

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Kanama Risk Skoru

Bleeding Risk Score in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Ömer KARAŞAHİN¹(ID), Emine Füsün KARAŞAHİN²(ID)

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum.

¹ Erzurum Regional Research and Training Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum, Turkey.

² Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü, Erzurum.

² Presidency of Public Health Services, Erzurum Provincial Health Directorate, Erzurum, Turkey.

Makale Atfı: Karashaşin Ö, Karashaşin EF. Kırım kongo kanamalı ateşi hastalarında kanama risk skoru. Mikrobiyol Bul 2021;55(3):327-341.

ÖZ

Kanama, Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığında kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pre-hemorajik dönemde klinik belirtiler özgül değildir. Hemorajik dönem genellikle hastalık başladıktan sonraki 3-5 gün içinde başlamaktadır. Bu çalışmada, klinik ve laboratuvar bulgular ile KKKA hastalarında kanama durumunu öngörebilmek için bir risk skoru oluşturmak amaçlanmıştır. Bu metodolojik çalışma, Nisan 2014-Ekim 2019 ayları arasında Türkiye'nin doğusunda KKKA'nın endemik olduğu bir bölgenin en büyük merkezinde takip edilen 450 KKKA hastasının verileri ile yürütülmüştür. Hastaların %80'inin verileri ile tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanılarak risk skoru oluşturulmuş ve ROC analizi ile oluşturulan skorun tanı gücü belirlenmiştir. Hastaların kalan %20'sinin verileri ise doğrulama veri seti olarak kullanılmış ve ROC analizi ile oluşturulan skor denenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 47.83 ± 17.46 ve ortancası 48 (en düşük-en yüksek; 16-90) olup 209 (%59.7)'ü erkek olarak belirlenmiştir. Hastaların 93 (%26.6)'ünde kanama gözlenmiştir. Kanaması olan hastaların 83 (%23.7)'ünde birden fazla kanama odağını bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki geçen süre (≥ 4 gün), aspartat aminotransferaz (≥ 228 U/L), alanin aminotransferaz (≥ 143.5 U/L), laktat dehidrogenaz (≥ 641 U/L), kreatin kinaz (≥ 227 U/L), beyaz küre sayısı ($\leq 1810 \times 10^6/L$), platelet sayısı ($\leq 38385 \times 10^6/L$), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (≥ 38.5 sn) ve fibrinojen değerinin (≤ 227 mg/dl) kanama için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda ise semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki geçen süre, beyaz küre sayısı, platelet sayısı ile aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve fibrinojen değerleri risk skorlamasına dahil edilmiştir. Oluşturulan skorun eğri altında kalan alanı 0.875; duyarlılığı %80.6 ve özgüllüğü %80.5 bulunmuştur. Hemostazdan sorumlu, KKKA hastalığında sayı ve fonksiyon olarak etkilenen trombosit sayısı, virüsün hedefi olan karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılan LDH, AST ve aPTT değerleri kanama için yüksek tanı öngörüsü ile kullanılabilir. Ancak oluşturulan skorun kanamayı öngörü gücü, her bir değişkenin tek başına sahip olduğu etkiden daha yüksektir. Ayrıca, hasta izlemi sırasında kolayca hesaplanıp tedavi sürecine yön verebilecek niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Hemorajik ateş virüsü; Kırım-Kongo; kanama; skorlama yöntemleri; testlerin tahmin ettirici değeri.

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Emine Füsün Karashaşin, Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Üniversite Mah. Prof. Dr. İhsan Doğramacı Bulvarı Çatıyolu Cad, 25240, Yakutiye, Erzurum, Türkiye.

Tel (Phone): +90 (442) 234 39 25, **E-posta (E-mail):** karashaşinfusun@gmail.com

ABSTRACT

Bleeding is considered to be an indicator of poor prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) disease. In the prehemorrhagic period, clinical signs are usually non-specific. The hemorrhagic period usually begins 3 to 5 days after the onset of the disease. The aim of this study was to build a risk score to predict bleeding status in CCHF patients with clinical and laboratory findings. This methodological study was carried out in one of the largest centers which is located in the east part of Turkey and CCHF-endemic region between April 2014-October 2019 with 450 CCHF patients' data. Risk score was created with univariate and multivariate logistic regression analyzes with the data of 80% of the patients, and the diagnostic power of the created score was determined by ROC analysis. The data of the remaining 20% were used as the verification data set and the created score was tested by ROC analysis. The patients had a mean age of 47.83 ± 17.46 years (median 48; min-max: 16-90 years) and 209 (59.7%) were male. Hemorrhage was detected in 93 patients (26.6%). Of the hemorrhagic patients, 83 (23.7%) had multiple hemorrhage sites. In univariate analyzes, time between the onset of symptom and admission to the hospital (≥ 4 days), aspartate aminotransferase (≥ 228 U/L), alanine aminotransferase (≥ 143.5 U/L), lactate dehydrogenase (≥ 641 U/L), creatine kinase (≥ 227 U/L), white blood cell count ($\leq 1810 \times 10^6/L$), platelet count ($\leq 38385 \times 10^6/L$), activated partial thromboplastin time (≥ 38.5 s) and fibrinogen value (≤ 227 mg/dl) were found to be an independent risk factor for bleeding. As a result of multivariate analysis, the time between the onset of symptoms and admission to the hospital, white blood cell count, platelet count, aspartate aminotransferase, creatine kinase and fibrinogen values were included in the risk scoring. The area under the curve of the generated score is 0.875; sensitivity was 80.6% and specificity was 80.5%. Platelet count responsible for hemostasis, affected in terms of number and function in CCHF disease, LDH, AST and aPTT values used as indicators of liver functions that are the target of the virus can be used with high diagnostic prediction for bleeding. However, the predictive power of the generated score on bleeding is higher than the effect of each variable alone. In addition, it can be easily calculated during patient follow-up and can guide the treatment process.

