
	Sonrasında	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)	
Toplam		108 (69,7)	47 (30,3)		

DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı

[a]Student's t testi, [b]Ki kare testi, [c]Fisher Excat testi

Bireylerin KKKA IgG durumu yaşa göre analiz edildiğinde anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,817).

KKKA IgG pozitifliği ve negatifliği gönüllülerin hastalığı geçirdiği yaşa göre değerlendirildiğinde iki grubun yaş aralığının benzer olduğu görüldü (Tablo 9). Ancak yaş ortancaları karşılaştırıldığında negatif grubun yaş ortancası 46 (ortalama 45,14±15,37), pozitif grubun ise 53 (ortalama 49,95±16,26) olduğu görüldü. Pozitif olan kişilerin yaşı negatif olanlara göre anlamlı yüksekti (*p*=0,043).

Tablo 9. Hastalığı geçirdiği yaşa göre KKKA IgG durumu

	SONUÇ	N	Medyan/Mean	*P* değeri
Yaş	Negatif	108	46 (11-74) 45,14±15,37	**0,043**[a]
	Pozitif	47	53 (13-74) 49,95±16,26	

[a]Mann Whitney U test

Kişilerin, yaşa göre 15 yıllık aralıklarla sınıflandırılarak KKKA IgG açısından değerlendirilmesi sonucunda anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (*p*=0,823) (Tablo 10). Yaş grupları arasında pozitiflik oranları benzerdi.

Tablo 10. On beş yıllık periyodlara göre KKKA IgG durumu

			SONUÇ			
			Negatif	**Pozitif**	**Total**	***P* değeri**
Yaş grup	15-40	n	24	10	34	0,823
		%	70,6	29,4	100,0	
	41-65	n	57	23	80	
		%	71,3	28,7	100,0	
	66-82	n	27	14	41	
		%	65,9	34,1	100,0	
Total		n	108	47	155	
		%	69,7	30,3	100,0	

IgG pozitifliği saptanan 47 hastanın 21 (%44,6)'i kadın, 26 (%55,3)'sının erkek olduğu görüldü. Pozitif bireylerde cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Meslek grupları hayvancılık, çiftçilik ve diğer meslek grupları olarak KKKA IgG açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8) (*p*=0,729). Çiftçilik ve

hayvancılık riskli meslek grubu olarak diğer meslekler ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında KKKA IgG antikor durumu istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (p=0,671) (Tablo 11).

Tablo 11. Riskli meslek grubuna göre KKKA IgG antikor durumu

			SONUÇ			
			Negatif	**Pozitif**	**Total**	***P* değeri**
Meslek Grubu	Diğer	n	22	11	33	0,671[a]
		%	66,7	33,3	100,0	
	Çiftçilik+ Hayvancılık	n	86	36	122	
		%	70,5	29,5	100,0	
Total		n	108	47	155	
		%	69,7	30,3	100,0	

[a]Ki-kare testi

Gönüllüler kronik hastalık öyküsüne göre KKKA IgG durumu açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,978). Diyabeti, immünsüpresif hastalıklarla birlikte değerlendirip immünsupresif hastalığı olmayan kişiler ile KKKA IgG durumu açısından analiz edildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,798) (Tablo 12).

Tablo 12. İmmünsüpresif hastalığa göre KKKA IgG durumu

		SONUÇ			***P* değeri**
		Negatif	**Pozitif**	**Total**	
İmmünsüpresif Durum	İmmünsupressif olmayan	83	37	120	0,798 [a]
		69,2	30,8	100,0	
	İmmünsupressif olan	25	10	35	
		71,4	28,6	100,0	
	Total	108	47	155	
		69,7	30,3	100,0	

[a]Ki kare testi

Hastalığı kene tutması sonrası geçiren kişiler ile tutmayan kişiler KKKA IgG durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,392). Hastalığı geçirdiği esnada replasman öyküsü olup olmamasına göre anlamlı

farklılık saptanmadı (p=0,775). Riskli durumlarda koruyucu giysi, kolları bacakları örten uzun giyinme, eldiven kullanma, kene kovucu kullanma, hayvan ilaçlaması yapılması ve açık renk giysi giyme gibi önlemlerin alınıp alınmamasına göre KKKA IgG sonucunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Yakınlarının KKKA hastalığını önceden, eş zamanlı, sonrasında geçirmesi veya geçirmemesi açısından değerlendirildiğinde KKKA IgG durumu anlamlı farklı değildi (p=0,413).

Bireylerin hastalığı geçirme seyri SSI göz önüne alınarak hafif, orta ve ciddi klinik seyirli olmak üzere üç gruba ayrıldı. KKKA hastalığını ciddi geçirenlerin 3 (%75)'ünde, orta seyirlilerin 18 (%45)'inde ve hafif geçirenlerin 19 (%38,8)'unda KKKA IgG antikoru saptandı. Hastalığın klinik seyri ile KKKA IgG antikor durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. SSI'ya göre KKKA IgG antikor durumu

		Sonuç n (%)			
		Negatif (n=108)	**Pozitif (n=47)**	**Toplam**	***P* değeri**
Ciddiyet skoru	Hafif	30 (61,2)	19 (38,8)	49 (100)	0,363[a]
	Orta	22 (55)	18 (45)	40 (100)	
	Ciddi	1 (25)	3 (75)	4 (100)	
Toplam		108 (69,7)	47 (30,3)		

[a]Fisher Exact testi

Ciddiyet skoruna göre gruplandırılmış kişilerden hastalığı ciddi klinik seyir ile geçiren kişiler, hafif ve orta klinik seyirli geçiren kişilerle ayrı ayrı ek istatistiksel analize tabi tutuldu (Tablo 14). Hastalığı ciddi klinik seyirli geçiren kişiler ile hafif ve orta seyirli geçiren kişilerle yapılan ayrı ayrı istatistiksel analizde de anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,205, p=0,335)).

