



Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Hastalarda Trombosit Aktivite Belirteçlerinin Etkisi

Effect of Platelet Activity Markers on Patients Admitted to Children's Intensive Care Unit due to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Resul Yılmaz¹, Erhan Karaaslan², Süleyman Ekrem Albayrak³, Ali Gül², Tuba Kasap²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

²Gaziosmanpaşa University School of Medicine Department of Pediatrics, Tokat, Turkey

³Simav State Hospital, Clinic of Pediatrics, Kütahya, Turkey

ÖZ

Amaç: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), hemorajik belirtilerle hayatı tehdit eden viral bir zoonotik hastalıktır. Bu çalışmanın amacı KKKA vakalarında hastalık şiddet skoruna trombosit sayısı (PLT) ve ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume=MPV), ortalama trombosit kitlesi (mean platelet mass=MPM) gibi trombosit hacmi ve kitlesi ilgili indekslerin etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Aralık 2013 - 15 Ağustos 2016 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen 22 KKKA hastasından elde edilen veriler retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, biyokimyasal ve mikrobiyolojik veriler, trombosit sayısı ve MPV, MPM, hemorajik belirtiler ve mortalite durumu kaydedildi.

Bulgular: Hastalık semptom skorlama indeksi gruplamasına göre Ağır CCHF'li hastalarda Hafif KKKA'lı gruba kıyasla istatistiksel olarak MPV'de artma ve PLT'DE anlamlı bir azalma, anlamlı derecede daha yüksek aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gözlemlendi. MPM açısından hafif ve ağır KKKA grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tartışma: KKKA'daki trombosit fonksiyonlarını çocuk yoğun bakım ünitesinde yatırılan hastalarda değerlendiren ilk çalışmadır. Trombosit fonksiyonları, PLT kadar hastaların semptom skorlama indeksine göre sınıflamada katkıda bulunabilir. Bu çalışma, başvurudaki MPV değerlerinin hastalık ciddiyetini öngörmede yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, çocuk yoğun bakım, ortalama trombosit hacmi, hastalık şiddet skorlaması

ABSTRACT

Objective: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a life-threatening viral zoonotic disease with hemorrhagic symptoms. The aim of this study was to evaluate the effect of platelet volume and mass related indexes such as platelet count (PLT) and mean platelet volume (MPV) and mean platelet mass (MPM) on disease severity score in CCHF cases.

Material and Method: Data from 22 patients admitted to the pediatric intensive care unit between 1 December 2013 – 15 August 2016, were retrospectively examined. Age, gender, biochemical and microbiological data, platelet count, MPV and MPM, hemorrhagic symptoms and mortality status were recorded.

Results: statistically, an increase in MPV and a significant decrease in PLT and a significantly higher activated partial thromboplastin time (aPTT) were observed in patients with severe CCHF compared to the group with mild CCHF according to the disease symptom scoring index grouping. No significant difference was found between mild and severe CCHF groups in terms of MPM.

Conclusion: This is the first study to evaluate platelet functions in CCHF in patients admitted to the pediatric intensive care unit. Platelet functions can contribute to classification according to the symptom scoring index of patients as well as PLT. This study suggests that MPV values in the admission may be useful in predicting disease severity.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fevers, pediatric intensive care, mean platelet volume, disease severity score

Corresponding Author: Resul Yılmaz

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

E-mail: drresul@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 17.06.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 12.07.2021



GİRİŞ

Dünya çapında 30'dan fazla ülkede, özellikle Doğu Avrupa, Orta Doğu, Afrika ve Güney Asya'da endemik olan Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), potansiyel olarak ölümcül bir viral enfeksiyondur (1) KKKA enfeksiyonların %88'inin subklinik olduğu tahmin edilmektedir, ve KKKA'a özgü olmayan farklı klinik belirti ve bulgular yelpazesi ile ortaya çıkabilir ve klinik seyir ve sonuç öngörülemezdir. (2). Ağır vakalarda, 3-5 gün içinde hemorajik bir durum gelişir ve peteşi, purpura, burun kanaması, hemoptizi, hematemez, melena ve hematuri gibi belirtiler 2-3 gün kadar kısa sürer (3, 4).