Keywords: Bleeding; Crimean-Congo; hemorrhagic fever virus; predictive value of tests; scoring methods.

GİRİŞ

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), *Nairoviridae* ailesinin *Orthonairovirus* cinsine ait virüsün neden olduğu, günümüzde Afrika, Asya, Avrupa ve Orta Doğu'yu içeren geniş bir coğrafi alanı etkileyen ve fatal seyirli olabilen bir viral kanamalı ateş hastalığıdır¹.

KKKA'da pre-hemorajik dönem; ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı ve nadiren ishal, bulantı ve kusma gibi özgül olmayan klinik belirtiler ile karakterizedir^{2,3}. Hemorajik dönem ise genellikle şikayetlerin başlangıcından 3-5 gün sonra başlar ve peteşi, ekimoz, mukoza kanaması, hematemez, melena, burun kanaması, hematüri ve hemoptizi şeklinde görülerek ortalama 2-3 gün sürebilir. Kanamanın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte vasküler endotel hasarı, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), trombositopeni, karaciğer hasarı ve pıhtılaşma fonksiyon bozukluklarının kanamaya yol açtığı bildirilmektedir^{2,4,5}.

Virüsün, endotel hasarı ile trombosit (PLT) agregasyonunu ve degranülasyonunu uyarmasının ardından intrensek pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu DİK ile sonuçlanmaktadır. DİK nedeniyle artan PLT tüketimi ve kemik iliği hipoplazisi nedeniyle azalan PLT üretimi, trombositopeniye yol açmaktadır^{6,7}. KKKA virüsünün diğer önemli bir hedefi karaciğerdir. Virüsün, hepatik sinüzoidlerin fenestrelili olması ve bazal membranın olmaması nedeniyle hepatositlerin ve endotel hücrelerinin bazolateral plazma membranlarına ulaşması kolaydır⁸. Plazma koagülasyon faktörlerinin seviyesindeki azalmanın ana nedenleri, DİK nedeniyle artan tüketim veya karaciğer fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak faktör

sentezinin bozulmasıdır⁷. Karaciğer ve koagülasyon yollarındaki fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), fibrinojen gibi biyogöstergeler ve PLT sayısı hastalık ağırlığının göstergesi olarak kullanılmıştır^{4,9-11}. Bu laboratuvar göstergelerinin yanı sıra kanama da hastalık şiddetinin göstergesi olarak risk faktörleri arasında yer almıştır^{9,11}. KKKA fatalite riskini belirlemek için skorlama modelleri geliştirilmiştir^{9,11,12}. Ancak kanama öngörüsü için oluşturulan bir skorlama bulunmamaktadır. Kanama riskini tahmin etmek, tedavi planının erken yapılması ile tedavi başarısını artıracaktır. Bu çalışmada, klinik ve laboratuvar bulgular ile KKKA hastalarında kanama durumunu öngörebilmek için bir risk skoru oluşturmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2020/14-162 ve Tarih: 20.07.2020).

Bu metodolojik çalışma, Türkiye'nin doğusunda bir il olan Erzurum'da büyük bir merkezde yürütüldü. Çalışmaya 2014 Nisan-2019 Ekim ayları arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde, KKKA hastalığı tanısı koyulan ve hastanede takibi yapılan toplam 450 hasta dahil edildi.

Referans laboratuvar tarafından revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile serum örneklerinde KKKA virüsü tespit edilen ve/veya KKKA IgM pozitif olarak sonuçlanan hastalar kesin tanı KKKA olarak kabul edildi¹³. Ağız içi, dış eti, burun, gastrointestinal sistem (GİS), üriner sistem, vajinal sistem, solunum sistemi ve kas içi bölgelerinden herhangi birinde kanama varlığında, hasta kanama grubunda değerlendirildi. Kanama olmayanlar ise ikinci grubu oluşturdu.

Hastane izlemi sırasında, kanama olan grupta kanamadan önce ve kanama olmayanlarda ise bütün izlem sürecinde en yüksek ALT (U/L), AST (U/L), LDH (U/L), kreatin kinaz (KK; U/L) ve aPTT (sn) değerleri ve en düşük PLT sayısı, lökosit sayısı ve fibrinojen değerleri elektronik bilgi sisteminden kaydedildi. Hastaların şikayetleri, vital bulguları, özgeçmişleri, tedavileri ve epidemiyolojik öykü dosyaları geriye dönük olarak incelenerek elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların, rastgele seçilen yaklaşık %80 (n= 350)'inden elde edilen veriler, lojistik regresyon modeli oluşturmak için çalışma veri seti olarak kullanıldı. Kalan hastaların yaklaşık %20 (n= 100)'sinden elde edilen veriler ise oluşturulan modelin etkisini değerlendirmek için kullanıldı. Kantitatif değişkenler için normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher's exact testi uygulandı. Kanama olan ve olmayan gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılması uygunluğu-na bağlı olarak bağımsız gruplarda t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Risk faktörleri ve kanama arasındaki ilişkiyi test etmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Değişkenlerin kestirim yeteneğini göstermek