Tablo 14. Ciddi klinik seyirli kişilerin hafif-orta klinik seyirlilerle karşılaştırılması

			SONUÇ		Toplam	*P* değeri
			Negatif	**Pozitif**		
CİDDİYET SKORU	**Hafif**	n	30	19	49	0,295[a]
		%	61,2	38,8	100,0	
	Ciddi	n	1	3	4	
		%	25,0	75,0	100,0	
Total		n	31	22	53	
		%	58,5	41,5	100,0	
CİDDİYET SKORU	**Orta**	n	22	18	40	0,335[a]
		%	55,0	45,0	100,0	
	Ciddi	n	1	3	4	
		%	25,0	75,0	100,0	
Toplam		n	23	21	44	
		%	52,3	47,7	100,0	

[a]Fisher exact test

Hastalığı geçirdikten sonra koruyucu önlemlere dikkat eden-etmeyen ve yakınlarında KKKA geçirme öyküsü olan-olmayan kişiler KKKA IgG antikor durumu açısından karşılaştırıldı (Tablo 15). Hastalığı geçirdikten sonra koruyucu önlemlerin hiçbirine dikkat etmeyen 41 kişinin 11 (%26,8)'inde KKKA IgG antikoru saptandı. En az bir korunma önlemi alan 114 kişinin 36 (%31,6)'sında KKKA IgG antikoru saptandı. İki grup arasında KKKA IgG antikor varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yakınlarında KKKA geçirme öyküsü olan 18 kişinin 6 (%33,3)'sında KKKA IgG antikoru saptanmış olup 12 (%66,7)'sinde KKKA IgG antikoru saptanmadı. İki grup arasında KKKA IgG antikor varlığı açısından istatiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 15. Koruyucu Önlem ve Temastakilerin Hastalığı Geçirme Durumuna Göre KKKA IgG Antikor Durumu

		Sonuç n (%)			
		Negatif (n=108)	**Pozitif (n=47)**	**Toplam**	***P* değeri**
Koruyucu önlem alma durumu	Hayır	30 (73,2)	11 (26,8)	41 (100)	0,570[a]
	Evet	78 (68,4)	36 (31,6)	114 (100)	
Yakınlarının KKKA geçirme durumu	Hayır	96 (70,1)	41 (29,9)	137 (100)	0,768[a]
	Evet	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (100)	

[a]Ki-kare test

Tekrarlayan kene temaslarının olup olmama durumları arasında KKKA IgG antikor durumu (pozitif-negatif olması) istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (*p*=0,355) (Tablo 16).

Tablo 16. Tekrarlayan Kene Teması Durumuna Göre KKKA IgG Antikor Durumu

			SONUÇ			
			Negatif	**Pozitif**	**Total**	***P* değeri**
Tekrarlayan kene teması	Yok	n	77	30	107	0,355[a]
		%	72,0	28,0	100,0	
	Var	n	31	17	48	
		%	64,6	35,4	100,0	
Total		n	108	47	155	
		%	69,7	30,3	100,0	

[a]Ki-kare test

5. TARTIŞMA

KKKA virüsü enfeksiyonu Türkiye'de ilk kez 2002 yılında tespit edilmiştir. O tarihten günümüze kadar her yıl kenelerin aktifleştiği dönem olan ilkbahar aylarında başlayıp yaz aylarının sonlarına dek süren bir periyodisite göstermekte ve hastalığın endemik olduğu bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Çalışmamızın yapıldığı Çorum ilinde de hastalığın görülmeye başladığı ilk yıllardan bu yana endemik olarak görülmektedir. Bugüne kadar hastalığın ikinci kez geçirildiğini bildiren bir yayına rastlanmamıştır. Bu nedenle KKKA hastalığı geçiren kişilerde virüse karşı kalıcı bir immün yanıt geliştiği düşünülmektedir. Toplumda yapılan seroprevalans çalışmalarında ve hastalığı geçirenlerde genellikle ELISA ile IgG pozitifliği araştırılmış ancak bu antikorların nötralizan antikor olup olmadığı ile ilgili çalışmalar sınırlı kalmıştır.

Bizim çalışma grubumuzu 2011 ile 2021 yılları arasında hastalığı geçiren bireyler oluşturmaktadır. Farklı merkezlerde takip edilen iki olgu daha sonra çalışma grubuna eklenmiştir. Çalışmamızda geçmiş yıllarda kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastalarda IgG pozitifliğinin araştırılması, bu antikorların ne kadar süre saptanabilir düzeyde kaldığının değerlendirilmesi ve devam eden IgG pozitifliğine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. 2011 ile 2021 yılları arasında merkezimizde KKKA tanısı ile tedavi gören 626 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan 35'i (%5,5) kaybedilmiştir. Geriye dönük olarak hastalara ulaşmadaki zorluk ve çalışmanın gönüllülük esasına dayanması nedeniyle sadece 155 kişiden kan örneği alınabilmiştir.

KKKAV'nin rezervuarı evcil ve vahşi hayvanlardır. Özellikle koyun, keçi, inek gibi çiftlik hayvanlarının çoğunda asemptomatik viremi oluşturmakta, virüs bu hayvanlarda çoğu zaman hastalığa neden olmamaktadır. Bu nedenle ülkemizde hayvanlarda yapılmış birçok seroprevalans çalışması mevcuttur. Çanakoğlu ve ark'larının 2008 ile 2011 yılları arasında Amasya, Bingöl, Çankırı, Çorum, Edirne, Erzurum, Kırklareli, Tekirdağ, Tokat, Yozgat illerinde yürüttükleri bir çalışmada sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları ve vahşi ortamda yaşayan tavşan ve domuzlardan toplanan 582 serum örneğinde KKKA IgG araştırılmış, çiftlik hayvanlarında %14,01,

vahşi hayvanlarda %9,84 oranında pozitiflik bildirilmiştir (80). Hastalığın endemik olmadığı bir bölge olan Adana ve çevresinde 485 çiftlik hayvanının serumu KKKAV IgG seroprevalansı ELISA yöntemi ile araştırılmış 154 hayvanda (%31,8) seropozitiflik saptanmıştır (81). Afyon ve Burdur illerinde ise at ve eşeklerde yapılan seroprevalans çalışmasında KKKAV'ne karşı %51,54 oranında seropozitiflik olduğu bildirilmiştir (82).

İnsanlarda hastalığın klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan ciddi hemorajik hastalığa kadar değişmektedir. Semptomatik vakaların değerlendirildiği hastalığın klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularını irdeleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak asemptomatik olguların değerlendirildiği sınırlı sayıda seroprevalans çalışması mevcuttur. Bu nedenle enfeksiyonun insanlardaki gerçek insidansı ve epidemiyolojik özellikleri tam olarak bilinmemektedir.