Birçok hastada KKKA kendini sınırlar, ancak ciddi hastalığa ilerleyebilecek hastaları tahmin etmek çoğunlukla mümkün olmayabilir (3). KKKA enfeksiyonuna özgü semptomlar bulunmadığından, tanı yalnızca klinik semptomlara dayandırılmaz. Bu nedenle, virüsün veya nükleik asidinin, antijenlerinin veya antikörlerinin saptanması dahil olmak üzere tanı için kapsamlı laboratuvar yöntemleri mevcuttur (3).

Mortalite oranları coğrafi bölge ve sağlık hizmeti sunum kalitesine göre %4 ile %20 arasında değişmekte olup, Türkiye'de ortalama %4.8 olarak bildirilmektedir (2). Ağır vakalarda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), şiddetli kanama, hipotansiyon ve şok nedeniyle çoklu organ yetmezliği sonucu ölüm meydana gelebilir (5-7). Şu anda, KKKA için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmış bir antiviral tedavi yoktur ve tedavinin temel dayanağı destekleyici önlemlerdir (4). Teyit edilen vakalar genellikle hastaneye yatırılır ve ağır vakalar, iyi donanımlı ve kan ürünlerine kolay erişimi olan yoğun bakım ünitelerinde yönetilmelidir (4, 8).

Trombositler hemostazda önemli rol oynamaktadır; ancak, önceki çalışmalar trombositlerin bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni oluşturduğunu da belgelemiştir. Buna göre trombositler, yabancı partikülleri içine alma, ayırt edici adezyon molekülleri verme, kemotaksiye girme, kompleman faktörlerini tetikleme ve mikroorganizmalarla etkileşim kurma gibi çeşitli mekanizmalarla bağışıklık sistemine katkıda bulunur. Trombosit fonksiyonları, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) (trombosit anizositozunun bir ölçüsüdür) ve trombositkrite (PCT) (trombosit açısından hematokrite eşdeğer) göre analiz edilebilir. (9) (Ahmet sami)Ortalama trombosit kütlesi (MPM)= MPV x PLT sayımı rutin tam kan sayımından elde edilen bilgilerden yapılabilir. Kan PLT boyutu, PLT işlevi ve aktivasyonu ile ilgilidir (10).

Trombositopeninin KKKA'nın kötü bir prognostik göstergesi olduğu bilinmektedir ve yeterli sayıda trombosit bulunmasına rağmen yine de hastalık ölümcül bir seyir izleyebilir. Bu konu, trombosit fonksiyonunun trombosit sayısı kadar önemli bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı KKKA vakalarında hastalık şiddet skorunun trombosit sayısı (PLT) ve MPV, MPM gibi trombosit hacmi ve kitlesi ilgili indekslerin etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Aralık 2013 - 15 Ağustos 2016 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine (ÇYBÜ) başvuran tüm KKKA'lı hastaların anonimleştirilmiş verileri kullanılarak geriye dönük, vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2003 yılında en az 2 yılda bir toplanan ve epidemiyolojiyi, önleyici tedbirlerin etkinliğini, mevcut projeleri, kene ısırıklarına yönelik yönetim yaklaşımını ve KKKA vaka yönetimini gözden geçiren bir Ulusal KKKA Danışma Kurulu oluşturmuştur. 2012 yılında "Kene ısırması olan hastaya yaklaşımlar" ve "KKKA vaka yönetimi" algoritmaları hazırlanmış, güncellenmiş ve sağlık çalışanlarının hizmetine sunulmuştur. Sonuç olarak, tüm şüpheli ve doğrulanmış vakalar için yaklaşım Türkiye'de standardize edilmiştir (4). Üçüncü basamak sağlık merkezlerine sevk için en yaygın ve önemli kriter trombosit sayısının <50.000/mm³ olması veya uzamış aktif parsiyel tromboplastin zamanıdır (aPTT). Hastaneye yatış kriterleri daha önce yayınlanmış bir çalışmada tanımlanmıştır (4). Başvuru gününde KKKA tanısı ve teyidi için kan örneği alınıp ve Ankara, Türkiye'deki ulusal referans laboratuvarı olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne gönderilen tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Kan veya dokuda KKKA virüsü için pozitif immüno globulin M (IgM) ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonuçları olan hastalar doğrulanmış vakalar olarak tanımlandı.