için alıcı işlem karakteristiği "Receiver operating characteristic (ROC)" eğrisi oluşturuldu. Optimal kesme değerini belirlemek için Youden indeksi kullanıldı. Risk faktörlerin tanı gücünü belirlemek için ROC analizi ile eğri altındaki alan (EEA) hesaplandı. Buradan elde edilen kesme değerine göre, sürekli değişkenler kategorik veri haline dönüştürülerek kanama durumunun değerlendirilebilmesi için lojistik regresyon analizlerine dahil edildi. Kanaması olan ve olmayan hastalar arasında tek değişkenli regresyon modelinde anlamlı fark bulunan değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi (backward: LR modeli). Değişkenler için belirlenen risk skoru puanı, modele dahil edilen ve anlamlı olduğu tespit edilen değişkenlerin β katsayılarınının 10 ile çarpılması ve değerlerin yakın tam sayıya yuvarlanmasıyla elde edildi¹⁴. Toplam risk skoru, bireysel risk faktörlerinin toplamı olarak hesaplandı. Risk skorundan alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 63 olarak belirlendi. Oluşturulan model, doğrulama veri setinde Hosmer-Lemeshow testi ve ROC eğrisi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 47.83 ± 17.46 ve ortancası 48 (en düşük-en yüksek; 16-90) olup 209 (%59.7)'u erkek olarak saptanmıştır. Hastaların 93 (%26.6)'ünde en az bir bölgede kanama gözlenmiştir. Çalışma popülasyonunun özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre; kanama olanlarda, kanama olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0.004$). Kanama olan grupta taşikardi, hipotansiyon ve somnolans varlığı istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p<0.05$). Kanaması olanlarda kanamadan önce değerlendirilen AST, ALT, LDH, KK, aPTT değerleri, kanaması olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek; lökosit sayısı, PLT sayısı ve fibrinojen istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Kanaması olanlarda kardiyovasküler hastalık varlığı ve antiagregan kullanımı, kanaması olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Kanama bölgelerine göre 170 kanama tespit edilmiştir. Kanama, en çok burun kanaması ($n=46$) şeklinde gerçekleşmiştir. Kanaması olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla destek tedavisi (taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu) uygulandığı saptanmıştır ($p<0.05$). Hastaların beşinde (%1.4) ölüm gerçekleşmiştir. Ölen hastaların hepsinde kanama gözlenmiştir. Peteşi, ekimoz ve diş eti-ağız içi kanaması tamamında, hemoptizi dördünde (%80.0), GİS kanaması dördünde (%80.0), burun kanaması üçünde (%60.0) hematüri ikisinde (%40.0) ve vajinal kanama birinde (%20.0) tespit edilmiştir.

Hastaların takibi sırasında, hastane başvurusuna kadar geçen süre ile bazı laboratuvar belirteçlerinin kanamadan önceki en yüksek ve en düşük değerlerinin kanama için belirlenen kesme değerleri ile tanı gücünün dağılımı Tablo II'de sunulmuştur. Platelet sayısının belirlenen kesme değerine göre ($38385 \cdot 10^6/L$) kanamayı tahmin etme gücü en yüksek bulunmuştur. Belirlenen kesme değerlerine göre KK değerinin duyarlılığı ve aPTT değerinin ise özgüllüğü en yüksekti.

KKKA hastalarında kanama ile risk faktörleri arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo III'te gösterilmiştir. Tek değişkenli analiz, ilk olarak bireysel değişkenlerin riskini analiz etmek

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Özellikleri

	Toplam (n= 350)	Kanama var (n= 93)	Kanama yok (n= 257)	p*
Demografik özellikler				
Yaş (yıl)	48 (16-90)	44 (16-90)	48 (16-90)	0.557
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	48 (51.6)	48 (51.6)	161 (62.6)	0.063
Kadın	45 (48.4)	45 (48.4)	96 (37.4)	
Hastane başvurusuna kadar geçen süre (gün)	4 (0-11)	5 (0-8)	4 (0-11)	0.004
Klinik özellikler				
Ateş yüksekliği, n (%)	312 (89.1)	85 (91.4)	227 (88.3)	0.415
Baş ağrısı, n (%)	292 (83.4)	79 (84.9)	213 (82.9)	0.646
Miyalji, n (%)	301 (86.0)	80 (86.0)	221 (86.0)	0.994
Halsizlik, n (%)	324 (92.6)	83 (89.2)	241 (93.8)	0.154
Bulantı-kusma, n (%)	206 (58.9)	62 (66.7)	144 (56.0)	0.074
İshal, n (%)	101 (28.9)	33 (35.5)	68 (26.5)	0.100
Karın ağrısı, n (%)	86 (24.6)	28 (30.1)	58 (22.6)	0.148
Vital bulgular				
Ateş (>38°C), n (%)	329 (94.0)	91 (97.8)	238 (92.6)	0.068
Somnolans, n (%)	18 (5.1)	9 (9.7)	9 (3.5)	0.021
Hipotansiyon (<90/60 mmHg), n (%)	26 (7.4)	13 (14.0)	13 (5.1)	0.005
Taşikardi (100 atım/dk), n (%)	19 (5.4)	11 (11.8)	8 (3.1)	0.001
Epidemiyolojik öykü				
Kene teması, n (%)	218 (62.3)	57 (60.4)	161 (62.6)	0.817
Kırsal bölgede yaşamak, n (%)	316 (90.3)	88 (94.6)	228 (88.7)	0.099
Hayvanlarla yakın temas, n (%)	285 (81.4)	75 (80.6)	210 (81.7)	0.821
Son iki haftada benzer bulgulara sahip hasta ile yakın temas, n (%)	17 (4.9)	5 (5.5)	12 (4.7)	0.786