Hayvanlardaki seroprevalans çalışmalarında elde edilen sonuçlar o bölgede insanlarda hastalığın riskinin belirlenmesi açısından bir öngörü sağlamaktadır. Hayvan teması, hayvancılık, çiftçilik, kene tutma öyküsü KKKA için seropozitifliği etkileyen önemli risk faktörleridir. 396 makalenin incelendiği bir metaanalizde KKKA'nın hayvanlardaki seroprevalansı %24,6 iken insanlarda %4,7 olarak saptanmıştır (83).
Güneş ve ark'ları tarafından 2009 yılında Tokat ve Sivas illerinin 14 ilçesine bağlı 56 köyde yaşayan ve sağlık çalışanları, mezbaha işleri ve veterinerlik hizmetleri ile uğraşan yüksek riskli grupta yer alan 782 sağlıklı gönüllüden alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi ile araştırılan IgG seroprevalansı %12,8 olarak bulunmuştur (84). Tokat ilinde 2021 yılında insanlarda yapılan bir başka çalışmada KKKAV IgG antikor pozitifliği %5,6 olarak bulunmuştur (85). Aynı bölgede 15 yıl ara ile yapılan iki farklı çalışmada seroprevalansının azaldığının görülmesi hastalıkla ilgili farkındalığın ve korunma önlemlerine uyumun artmış olduğunu düşündürmektedir. Bodur ve ark. ları ise 2012 yılında KKKA için endemik olduğu bilinen 11 ilde hastalığı geçirmediğini ifade eden gönüllülerden rastgele örnekleme ile topladıkları 3,557 serum örneğinde ELISA yöntemi ile KKKA IgG pozitifliğini araştırmıştır. Bu çalışmada subklinik hastalık seroprevalansının %10 olduğu saptanmıştır (86).

KKKA hastalığını daha önce geçirmiş gönüllülerle olan çalışma grubumuzda IgG pozitifliği %30,3 oranında saptanmıştır. Çalışma grubunun %58,7'sini, IgG pozitifliği saptanan olguların ise %55,3'ünü erkekler oluşturmuş, her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çevik ve ark.'ları mortalite için prediktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada değerlendirmeye aldıkları 69 olgunun %65,2'sini erkeklerin oluşturduğunu bildirmiştir (87). Sağmak Tartar ve ark. 2011-2018 yılları arasındaki

KKKA olgularını epidemiyolojik ve klinik yönden değerlendirdiği çalışmada da olguların %67,2'si erkek olduğunu tespit etmişlerdir (88). Başka bir çalışmada, Nisan 2010-Eylül 2015 yılları arasında takip edilen 40 KKKA hastasının %62,5'inin erkek olduğu bildirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmeyen bu çalışmaların çoğunda erkeklerde pozitifliğin daha fazla görülmesi erkeklerin kırsal alanda daha fazla bulunduğu bu nedenle virüs ile temaslarının daha fazla olabileceği hipotezi ile ilişkilendirilmiştir. Duran ve ark.'larının Bolu İl Sağlık Müdürlüğünden elde edilen verilere dayanarak 2006-2012 yılları arasında KKKA tanısı alan hastaların epidemiyolojik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların %54,3'ü kadın olarak saptanmıştır (90). Bu duruma, bölgelere göre kadın ve erkeklerin çalışma hayatına katılımının farklı olabileceği şeklinde bir açıklama getirilmiştir. Bodur ve ark.'larının seroprevalans çalışmalarında ise kadın/erkek oranı %51/%49 olarak bildirilmiş cinsiyet açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (86).

Çalışmamızda hastalığı geçiren gönüllülerin tümü [yaş ortalaması 53,52±15,60 (15-82) yıl] ve IgG pozitifliği saptananlarda [53,96±17,71] yaşın anlamlı bir parametre olmadığı gözlemlenmiştir (p=0,817). Kişilerin, yaşa göre 15 yıllık aralıklarla sınıflandırılarak KKKA IgG açısından değerlendirilmesi sonucunda anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,823). Yaş grupları arasında pozitiflik oranları benzer saptanmıştır. Hastalığı geçirme yaşı analiz edildiğinde ise, pozitif olan kişilerin yaşı negatif olanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,043).

Yaşın IgG pozitifliği ve mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bodur ve ark. hastalığı subklinik geçiren ve IgG pozitifliği saptanan olgularda yaş ortalamasını 52±17,1 olarak bulmuş ve seronegatif olgularda saptanan yaş ortalaması ile farkın anlamlı olduğunu belirtmiştir. Kişilerin 10 yıllık aralıklarla yaşa göre sınıflandırılarak değerlendirilmesi seropozitifliğin yaşla birlikte arttığını göstermiştir (86). Şüphesiz ki hastalığın seyri ve IgG pozitifliği etkileyen tek parametre yaş değildir. Aynı ekip kliniklerinde takip ettikleri olguları değerlendirdikleri bir başka çalışmalarında yaşın mortalite ile bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (87).

KKKAV'nin vektörü kenelerdir. Ülkemizden bildirilen vaka serilerinde KKKA geçiren olguların %50-80 oranında kene tutma öyküsü olduğu bildirilmektedir. Yılmaz ve ark. 2002-2007 yılları arasında KKKA tanısı alan hastaların Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı sürveyans verilerini yayınladıkları çalışmada kene temas öyküsünün %68,9 olduğunu belirtmişlerdir (91). Mayıs 2002-Ekim 2003 yılları arasında

Karadeniz'in orta kısmındaki KKKA vakalarının araştırıldığı bir çalışmada, kene maruziyeti en yüksek risk faktörü olarak %74,2 saptanmıştır (92). Çevik ve ark.ları 69 olguluk serilerinde kene tutma öyküsünün %53,6 oranında bulunduğunu bildirmişlerdir (87). Ergönül ve ark.'larının 2004 yılında yayınladıkları 35 olguyu içeren serilerinde kene tutma öyküsünü %53 oranında saptamışlardır (93). Çalışmamıza katılan gönüllülerin %78,7 (n=122)'sinde hastalığı geçirdikleri dönemde kene teması öyküsü saptanmıştır. Bu oran ülkemizde izlenen hastalarla ilgili literatür verileri arasında en yüksek oranlar arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda hastalık öncesinde kene teması öyküsü ile IgG pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,392). Hastalığı geçirdikten sonra tekrarlayan kene temasının olması da KKKA IgG pozitifliğini etkileyen bir faktör olarak saptanmamıştır (p=0,355).