Bu çalışmada tarafımızca hazırlanan, 2020 yılında yayınlanan "Analysis of Pediatric Intensive Care Unit Admissions for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey" başlıklı makalede sunulan demografik ve klinik veriler kullanılmıştır.(11)

KKKA şiddetini belirlemek için hastalık şiddeti skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlar, klinik olarak anlamlı mortalite ile ilgili parametreler kullanılarak oluşturulmuştur. Dokuzoğuz ve ark. semptom ciddiyet skorlama indeksi (Severity Scoring index=SSI) geliştirmiştir (12). Bu skorlama sistemi, rutin hematolojik ve koagülasyon testlerinden olan trombosit sayısı testi (PLT), fibrinojen, aPPT dahil olmak üzere önceden tanımlanmış laboratuvar değerlerine ek olarak klinik bulgulardan kanama ve somnolans dahil edilerek mortalite tahmin edicilerine dayanmaktadır (12). Ayrıca bu testlerin hemen hemen tüm sağlık merkezlerinde bulunması SSI sisteminin uygulanabilirliğini artırmaktadır. Böylece sahada çalışan klinisyenlerin KKKA enfeksiyonunun erken döneminde hastalığın seyrini tahmin etmelerine ve hastanın yoğun bakım için üçüncü basamak bir hastaneye sevk konusunda etkin bir karar vermelerine yardımcı olabilir.

Merkezimizde ÇYBÜ'ne başvuran KKKA'lı tüm hastalara rutin olarak genel destek tedavileri olarak sıvı tedavisi (kristaloid sıvılar) ve ateş ve ağrı kontrolü için parasetamol uygulandı. Semptomları olan ve hemorajik

hastalar kesin KKKA olarak değerlendirildi ve mevcut kan ve kan ürünü transfüzyon endikasyonlarına göre eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma (TDP) ve/veya trombosit süspansiyonu (PS) ile replasmanları sağlandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şu anda KKKA için potansiyel bir terapötik ilaç olarak ribavirin önermektedir; bu nedenle oral ribavirin, semptomların başlamasından itibaren ortalama 5.9 ± 1.9 (range, 3-9) gün içinde WHO tarafından önerilen dozda (ilk yükleme dozu olarak 30 mg/kg, ardından 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg, daha sonra 6 gün boyunca her 8 saatte bir 7.5 mg/kg) uygulandı (13).

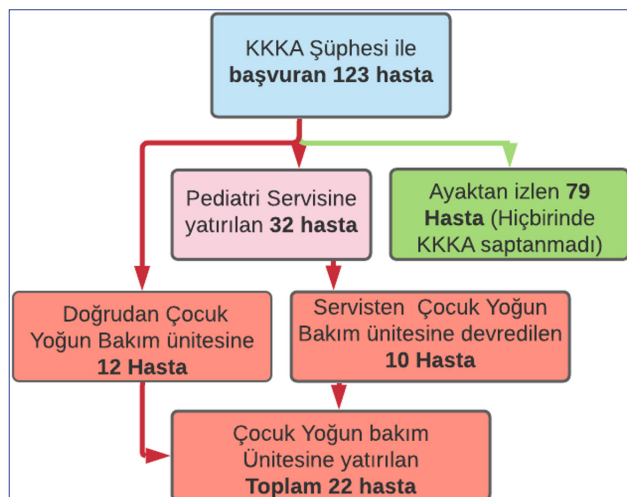
Tüm hastalar noninvaziv olarak izlendi (invaziv olmayan kan basıncı, elektrokardiyogram, nabız oksimetresi ve idrar çıkışı). Hemoglobin, hematokrit, trombosit sayıları ve serum elektrolitleri tüm hastalarda günde bir kez ve gerektiğinde daha sık ölçülmüştür. Kanama belirtileri kaybolduktan sonra trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde stabil hale geldi ve ateş ve diğer semptomlar tekrarlamadı. Buna göre hastalar daha sonra genel pediatri servislerine nakledildi ve sonunda taburcu edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows 11.0 için SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Parametrelerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans olarak gösterilmiş ve ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney's U testi veya bağımsız t testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi Pearson's veya Spearman's korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. p değerleri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KKKA şüphesi ile başvuran hastaların dâhil edilme yöntemi **Şekil 1**'de sunulmuştur.