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Özellikleri (devamı)

	Toplam (n= 350)	Kanama var (n= 93)	Kanama yok (n= 257)	p*
Laboratuvar bulguları				
AST (U/L)	362 (22-18510)	363 (38-18510)	130 (22-1895)	<0.001
ALT (U/L)	196 (16-4878)	204 (16-4878)	104 (18-1025)	<0.001
LDH (U/L)	800 (179-22940)	828 (256-22940)	448 (179-2442)	<0.001
KK (U/L)	645 (33-4803)	527 (55-4803)	275 (33-4267)	<0.001
BK (106/L)	1982 (521-7393)	1500 (521-4200)	2.000 (540-7393)	<0.001
PLT (106/L)	60634 (5400-152000)	28000 (5400-85000)	71000 (9500-152000)	<0.001
aPTT (sn)	36.8 (23.6-77.9)	41 (24-77.9)	33.9 (23.663.7)	<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	243 (62-551)	199 (64-475)	255 (62-551)	<0.001
Komorbite durumlar				
Hipertansiyon, n (%)	83 (23.7)	23 (24.7)	60 (23.3)	0.788
Diyabetes mellitus, n (%)	14 (4.0)	5 (5.4)	9 (3.5)	0.429
KOAH, n (%)	19 (5.4)	5 (5.4)	14 (5.4)	1.000
KVH, n (%)	18 (5.1)	9 (9.7)	9 (3.5)	0.021
Peptik ülser/gastrit, n (%)	38 (10.9)	10 (10.8)	28 (10.9)	0.970
Obezite, n (%)	5 (1.4)	3 (3.2)	2 (0.8)	0.119
Tiroid Hastalıkları, n (%)	14 (4.0)	6 (6.5)	8 (3.1)	0.159
BPH, n (%)	12 (3.4)	2 (2.2)	10 (3.9)	0.429
KBH, n (%)	2 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.4)	0.461
Tedavi				
Üç ve daha fazla ilaç, n (%)	27 (7.7)	11 (11.8)	16 (6.2)	0.110
Antiagregan ilaç, n (%)	27 (7.7)	12 (12.9)	15 (5.8)	0.029
Ribavirin, n (%)	57 (16.3)	18 (19.4)	39 (15.2)	0.350
Trombosit süspansiyonu, n (%)	107 (30.6)	73 (78.5)	34 (13.2)	<0.001
Taze donmuş plazma, n (%)	95 (27.1)	47 (49.5)	48 (18.7)	<0.001
Mortalite, n (%)	5 (1.4)	5 (5.4)	-	0.001

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KBH: Kronik böbrek hastalığı, BPH: Benign prostat hipertrofisi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, KK: Kreatin kinaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PLT: Platelet, BK: Beyaz küre.
*Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri uygulanmıştır.

Tablo II. Kanama Gelişmesi için Bazı Risk Faktörlerinin Tahmin Gücü

	Kesme değeri	EAA* (%95 Güven aralığı)	Duyarlılık	Özgülük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	p
Hastane başvurusuna kadar geçen süre (gün)	4.5	0.601 (0.532-0.670)	%58.0	%61.4	%60.1	%59.4	0.004
AST (U/L)	228	0.759 (0.700-0.818)	%68.8	%75.0	%73.1	%70.1	<0.001
ALT (U/L)	143.5	0.697 (0.633-0.761)	%66.6	%65.3	%67.7	%66.8	<0.001
LDH (U/L)	641	0.789 (0.735-0.843)	%67.7	%76.6	%60.5	%63.0	<0.001
KK (U/L)	227	0.670 (0.609-0.732)	%84.9	%44.3	%60.3	%74.5	<0.001
BK (106/L)	1.810	0.670 (0.603-0.737)	%61.1	%72.0	%68.1	%64.7	<0.001
PLT (106/L)	38.385	0.844 (0.802-0.887)	%80.5	%73.1	%74.5	%78.8	<0.001
aPTT (sn)	38.5	0.733 (0.669-0.796)	%62.3	%78.2	%73.8	%66.4	<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	227	0.710 (0.648-0.771)	%64.2	%69.9	%67.7	%65.0	<0.001

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, KK: Kreatin kinaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PLT: Platelet, BK: Beyaz küre.
*EAA: Eğri altı alan.