KKKA ile ilişkili olarak hayvanlarda yapılan seroprevalans çalışmaları hastalık açısından riskli meslekler için bir işaret olarak düşünülebilir. Tarım ve hayvancılık ile uğraşanlar (çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market çalışanları) kene ve enfekte hayvan temas risklerinin yüksek olması, endemik bölgelerde çalışan sağlık personelleri, KKKA olgularının takibinde görev almaları nedeniyle risk altındadır (94). Bizim çalışmamızda da hastalığı geçirenlerin %78,7'si tarım ve hayvancılıkla uğraşmakta olup, %21,2 kişi farklı mesleklerdendi. Bu sayılar bölgemizde KKKA açısından tarım ve hayvancılıkla uğraşmanın en riskli meslekler olduğunu doğrular niteliktedir. Bakır ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir araştırmada hastaların %90'ının hayvancılık ve çiftçilikle uğraştığı tespit edilmiştir (95). 2014-2017 yılları arasında Kastamonu'da ikinci basamak bir hastaneye başvuran KKKA olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %66,7'sinin hayvancılık ve çiftçilikle uğraştığı saptanmıştır (96). 2011-2017 yılları arasında Türkiye'nin Kuzeydoğu bölgesindeki KKKA hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ve mortalite oranlarını değerlendirildiği çalışmada, hastaların %77,2'si hayvancılık ve çiftçilikle uğraşmakta olup %52,9'unda kene temas öyküsü olduğu saptanmıştır (97). Çalışmamıza dahil edilen olguların meslekleri de daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda riskli meslek grubunda olmanın KKKA IgG pozitifliğini etkilemediği görülmüştür (p=0,671).

Hastalığın klinik spektrumundaki farklılıklar takip ve tedaviyi etkilemekte bu nedenle olguların ciddiyetine göre kategorize edilmesi önem taşımaktadır. Hastalığın takip edildiği farklı kliniklerde hastaların ciddiyetini belirlemeye yönelik olarak farklı

skorlama sistemleri geliştirilmiştir (49,98,99). Bunlar arasında ilk kez Swanepoel ve ark.'larının, 1989 yılında Güney Afrika Cumhuriyeti'nde tanımladığı ciddiyet skoru yer almaktadır. Tanımlanan laboratuvar parametrelerinden [hastalığın ilk beş gününde laboratuvar bulgularından WBC ≥ 10.000/mm^3, PLT ≤ 20.000 /mm^3, AST düzeyi ≥ 200 IU/L, ALT düzeyi ≥ 150 IU/L, aPTT ≥ 60 sn ya da fibrinojen düzeyi ≤ 110 μg/dl olması] birine sahip olan hastalarda, skorun mortaliteyi %90 doğrulukla öngördüğü bildirilmiştir (36).

2014 yılından bu yana kliniğimizde yatan hastaların takip ve tedavisinde Dokuzoğuz ve ark.'larının 2013 yılında tanımladığı ciddiyet skorlama sistemi kullanılmaktadır (49). Hastalığın ciddiyeti viral yük ile ilişkilidir ve çoğu zaman mortaliteyi belirlemede klinisyene yol gösterici olmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen gönüllülerin 93 (%60)'ünün hastalığı geçirdiği tarihteki ciddiyet skoru belirlenmiş, diğerlerinin tüm laboratuvar verilerine ulaşılamadığı için hesaplama yapılamamıştır. Ciddiyet skoru hesaplanan 93 bireyin 49 (%52,6)'u hafif, 40 (%43)'ı orta, 4 (%4,3)'ü ciddi klinik seyire sahip olduğu belirlenmiştir. Hastalığın ciddiyetinin viral yük ile ilişkili olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır. Ebola ve Lassa Ateşi gibi viral kanamalı ateşlerde yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde yüksek viral yük saptanmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek viremi ile mortalite arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (32,100–102). Çevik ve ark.'ları KKKAV yükünün ≥10^9 RNA kopya/ml olmasının %80 pozitif prediktif değer, %88,9 sensitivite, %92,6 spesifite ile mortaliteyi kestirmede önemli bir parametre olduğunu göstermişlerdir (103). Erken döneminde viral yükü yüksek olan olgularda hastalığın kötü prognozu ve mortal seyrinin, antikor yanıtının geliştirilememesi ya da antikor yanıtının düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (33,40,104). Ancak KKKAV'ne karşı oluşan immün yanıtla ilgili veriler immün patogenez ve bağışıklığı tanımlamada henüz yetersiz kalmaktadır (105). Burt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada insanlarda KKKA IgM ve IgG'nin vireminin azalmasıyla ortaya çıktığını göstermişlerdir (33,106,107). Ergünay ve ark. ise viral yükün negatifleşmesinden sonra anti-NP IgM antikorlarının oluştuğunu göstermişlerdir (108).

Kaya ve ark. mortal seyretmeyen KKKA olgularında semptomların 8. gününden sonra spesifik IgG antikor yanıtının geliştiğini bildirmiş, virüs yükü, IL-6 ve TNF-α seviyeleri yüksek olan olgularda ise antikor yanıtı gelişmediği gözlemlenerek bu durum KKKA'da ölümle ilişkilendirmiştir (107). Çalışmamızda hastalığın ciddiyeti ile IgG pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır (p=0,363) Bizim çalışmamızda KKKA IgG pozitifliğinin ciddi klinik ile seyreden kişiler, hafif ve orta klinik ile seyreden kişilerle

ayrı ayrı karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (*p*=0,295 ve *p*=0,335). Hastalığı ciddi seyreden 4 kişi olup %75'inde (n=3) KKKA IgG antikor pozitifliği saptandı. Ciddi seyir gösteren vakaların az sayıda olması nedeni ile istatiksel fark saptanmamış olabileceği düşünüldü.

Ülkemizde KKKA olgularının tanı algoritmasında ilk olarak KKKAV-RNA'sı PCR ile aranmakta, PCR pozitifliği saptanan olguların KKKA IgM ve IgG testleri çalışılmamaktadır. KKKA IgM ve IgG testi sadece PCR pozitifliği saptanamayan olgularda çalışılmaktadır. Bu nedenle mortal seyreden olgularımızda akut dönemde IgG gelişip gelişmediği ile ilgili bir veri kayıtlarımızda bulunmamaktadır.

Hastalık seyri sırasında yapılan kan ve kan ürünü replasmanlarının da IgG yanıtını etkilemediği gösterilmiştir (*p*=0,775).