Tablo III. Kanama Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

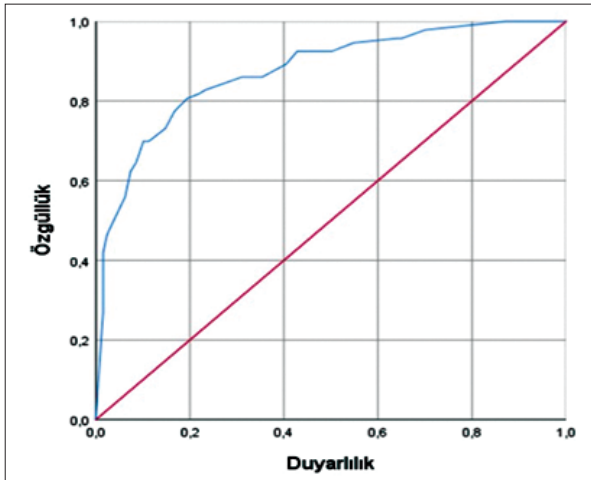
Değişkenler	Tek değişkenli TRR (%95 GA)	p	Çok değişkenli TRR (%95 GA)	p	β katsayısı	Risk puanı
Hastaneye başvuru arasında geçen süre >4 gün	2.210 (1.364-3.580)	0.001	2.565 (1.355-4.855)	0.004	0.942	9
Somnolans	2.952 (1.134-7.684)	0.027	-	-	-	-
Hipotansiyon	3.05 (1.358-6.850)	0.007	-	-	-	-
Taşikardi	4.175 (1.624-10.735)	0.003	-	-	-	-
Kardiyovasküler hastalık	2.952 (1.134-7.684)	0.027	-	-	-	-
Antiagregan ilaç kullanımı	2.390 (1.074-5.318)	0.033	-	-	-	-
AST> 228 (U/L)	6.655 (3.949-11.216)	<0.001	2.250 (1.042-4.85)	0.039	0.811	8
ALT> 143.5 (U/L)	3.775 (2.285-6.236)	<0.001	-	-	-	-
LDH> 641 (U/L)	6.895 (4.091-11.622)	<0.001	-	-	-	-
KK< 227 (U/L)	4.449 (2.422-8.357)	<0.001	2.404 (1.127-5.128)	0.023	0.877	9
BK< 1810 (10 ⁶ /L)	4.046 (2.411-6.789)	<0.001	2.185 (1.123-4.254)	0.021	0.782	8
PLT< 38385 (10 ⁶ /L)	11.261 (6.479-19.572)	<0.001	5.952 (3.118-11.364)	<0.001	1.784	18
aPTT> 38.5 (sn)	5.948 (3.559-9.940)	<0.001	-	-	-	-
Fibrinojen< 227 (mg/dl)	4.163 (2.497-6.942)	<0.001	2.991 (1.570-5.698)	0.001	1.096	11

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PLT: Platelet, BK: Beyaz küre, GA: Güven aralığı, TRR: Tahmini rölatif risk.

için kullanılmıştır. Burada tespit edilen değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Bu analizde hastane başvurusuna kadar geçen süre, AST, KK, BK, PLT sayısı ve fibrinojen değerleri anlamlı sonuçlanmış ve risk skoru modeli oluşturulmuştur. Hastane başvurusuna kadar geçen süre >4 gün olmasına 9 puan; AST> 228 (U/L) olmasına 8 puan; KK> 227 (U/L) olmasına 9 puan; BK< 1810 (10^6 /L) olmasına 8 puan; PLT< 38385 (10^6 /L) olmasına 18 puan ve fibrinojen< 227 (mg/dl) olmasına 11 puan verilmiştir. Toplam risk skoru, risk faktörlerinin skorlarının toplamı olarak hesaplanmıştır. Kanamayı tahmin etmek için toplam risk puanının ROC eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışma kohortunda, kanama risk skorunun optimal kesme değeri>34.5 puan, duyarlılığı %80.6 ve özgüllüğü %80.5 idi. Hosmer-Lemeshow testi için p değeri 0.800; ki-kare değeri 3.821; -2 Log olasılık oranı 259.378; Cox-Snell R kare değeri 0.341; Nagelkerke R kare değeri 0.497 olarak sonuçlanmıştır. ROC eğrisine dayalı kanama puanının EAA'sı 0.875 [%95 güven aralığı (GA)= 0.832-0.917] olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, hastaların geri kalan yaklaşık %20'sinden elde edilen veriler doğrulama veri seti olarak kullanılmıştır. Kanama risk skoru modelinin kesme notasının kanama varlığına göre değerlendirilmesi Tablo IV'te sunulmuştur. Toplamda 100 hastanın 33'ünde kanama saptanmıştır. Modelin duyarlılığı %84.8; özgüllüğü %85.1; pozitif prediktif değeri %85.0; negatif prediktif değeri %84.8 bulunmuştur. Test örneği modelinin EAA değeri 0.850 (%95 GA= 0.763-0.936) olarak tespit edilmiştir. Hosmer-Lemeshow testi için p değeri 0.968; ki-kare değeri 2.359; -2 Log olasılık oranı 61.190; Cox-Snell R kare değeri 0.481; Nagelkerke R kare değeri 0.670 olarak sonuçlanmıştır.

Kanamaya risk skoru modelinin geliştirildiği grup ile modelin etkisinin değerlendirildiği doğrulama grubu arasında demografik özellikler, klinik özellikler, vital bulgular, laboratuvar



Şekil 1. Kanamayı tahmin etmek için risk skorunun ROC eğrisi [EAA= 0.875 (%95 GA= 0.832-0.917) optimal kesme noktası=>34.5; duyarlılık= %80.6; özgüllük= %80.5].

Tablo IV. Kanama Risk Skoru Modelinin Değerlendirilmesi

	Kanama yok	Kanama var	Doğruluk yüzdesi (%)
Skor < 34.5	63	4	94.0
Skor ≥ 34.5	8	25	75.8
Genel yüzde			88.0

bulguları, epidemiyolojik öykü, komorbid hastalıklar ve kanama durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo V).

TARTIŞMA

KKKA virüsü endotel hasarı, DİK, trombositopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve azalmış koagülasyon faktörleri ile kanamaya neden olmaktadır. Viral hemorajik ateşlerde neredeyse her zaman trombosit üretiminin azalması veya trombosit tüketiminin artması ile trombositopeni görülmektedir^{7,9,11}. KKKA'da trombositopeni, fatalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiş ve bir çalışmada trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ altında olmasının fatalite riskini 9.67 kat artırdığı bulunmuştur^{9,11}. KKKA'da şiddetli enfeksiyon seyrinde ve mortalite ile seyreden olgularda kanama daha sık gözlenmiştir^{9,11,15}. Çalışmamızda kanama öncesi trombosit değeri, kanaması olan grupta daha düşük bulunmuş ve ölen beş hastanın tamamında birden fazla bölgede kanama gözlenmiştir. Trombosit değerinin belirlenen kesme noktasının altında olması, kanama risk skoruna 18 puan katkı sağlamış ve kanamayı, öngörü gücü diğer göstergelere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, trombositin primer koagülasyon basamağında yer alması ve aynı zamanda hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kanayan hastalarda daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Hemofagositik sendrom, monositlerin ve makrofajların hiperaktivasyonu ile ilişkili sitopeniye neden olan ve KKKA hastalarının yaklaşık yarısında, şiddetli kanaması olanlarda görülen ciddi bir tablodur^{16,17}. Kanama risk skorunda yer alan sitopeniye hemofagositozun da katkı sağladığı düşünülmüştür. Çalışmamızda kanaması olan hastalarda lökosit sayısının $1810 \times 10^6/L$ 'den düşük olması risk skorunda sekiz puan almıştır.

KKKA; karaciğer Kupffer hücrelerinin, hepatik endotel hücrelerinin ve hepatositlerin etkilendiği masif karaciğer nekrozu ve yetmezliğini içeren şiddetli hastalığa neden olabilir^{18,19}. KKKA seyrini öngörebilmek için karaciğer hasarının derecesini gösteren bazı biyobelirteçler kullanılmıştır^{4,9,20}. Daha önceki çalışmalarda AST, ALT, LDH, aPTT yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü fatalite göstergesi olarak bildirilmiştir^{9,11,21,22}. Bununla birlikte KKKA'da kanama olanları, olmayanlardan ayırt etmede AST'nin tanı değeri en yüksek olmak üzere LDH, aPTT ve ferritinin tanı değerleri de yüksek bulunmuştur¹⁰. Çalışmamızda da AST yüksekliği, karaciğer fonksiyon göstergeleri içerisinde sekiz puan almıştır. Hepatosit; fibrinojen (faktör I), trombin (faktör II) ve faktör V, VII, IX, X ve XI dahil olmak üzere neredeyse tüm pıhtılaşma faktörlerinin üretim bölgesidir. Karaciğer hastalığında hem sentez hem de bazı pıhtılaşma faktörlerinin translyasyon sonrası modifikasyonu, sırasıyla

Tablo V. Çalışma ve Doğrulama Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 350)	Doğrulama grubu (n= 100)	p
Demografik özellikler			
Yaş (yıl)	48 (18-90)	49.5 (18-81)	0.330
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	204 (58.3)	60 (60.0)	0.425
Kadın	146 (41.7)	40 (40.0)	
Hastane başvurusuna kadar geçen süre (gün)	4 (1-11)	4 (1-10)	0.814
Klinik özellikler			
Ateş yüksekliği, n (%)	312 (89.1)	90 (90.0)	0.807
Baş ağrısı, n (%)	292 (83.4)	83 (83.0)	0.919
Myalji, n (%)	301 (86.0)	87 (87.0)	0.798
Halsizlik, n (%)	324 (92.6)	95 (95.0)	0.398
Bulantı-kusma, n (%)	206 (58.9)	60 (60.0)	0.838
İshal, n (%)	101 (28.9)	34 (34.0)	0.322
Karın ağrısı, n (%)	86 (24.6)	25 (25.0)	0.930
Vital bulgular			
Ateş (>38°C), n (%)	329 (94.0)	97 (97.0)	0.239
Somnolans, n (%)	18 (5.1)	8 (8.0)	0.280
Hipotansiyon (<90/60 mmHg), n (%)	26 (7.4)	8 (8.0)	0.849
Taşikardi (100 atım/dk), n (%)	19 (5.4)	5 (5.0)	0.866
Epidemiyolojik öykü			
Kene teması, n (%)	218 (62.3)	56 (56.0)	0.256
Kırsal bölgede yaşamak, n (%)	316 (90.3)	90 (90.0)	0.932
Hayvanlarla yakın temas, n (%)	285 (81.4)	83 (83.0)	0.720
Son iki haftada benzer bulgulara sahip hasta ile yakın temas, n (%)	16 (4.6)	7 (7.0)	0.331
Laboratuvar bulguları			
AST (U/L)	157.5 (22-18510)	166.5 (25-2927)	0.691
ALT (U/L)	117 (16-4878)	124 (18-1383)	0.799
LDH (U/L)	518.5 (179-22940)	490.5 (190-7600)	0.594
KK (U/L)	318 (33-4803)	372.5 (49-4038)	0.545
BK (10 ⁶ /L)	1861 (521-7393)	1777 (490-4180)	0.495
PLT (10 ⁶ /L)	55000 (5400-152000)	50500 (8000-141000)	0.999
aPTT (sn)	34.8 (23.6-77.86)	34.35 (23.9-75)	0.875
Fibrinojen (mg/dl)	236 (62-551)	246.5 (22.4-502)	0.495