KKKA'yı geçiren bireylerde saptanan ek hastalıkların immüniteye etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamıza katılan gönüllülerin %36,7'sinde DM, KAH, Romatoit Artrit, Behçet Hastalığı, Ülseratif Kolit, kolon kanseri ve prostat kanseri gibi eşlik eden bir hastalık öyküsü olduğu belirlenmiştir. Bu hastalıkların uzun dönem önce KKKA geçirdikleri sırada var olup olmadığı tam olarak belirlenememiştir. Bildirilen ek hastalıkların toplumda aynı yaş grubundaki bireylerde görülme oranları ile benzer olduğu düşünülmüştür. Ek hastalıkların KKKA'yı geçirdikten sonra da gelişmiş olabileceği göz önüne alınmış ancak sonradan eklenmiş olsalar da bu hastalıkların KKKA IgG gelişmesi ve kalıcılık süresini etkileyebileceği düşünülerek değerlendirmeye alınması uygun bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede KKKA IgG varlığını etkilemedikleri bulunmuştur. İmmünsüpressif hastalıkların bireylerin KKKA IgG pozitifliği etkilemediği görülmüştür (*p*=0,798)

KKKA hastalığı sonrasında gelişen IgG antikorlarının serumda ne kadar süre pozitif kaldığı ve bu immünoglobulinlerin nötralizan etkisinin olup olmadığı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda KKKA IgG ve IgM antikorlarının, hastalığın yaklaşık 7. gününden itibaren ELISA ve IFA ile tespit edilebilir düzeye ulaştığı, KKKA IgM antikorlarının enfeksiyondan 4 ay sonra tespit edilemeyecek seviyelere düştüğü bildirilmektedir. KKKA IgG'lerin ise en az 5 yıl boyunca tespit edilebildiği gösterilmiştir. (48,109). Burt ve ark.'ları tarafından KKKAV'ne karşı gelişen antikorları saptanmak amacıyla yaptıkları çalışmada KKKA geçiren 101 olgu hastalığın akut döneminden itibaren belli aralıklarla takip edilmiş, bu süreçte ELISA ve IFA yöntemlerinin performansı araştırılmıştır. Yüz bir olgunun 5'i 5 yıl süreyle takip edilmiş, bir olguda (%20) 59. ayda KKKA IgG antikoru yüksek titrede pozitif bulunmuştur (106).

Shepherd ve ark.ları Güney Afrika'da izlenen 50 KKKA olgusunun serumlarında hastalığın 7-9. günlerinde IgM ve IgG pozitifliğini IFA ile saptamıştır. En yüksek IgM titresinin hastalığın ilk 3 haftasında saptanmış, bundan sonra titrenin düşerek 4. ayda IgM in kaybolduğu görülmüştür. Hastalığın başlangıcından sonraki 2 ila 5 ay arasında KKKA IgG antikor titrelerinde artış görüldüğü ve pozitifliğin 3. yılda halen sürdüğü bildirilmiştir. Bu seride yer alan ve kaybedilen 15 olgunun sadece ikisinde endojen antikor yanıtı olduğu saptanmıştır. Sadece beş olguda nötralizan antikor araştırılmış, hastalığın başlangıcından sonraki 6-10. gününde nötralizan antikor tespit edilmiş, 19. haftaya gelindiğinde nötralizasyon titrelerinde düşme meydana geldiği gözlenmiştir (110). Çalışmamızda, 15 yıl önce geçiren bir olguda KKKA IgG negatif saptanırken, nozokomiyal bulaş sonucu enfekte olan ve 13 yıl önce hastalığını geçiren bir sağlık çalışanında ise KKKA IgG antikoru tespit edilmiştir. Bu olgu literatürde en uzun süre IgG antikor pozitifliği saptanan olgudur. Hastalığı 11 yıl önce geçiren 26 kişinin 5'inde KKKA IgG antikoru tespit edilmiştir. Tüm olgular değerlendirildiğinde hastalığı geçirdikten sonra geçen süre ≤7 yıl olanlarda KKKA IgG pozitiflik oranı yüksektir. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≥8 yıl ise pozitiflik oranı azalmaktadır. Çalışmamızın sonucunda KKKA hastalığını geçiren kişilerin serumlarında KKKA IgG antikoru pozitifliğinin uzun süre devam edebildiği gösterilmiştir. Ancak bu antikorların nötralizan özellikte olup olmadığına bakılamamıştır.

Ergünay ve ark. KKKA enfeksiyonunun erken evresinde viral replikasyon kinetiğini ve antiviral bağışıklık tepkilerini ortaya çıkarmak için viral yükü, viral NP ve glikoprotein öncülü (GPC)'ne spesifik antikorların kinetiğini değerlendirdikleri çalışmada, NP IgM antikorların ortaya çıkan ilk serolojik belirteç olup hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra tespit edilebilir hale geldiği bilgisi paylaşılmıştır. GPC IgM 4-6 günler arasında, GPC IgG 5-6 günler arasında tespit edilmeye başlamış olup sonrasında titreleri artmıştır (108). Karaaslan ve ark.'larının deneysel hayvan modellerinde KKKA virüsü ile yaptıkları çalışmalarında NP epitopunun güçlü antijenik etkisi ile IgM antikorlarını güçlü bir şekilde uyardığını saptamış, NP'nin humoral yanıtın ilk hedefi olduğunu bildirmiştir (105). Elde edilen bulgular NP'nin aşı çalışmalarında hedef protein olabileceğini düşündürmüştür. NP ve GPC'yi kodlayan iki plazmit içeren deneme aşamasında DNA bazlı bir aşının Cynomolgus makaklarına uygulandığı bir çalışmada, aşılama sonrası anti-NP IgG'nin geliştiği ve aşılanan makaklarında KKKA hastalığına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (111).

Hastalığın bulaşmasında KKKA hastalarının kan ve vücut sekresyonları ile teması

oldukça önemlidir. Bu nedenle hasta bireylerin yakınları da bulaş açısından risk altındadır(112). Çalışmaya katılanların 7'sinde hastalanmadan önce KKKA geçiren bir yakınının olduğu öğrenilmiştir. Bu durum bulaşın bu nedenle olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede bireylerin hastalık öncesi ve sonrasında yakınlarının KKKA hastalığını geçirmesinin KKKA IgG antikor yanıtını ve pozitiflik süresini etkilemediği saptanmıştır. Güzel ve ark. tarafından prospektif, gözlemsel olarak yapılan temaslı KKKA hasta yakınlarını izleme çalışmasında hiçbir yakın akrabada KKKA IgM ve IgG antikoru pozitifliği görülmediği bildirilmiştir (113).

Gönüllülerin tekrarlayan KKKAV maruziyetini belirlemek amacıyla KKKA hastalığını geçirdikten sonra riskli durumlarda koruyucu önlemlere uyumları sorgulanmış ve önlem alanlar ile almayanlar arasında KKKA IgG antikor pozitifliği açısından bir fark bulunmamıştır. Literatürde ise benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışma grubuna dahil edilen 155 kişinin 47 (%30,3)'sinde KKKA IgG saptandı.