Tablo V. Çalışma ve Doğrulama Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması (devamı)

	Çalışma grubu (n= 350)	Doğrulama grubu (n= 100)	p
Komorbit durumlar			
Hipertansiyon, n (%)	83 (23.7)	30 (30.0)	0.201
Diyabetes mellitus, n (%)	14 (4.0)	5 (5.0)	0.661
KOAH, n (%)	19 (5.4)	6 (6.0)	0.826
KVH, n (%)	18 (5.1)	5 (5.0)	0.954
Peptik ülser/gastrit	38 (10.9)	8 (8.0)	0.406
Obezite, n (%)	5 (1.4)	1 (1.0)	0.742
Tiroid Hastalıkları, n (%)	14 (4.0)	5 (5.0)	0.661
BPH, n (%)	12 (3.4)	5 (5.0)	0.467
KBH, n (%)	3 (0.6)	1 (1.0)	0.642
Tedavi			
Üç ve daha fazla ilaç kullanımı, n (%)	27 (7.7)	10 (10.0)	0.463
Antiagregan ilaç kullanımı, n (%)	27 (7.7)	7 (7.0)	0.812
Ribavirin, n (%)	57 (16.3)	14 (14.0)	0.58
Trombosit süspansiyonu , n (%)	107 (30.6)	37 (37.0)	0.224
Taze donmuş plazma , n (%)	95 (27.1)	23 (23.0)	0.406
Mortalite durumu, n (%)	5 (1.4)	2 (2.0)	0.684
Kanamalar			
Kanama varlığı, n (%)	93 (26.6)	33 (33.0)	0.207
Hemoptizi varlığı, n (%)	5 (1.4)	2 (2.0)	0.684
Kas içi varlığı, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)	0.593
Peteşi varlığı, n (%)	20 (5.7)	4 (4.0)	0.501
Ekimoz varlığı, n (%)	16 (4.6)	7 (7.0)	0.331
Hematüri varlığı, n (%)	14 (4.0)	7 (7.0)	0.21
Burun varlığı, n (%)	46 (13.1)	15 (15.0)	0.632
Gastrointestinal sistem varlığı, n (%)	25 (7.1)	8 (8.0)	0.772
Vajinal varlığı, n (%)	15 (4.3)	4 (4.0)	0.9
Diş eti ve ağız içi varlığı, n (%)	28 (8.0)	10 (10.0)	0.526

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KBH: Kronik böbrek hastalığı, BPH: Benign prostat hipertrofisi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, KK: Kreatin kinaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PLT: Platelet, BK: Beyaz küre.

*Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri uygulanmıştır.

pıhtılaşma faktörü miktarını ve fonksiyonunu etkileyebilir²³. Endotelin hasarlı bölgelerinde fibrinojen, trombin ile pıhtı oluşumu için fibrine dönüştürülür. Karaciğer hasarında fibrinojen seviyeleri düşük olabilir ve pıhtı oluşum potansiyelinde azalma ile sonuçlanabilir. Bu da kanama için bir risk oluşturmaktadır²⁴. Karaciğer hasarı ile plazma fibrinojen tüketimi arasında güçlü bir ilişki olduğu daha önce gösterilmiştir²⁵. Karaciğer hastalıklarında kanama riskini belirlemek için fibrinojen düzeyleri değerlendirilmektedir^{24,25}. Bizim sonuçlarımızda da düşük fibrinojen değerleri kanama risk skorunda yer almıştır.

Viral enfeksiyonlarda kas hasarı yaygın görülen ortak bir özelliktir^{4,26,27}. Ortaya çıkan kas hasarı miyalji ve artmış kas enzimleri ile karakterizedir²⁷. Bu durum iki mekanizmayla açıklanmıştır. Kas liflerinin, doğrudan virüs etkisiyle ve daha olası bir neden olarak virüs enfeksiyonlarında ortaya çıkan miyotoksik sitokinler aracılığıyla hasarlanmasıdır²⁷⁻²⁹. Artmış KK seviyesi en hassas ve güvenilir kas hasarı göstergesidir. KK artış oranı kas hasarının boyutu ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur^{26,28}. Bazı viral enfeksiyonlarda KK yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir²⁶. Benzer şekilde KKKA'da ölüm ile sonuçlanan hastalarda serum KK değeri daha yüksek tespit edilmiştir^{4,11}. Bunun yanında, kanama da KK yüksekliği gibi hastalığın şiddetinin bir göstergesidir^{2,5}. Hastalık şiddeti için risk faktörü olan kanama ve yüksek KK değeri arasındaki pozitif yönlü bu ilişki, çalışmamızda da, kanama risk skorunda yüksek KK değerinin yer almasıyla karşılık bulmuştur.