2. KKKA hastalığını 2021 yılında geçiren 14 kişinin 11 (%78,6)'inde KKKA IgG saptandı.

3. KKKA hastalığını 2020 yılında geçiren 4 kişinin 2 (%50)'sinde, KKKA IgG saptandı.

4. KKKA hastalığını 2019 yılında geçiren 19 kişinin 6 (%31,6)'sında KKKA IgG saptandı.

5. KKKA hastalığını 2018 yılında geçiren 9 kişinin 3 (%33,3)'ünde KKKA IgG saptandı.

6. KKKA hastalığını 2017 yılında geçiren 9 kişinin 4 (%44,4)'ünde KKKA IgG saptandı.

7. KKKA hastalığını 2016 yılında geçiren 13 kişinin 4 (%30,8)'ünde KKKA IgG saptandı.

8. KKKA hastalığını 2015 yılında geçiren 9 kişinin 7 (%77,8)'sinde KKKA IgG saptandı.

9. KKKA hastalığını 2014 yılında geçiren 15 kişinin 2 (%13,3)'sinde KKKA IgG saptandı.

10. KKKA hastalığını 2013 yılında geçiren 14 kişinin 2 (%14,3)'sinde KKKA IgG saptandı.

11. KKKA hastalığını 2012 yılında geçiren 21 kişide KKKA IgG saptanmadı.

12. KKKA hastalığını 2011 yılında geçiren 26 kişinin 5 (%19,2)'inde KKKA IgG saptandı.

13. KKKA hastalığını 2009 yılında geçiren 1 kişide KKKA IgG saptandı.

14. KKKA hastalığını 2007 yılında geçiren 1 kişide KKKA IgG saptanmadı.

15. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≤7 yıl ise pozitiflik oranının yüksek olduğu belirlendi. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≥8 yıl ise pozitiflik oranının azaldığı görüldü.

16. Bireylerin KKKA IgG durumu yaşa göre analiz edildiğinde anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,817).

17. Bireylerin KKKA IgG durumu hastalığı geçirdiği yaşa göre analiz edildiğinde ise, pozitif olan kişilerin yaşı negatif olanlara göre anlamlı yüksekti **(*p*=0,043).**

18. Kişilerin, yaşa göre 15 yıllık aralıklarla sınıflandırılarak KKKA IgG açısından değerlendirilmesi sonucunda anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (*p*=0,823).

19. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,572).

20. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı meslek açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,729).

21. Çiftçilik ve hayvancılık riskli meslek grubu olarak diğer meslekler ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında KKKA IgG antikor durumu istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (*p*=0,671).

22. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı kronik hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,978).

23. Diyabeti, immünsüpresif hastalıklarla birlikte değerlendirip immünsupresif hastalığı olmayan kişiler ile KKKA IgG durumu açısından analiz edildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi (*p*=0,798).

24. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı kene teması öyküsü açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,572).

25. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı ciddiyet skoruna göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,363).

26. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı hastalığı ciddi klinik seyirli geçiren kişiler hafif ve orta geçirenler ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p*=0,295, *p*=0,335).

27. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı hastalığı

geçirdiği zamanda kan ve kan ürünü replasmanı yapılıp yapılmamasına göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,775).

28. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı riskli durumlarda koruyucu giysi giymeye dikkat edenler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,0).

29. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı riskli durumlarda uzun giysi giymeye dikkat edenler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,318).

30. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı riskli durumlarda eldiven kullanmaya dikkat edenler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,537).

31. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı riskli durumlarda kene kovucu kullanmaya dikkat edenler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,228).

32. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı hayvancılık yapanlarda hayvan ilaçlamasına dikkat edenler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,664).

33. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı riskli durumlarda açık renk giysi giyinmeye dikkat edenler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,314).

34. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı riskli durumlarda en az bir önlemi alanlar ile hiç önlem almayanlar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,570).

35. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı yakın çevresindeki kişilerin KKKA hastalığını öncesinde, eş zamanlı ya da sonrasında geçirme açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,314).

36. KKKA hastalığını geçiren bireylerdeki serum KKKA IgG antikor varlığı yakın çevresindeki kişilerin KKKA hastalığını geçirme öyküsüne göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,768).

37. Tekrarlayan kene temaslarının olup olmama durumları arasında KKKA IgG antikor durumu istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (p=0,355).

Çalışmamız KKKA IgG antikorunun 13 yıl kadar serumda tespit edilebilir olduğunu gösterdi. Hastalığı geçirdikten sonraki süre ≤7 yıl ise pozitiflik oranının yüksek, hastalığı geçirdikten sonraki süre ≥8 yıl ise pozitiflik oranının azaldığı görüldü. KKKA

IgG pozitif olan bireylerin hastalığı geçirdiği yaş negatif olanlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Fakat bu antikorların yeniden enfeksiyona karşı koruyucu olup olmadığı değerlendirilemedi. Bu antikorların nötralizan etkisinin olup olmadığı ve KKKAV'ye karşı kalıcı bağışıklık sağlayıp sağlamadığına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006;6 :203-14.
2. Taxon Details | ICTV [İnternet]. [a.yer 17 Mayıs 2023]. Erişim adresi: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202200070
3. Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies. Antiviral Res. 2017;144:93-119.
4. Spengler JR, Bergeron É, Rollin PE. Seroepidemiological Studies of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Domestic and Wild Animals. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10:e0004210.
5. Hawman DW, Feldmann H. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. Nat Rev Microbiol. 2023;21:463-77.
6. Shahrear S, Islam ABMMK. Immunoinformatics guided modeling of CCHF_GN728, an mRNA-based universal vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Comput Biol Med. 2021;140:105098.
7. Papa A, Tsergouli K, Tsioka K, Mirazimi A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Tick-Host-Virus Interactions. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:213.
8. Crimean-Congo haemorrhagic fever [Internet]. [a.yer 16 Temmuz 2023]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever
9. Karasartova D, Gureser AS, Gokce T, Celebi B, Yapar D, Keskin A, vd. Bacterial and protozoal pathogens found in ticks collected from humans in Corum province of Turkey. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006395.
10. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. Antiviral Res. 2016;126:21-34.
11. Hoogstraal H. Review Article1: The Epidemiology of Tick-Borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia, Europe, and Africa23. J Med Entomol. 1979;15:307-417.
12. Shayan S, Bokaean M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Lab Med. 2015;46:180-9.
13. Outbreak Distribution Map | Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) | CDC [Internet]. 2019 [2023]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/outbreaks/distribution-map.html

14. Yilmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, Safran A, Irmak H, Com S, vd. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March - June 2008. Eurosurveillance. 2008;13:18953.

15. Current ICTV Taxonomy Release | ICTV [İnternet]. [2023]. Erişim adresi: https://ictv.global/taxonomy

16. Garrison AR, Alkhovsky [Альховский Сергей Владимирович] SV, Avšič-Županc T, Bente DA, Bergeron É, Burt F, vd. ICTV Virus Taxonomy Profile: Nairoviridae. J Gen Virol. 2020;101:798-9.

17. Erickson BR, Deyde V, Sanchez AJ, Vincent MJ, Nichol ST. N-linked glycosylation of Gn (but not Gc) is important for Crimean Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein localization and transport. Virology. 2007;361:348-55.

18. Garrison AR, Radoshitzky SR, Kota KP, Pegoraro G, Ruthel G, Kuhn JH, vd. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus utilizes a clathrin- and early endosome-dependent entry pathway. Virology. 2013;444:45-54.

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

20. Tsergouli K, Karampatakis T, Haidich AB, Metallidis S, Papa A. Nosocomial infections caused by Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. J Hosp Infect. 2020;105:43-52.

21. Guner R, Hasanoglu I, Tasyaran MA, Yapar D, Keske S, Guven T, vd. Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N. 2014;14:601-5.

22. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, vd. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. Clin Microbiol Infect. 2010;16:647-50.

23. Pshenichnaya NY, Sydenko IS, Klinovaya EP, Romanova EB, Zhuravlev AS. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2016;45:109-11.

24. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Faye O, Wilson ML. Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Hyalomma truncatum ticks. Res Virol. 1992;143:23-8.

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

26. Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever--a vascular disease? Thromb Haemost. 2003;89(6):967-72.

27. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, vd. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey - Volume 10, Number 8—August 2004 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [03 Eylül 2023]; Erişim adresi:

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/8/03-0928_article

28. Erduran E, Bahadir A, Palanci N, Gedik Y. The treatment of crimean-congo hemorrhagic fever with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, and fresh frozen plasma. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35:e19-24.

29. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infect Dis. 2000;6:601-8.

30. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)–6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor–α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. J Infect Dis. 2006;193:941-4.

31. Dw H, K MW, S L, A C, E H, K H, vd. T-Cells and Interferon Gamma Are Necessary for Survival Following Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection in Mice. Microorganisms [Internet]. 29 Ocak 2021 [30 Ekim 2023];9(2). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572859/

32. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. 2000;11:461-83.

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

34. Watt: Kırım-Kongo kanamalı ateşi - Google Akademik [İnternet]. [26 Haziran 2023]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Crimean-Congo%20hemorrhagic%20fever&publication_year=1988&author=D.M.%20Watts&author=T.G.%20Ksiazek&author=K.J.%20Linthicum&author=H.%20Hoogstraal

35. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. 1980;29:260-4.

36. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Rev Infect Dis. 1989;11 Suppl 4:S794-800.

37. Kayadibi H, Yapar D, Akdogan O, Ulusu NN, Baykam N. Hitit Index to distinguish patients with and without Crimean-Congo hemorrhagic fever. Ticks Tick-Borne Dis. 2019;10:1035-40.

38. Celikbaş A, Ergönül O, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Polat-Düzgün A. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. J Infect. 2005;50:363-5.

39. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 1985;68:722-8.

40. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2006;12:551-4.

41. van Eeden PJ, van Eeden SF, Joubert JR, King JB, van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II.

Management of patients. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 1985;68:718-21.

42. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök şebnem E, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality. Clin Infect Dis. 2013;57:1270-4.

43. Burt FJ, Leman PA, Smith JF, Swanepoel R. The use of a reverse transcription–polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean–Congo haemorrhagic fever. J Virol Methods. 1998;70:129-37.

44. Zeller H. Laboratory Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Içinde: Ergonul O, Whitehouse CA, editörler. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [30 Mayıs 2023]. s. 233-43. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_18

45. Fabara SP, Ortiz JF, Smith DW, Parwani J, Srikanth S, Varghese T, vd. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Beyond Ribavirin: A Systematic Review. Cureus. 2021;13:e17842.

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

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

48. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2008;78:125-31.

49. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013;57:1270-4.

50. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther. 2020;209:107512.

51. Wang Q, Cao R, Li L, Liu J, Yang J, Li W, vd. In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Antiviral Res. 2022;199:105273.

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

53. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, vd. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e2804.

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

55. Jabbari A, Besharat S, Abbasi A, Moradi A, Kalavi K. Crimean-Congo hemorrhagic fever: case series from a medical center in Golestan province, Northeast of Iran (2004). Indian J Med Sci. 2006;60:327-9.

56. Vassilenko S, Vassilev T, Bozadjiev L, Bineva I, Kazarov G. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. The Lancet. 1990;335:791-2.

57. Dai S, Deng F, Wang H, Ning Y. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. Viruses. 2021;13:1195.

58. Salehi H, Salehi M, Adibi N, Salehi M. Comparative study between Ribavirin and Ribavirin plus Intravenous Immunoglobulin against Crimean Congo hemorrhagic fever. J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci. 2013;18:497-500.

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

60. Zivcec M, Guerrero LIW, Albariño CG, Bergeron É, Nichol ST, Spiropoulou CF. Identification of broadly neutralizing monoclonal antibodies against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Antiviral Res. 2017;146:112-20.

61. Fels JM, Maurer DP, Herbert AS, Wirchnianski AS, Vergnolle O, Cross RW, vd. Protective neutralizing antibodies from human survivors of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Cell. 2021;184:3486-3501.e21.

62. Durie IA, Tehrani ZR, Karaaslan E, Sorvillo TE, McGuire J, Golden JW, vd. Structural characterization of protective non-neutralizing antibodies targeting Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Nat Commun. 2022;13:7298.

63. Fernández-Zarzoso M, Gómez-Seguí I, de la Rubia J. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. 2019;58:247-53.

64. Meço BC, Memikoğlu O, Ilhan O, Ayyıldız E, Gunt C, Unal N, vd. Double filtration plasmapheresis for a case of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. 2013;48:331-4.

65. Kurnaz F, Metan G, Coskun R, Kaynar L, Eser B, Doganay M. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever successfully treated with therapeutic plasma exchange and ribavirin. Trop Doct. 2011;41:181-2.

66. Beştepe Dursun Z, Korkmaz S, Türe Z, Kaynar L, Dursun A, Çelik İ. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Clin Apheresis. 2021;36:390-7.