Semptomların süresinin hastalık evresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir³⁰. Semptom başlangıcından sonra hastaneye başvurudaki gecikme mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Gecikmiş başvuruya bağlı olarak geç tanı alma ve geç tedavi, KKKA seyrinde olumsuz bir faktör olarak değerlendirilmektedir³¹. Hastaneye başvurudaki gecikmenin, aynı nedenlerle kanama için de bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle endemik bölgelerde yaşayan insanlara farkındalık ve eğitim sağlamak önemlidir.

Çalışmamızda en önemli kısıtlılık, verilerin geriye dönük olarak toplanmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise risk skorlamasının dış validasyonunun gerçekleştirilememiş olmasıdır. Ancak gerçekleştirilecek yeni çalışmalarda elde edilecek KKKA verileri ile dış validasyonunun da gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bunun dışında ribavirin tedavisinin genellikle daha şiddetli hastalıkta verilmiş olması nedeniyle kanama üzerine etkisinin değerlendirilmesi uygun bulunmamıştır.

Sonuç olarak, hemostazdan sorumlu ve KKKA'da sayı ve fonksiyon olarak etkilenen trombosit ve lökosit sayısı; virüsün hedefi olan karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılan AST ve fibrinojen değerleri; hastalık şiddetinin de göstergesi olan KK değerleri ve hastaneye başvurudaki gecikme, kanama için yüksek tanı öngörüsü ile kullanılabilir. Bu risk skorunun kanama tahmininde tek başına kullanılan göstergelere göre tahmin gücü daha yüksektir. Oluşturulan skor ile günlük vize sırasında değerlendirme yapılarak, kanaması olabilecek hastaların erken tanınip, tıbbi kaynakların rasyonel olarak tahsis edilmesi ve tedavi planının zamanında yapılmasının sağlanabileceği ve böylece tedavi başarısının artırılacağı düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2020/14-162 ve Tarih: 20.07.2020).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AM, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, et al. Changes to taxonomy and the international code of virus classification and nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol* 2017; 162(8): 2505-38.
2. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203-14.
3. Güneş T. Kırım-Kongo hemorajik ateşi. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40:279-87.
4. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54(4): 385-9.
5. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64(3): 145-60.
6. Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever—a vascular disease? *Thromb Haemost* 2003; 89(06): 967-72.
7. Chen J, Cosgriff T. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(5): 461-83.
8. Connolly-Andersen A-M. Endothelial cells, pp:17-18. In: Pathogenesis of an emerging pathogen-Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. Tumor and Biology. 2010. Repro Print AB, Stockholm.
9. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(6): 551-4.
10. Büyüktuna SA, Doğan HO, Unlusavuran M, Bakir M. An evaluation of the different biomarkers to discriminate bleeding in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Ticks Tick Borne Dis* 2019; 10(5): 997-1002.
11. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008; 12(4): 374-9.
12. Dokuzoğuz 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* 2013; 57(9): 1270-4.
13. Uyar Y, Çarhan A, Albayrak N, Altaş AB. 2008 yılı Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının laboratuvar tanısında PCR ve ELİSA-IgM sonuçlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(1): 57-64.
14. Liang M, He M, Tang J, He X, Liu Z, Feng S, et al. Novel risk scoring system for predicting acute respiratory distress syndrome among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 1-10.
15. Hatipoglu CA, Bulut C, Yetkin MA, Ertem GT, Erdinc FS, Kilic EK, et al. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scandinavian J Infect Dis* 2010; 42(6-7): 516-21.
16. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 2008; 83(1): 73-6.
17. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, Basaran S, Yenerel M, Yavuz S, et al. Haemophagocytosis in a patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbio* 2007; 56(8): 1126-8.
18. Rodrigues R, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Peyrefitte CN. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One* 2012; 7(1): e29712.
19. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh W-J, Smith JF. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(8): 839.
20. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Şener K, et al. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7): e96-e100.
21. Swanepoel R, Gill D, Shepherd A, Leman P, Mynhardt J, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl4): S794-S800.

22. Ozturk B, Tutuncu E, Kuscü F, Gurbuz Y, Sencan I, Tuzun H. Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: new suggestions. *Int J Infect Dis* 2012; 16(2): e89-e93.
23. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol* 2013; 50(3): 216-21.
24. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 21-31.
25. Kopec AK, Luyendyk JP (eds). Role of fibrin (ogen) in progression of liver disease: guilt by association? *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(04): 397-407.
26. Borgatta B, Pérez M, Vidaur L, Lorente L, Socías L, Pozo JC, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection. *Intensive Care Med* 2012; 38(7): 1152-61.
27. Greco TP, Askenase PW, Kashgarian M. Postviral myositis: myxovirus-like structures in affected muscle. *Ann Intern Med* 1977; 86(2): 193-4.
28. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(6): 377-85.
29. 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(7): 941-4.
30. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Öngürü P, Bayazit N, Eren SS, et al. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect* 2011; 15(1): e44-e7.
31. Kazancıoğlu S, Akinci E, Baştuğ A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, et al. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? *Turk J Med Sci* 2016; 46(2): 328-34.