67. Kirdar S, Ertuğrul MB. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi.

68. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, vd. Crimean-

Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. Emerg Infect Dis. 2014;20:477-9.
69. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, Kara İA, Pshenichnaya N, Abuova G, vd. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. Emerg Infect Dis. 2018;24:1642-8.
70. Dowall SD, Carroll MW, Hewson R. Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. Vaccine. 2017;35:6015-23.
71. Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM, Alter G. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. Nat Rev Immunol. 2018;18:46-61.
72. Panda S, Ding JL. Natural Antibodies Bridge Innate and Adaptive Immunity. J Immunol. 2015;194:13-20.
73. Stanfield RL, Wilson IA. Antibody Structure. Microbiol Spectr. 2014;2:10.1128/microbiolspec.aid-0012-2013.
74. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, vd. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. PloS One. 2019;14:e0217624.
75. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? Nat Rev Immunol. 2010;10:514-26.
76. Lund FE, Randall TD. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. Nat Rev Immunol. 2010;10:236-47.
77. Shim SM, Kim JW, Jung S, Jung Y, Woo HM, Yang JS, vd. Persistence of the neutralizing antibody response after SARS-CoV-2 infection. Clin Microbiol Infect. 2022;28:614.e1-614.e4.
78. Canakoglu N, Berber E, Ertek M, Yoruk MD, Tonbak S, Bolat Y, vd. Pseudo-plaque reduction neutralization test (PPRNT) for the measurement of neutralizing antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Virol J. 2013;10:6.
79. Bertolotti-Ciarlet A, Smith J, Strecker K, Paragas J, Altamura LA, McFalls JM, vd. Cellular localization and antigenic characterization of crimean-congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. J Virol. 2005;79:6152-61.
80. Çanakoğlu N, Berber E, Tonbak Ş, Aktaş M, Vatansever Z, Özdarendeli A. The Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Wild and Domestic Animals: An Epidemiological Update for Domestic Animals and First Seroevidence in Wild Animals from Turkiye. 2022 [27 Kasım 2023]; Erişim adresi: http://acikerisim.mu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12809/10305
81. Tekelioğlu BK, Ozan E, Ütük AE, Atli AH, Albayrak H, Elsabagh M, vd. Seroepidemiological survey of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) infection amongst domestic ruminants in Adana province, East Mediterranean, Turkey. J Adv VetBio Sci Tech. 2021;6:228-38.
82. Saltik HS. Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus-Specific Antibody Detection in

Equids.
83. Nasirian H. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) seroprevalence: A systematic review and meta-analysis. Acta Trop. 2019;196:102-20.
84. Gunes T, Engin A, Poyraz O, Elaldi N, Kaya S, Dokmetas I, vd. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in High-Risk Population, Turkey. Emerg Infect Dis. 2009;15:461-4.
85. Çıtıl R, Eğri M, Önder Y, Duygu F, Bulut YE, Yaşayancan Ö, vd. Determination of Seroprevalence and Risk Factors of Crimean–Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) in the Endemic Region in Turkey: A Population-Based Cross-Sectional Study. J Trop Med. 2021;2021:e9945089.
86. Bodur H, Akinci E, Ascioglu S, Öngürü P, Uyar Y. Subclinical Infections with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Turkey. Emerg Infect Dis. 2012;18:640-2.
87. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, vd. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2008;12:374-9.
88. Sağmak Tartar A, Balın ŞÖ, Akbulut A, Demirdağ K. Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Eastern Turkey: Epidemiological and Clinical Evaluation. Turk Parazitolojii Derg. 2019;43:26-9.
89. Aktaş T, Aktaş F, Özmen Z, Altunkaş A, Kaya T, Demir O. Thorax CT findings in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). SpringerPlus. 2016;:1823.
90. Duran A, Küçükbayrak A, Ocak T, Hakyemez NI, Taþ T, Karadađ M, vd. Evaluation of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bolu, Turkey. Afr Health Sci. 2013;13:233-42.
91. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, vd. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2009;13:380-6.
92. Gozalan A, Esen B, Fitzner J, Tapar FS, Ozkan AP, Georges-Courbot MC, vd. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. Scand J Infect Dis. 2007;39:332-6.
93. Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz B, Eren S, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004;39:284-7.
94. Elaldi N. Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. 2023;
95. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, vd. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol. 2005;54:385-9.
96. Gozdas HT. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever suspected cases admitted to a secondary care hospital in Kastamonu, Turkey between 2014–2017. Afr Health Sci. 2019;19:1433-40.

97. Karakecili F, Cikman A, Aydin M, Binay UD, Kesik OA, Ozcicek F. Evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory characteristics and mortality rate of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the northeast region of Turkey. J Vector Borne Dis. 2018;55:215-21.

98. Bakır M, Gözel MG, Köksal I, Aşık Z, Günal Ö, Yılmaz H, vd. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2015;34:325-30.

99. Bakir M, Engin A, Gozel MG, Elaldi N, Kilickap S, Cinar Z. A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Vector Borne Dis. 2012;49:105-10.

100. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, Bressler DS, Martin ML, Swanepoel R, vd. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis. 1999;179 Suppl 1:S177-187.

101. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P, vd. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. Nat Med. 1999;5:423-6.

102. Johnson KM, McCormick JB, Webb PA, Smith ES, Elliott LH, King IJ. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. J Infect Dis. 1987;155:456-64.

103. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, vd. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007;45:e96-100.

104. Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, vd. Virus Detection and Monitoring of Viral Load in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Patients. Emerg Infect Dis. 2007;13:1097-100.

105. Karaaslan E, Çetin NS, Kalkan-Yazıcı M, Hasanoğlu S, Karakeçili F, Özdarendeli A, vd. Immune responses in multiple hosts to Nucleocapsid Protein (NP) of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV). PLoS Negl Trop Dis. 2021;15:e0009973.

106. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. Epidemiol Infect. 1994;113:551-62.

107. Kaya S, Elaldi N, Kubar A, Gursoy N, Yilmaz M, Karakus G, vd. Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF-α, IL-6, IL-10, and IFN-γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. BMC Infect Dis. 2014;14:416.

108. Ergunay K, Kocak Tufan Z, Bulut C, Kinikli S, Demiroz AP, Ozkul A. Antibody responses and viral load in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: a comprehensive analysis during the early stages of the infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79:31-6.

109. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, vd. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1040-55.
110. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Rev Infect Dis. 1989;11 Suppl 4:S801-806.
111. Hawman DW, Ahlén G, Appelberg KS, Meade-White K, Hanley PW, Scott D, vd. A DNA-based vaccine protects against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus disease in a Cynomolgus macaque model. Nat Microbiol. 2021;6:187-95.
112. Öztürk DB. Türkiye'den bildirilen nozokomiyal Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg. 2019;11:322-5.
113. Gozel MG, Bakir M, Oztop AY, Engin A, Dokmetas I, Elaldi N. Investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission from patients to relatives: a prospective contact tracing study. Am J Trop Med Hyg. 2014;90:160-2.