Şekil 1. Araştırmaya Hasta Dâhil Edilmesinin Akış Şeması

Hangi KKKA hastalarının ÇYBÜ'ne alınacağı konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, durumu klinik olarak kötü, aktif kanaması olan hastalar veya TDP ve PS infüzyonu gerektiren çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. ÇYBÜ'ndeki 22 hastanın tümü, seroloji ve/veya PCR ile KKKA için test edildi. Hastaların %68,2'sinin (n=15) KKKA IgM pozitif olduğu ve %77,3'ünün (n=17) pozitif PCR bulgularına sahip olduğu bulundu. Erkeklerin sayısı (n=15, %68,2) kadınlarınkinin (n=7, %32) neredeyse iki katıydı. Yaş aralığı 8-16 yıl olup, ortalama yaş 13.4 ± 2.2 idi.

ÇYBB'de kalış süresi 12 hasta için 3-9 gün ve kalan 10 hasta için >10 gündü. Tüm hastalarda birincil yakınma olarak miyalji ile birlikte ateş vardı (Tablo 3). Ayrıca, sadece 1 hasta şiddetli kanama (melena ve burun kanaması) ile başvurdu ve agresif şekilde canlandırıldı. Hastaların yaklaşık %77'si başta döküntü ve burun kanaması olmak üzere hemorajik semptomlarla başvurdu. Hastaların %13.6'sında (her biri) hematüri, melena ve diş eti kanaması mevcuttu. Baş ağrısı (n=18, %81.8) başvuru sırasındaki yaygın semptomlardan biriydi ve trombosit düşüklüğü ve kanama belirtileri olan 3 hasta şiddetli baş ağrısından yakınıyordu; bununla birlikte, bilgisayarlı tomografide kafa içi kanamaya dair hiçbir kanıtı rastlanmamıştır. Hastalarımızda solunum yetmezliği ve mortalite görülmedi.

Çalışmamızda başvurudaki PLT değeri $29.000/\text{mm}^3$ kadar düşük iken takipte değerin $8.000/\text{mm}^3$ 'e düştüğü tespit edildi. Biyokimyasal test (ALT, AST, LDH, WBC, PLT, PT ve aPTT) dahil olmak üzere önceden tanımlanmış mortalite öngörücülerine göre hasta dosyaları yeniden değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler incelendiğinde ortalama olarak yatışının 3. gününde uç değerlere ulaştığı tespit edildi.

KKKA Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri:

KKKA hastalık şiddetine göre 15 (%68,2) hasta Ağır KKKA grubundaydı. Cinsiyet, yaş, ilk şikayetler (ateş, karın ağrısı, diyare, hastanede yatış süresi, ribavirin kullanımı) ağır ve hafif KKKA hastaları arasında benzerdi. Ağır grupta kanama ve somnolans Hafif KKKA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = < 0,001$). Hafif gruba kıyasla, ağır gruptaki hastalar önemli ölçüde daha yüksek LDH (U/L) ($361,14 \pm 101,2$) ile $533,87 \pm 198,81$ $p = 0,044$) ve daha uzun ortalama aPTT(sn) ($40,6 \pm 11,8$ vs. $36,04 \pm 5,44$, $p = 0,024$) gösterdi. Ağır ve Hafif KKKA gruplarının demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri **► Tablo 1**'te gösterilmiştir.

KKKA Gruplarının Trombosit Aktivitesi Belirteçleri

MPM ve PLT değerleri açısından ağır ve hafif KKKA grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, MPV değeri Ağır KKKA grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,03$, **► Tablo 2**).

**Tablo 1. SSI gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri**

Özellik	SSI skoru Hafif olan hastalar (n=7)	SSI skoru Ağır olan hastalar (n=15)	P value
Yaş (yıl)	13,86±1,95	13,2±2,43	NS
Cinsiyet (Erkek/fKız)	6/1	9/6	NS
Klinik Bulgular			
Ateş(>38°C)	7 (%100)	14 (%93,3)	NS
Diyare	8 (23%)	13 (13%)	NS
Kanama	7 (100%)	15(100%)	<0.001
• Epistaksis	• 0	• 4 (%26,7)	NS
• Hematüri	• 1 (%14,3)	• 2 (%13,3)	
• Melena	• 0	• 3 (%20)	
• Dişeti kanaması	• 1 (%14,3)	• 2 (%13,3)	
• Peteşi-Purpura	• 2 (%28,6)	• 2 (%13,3)	
• YOK	• 3 (%42,9)	• 2 (%13,3)	
Karın ağrısı	1 (%14,3)	5(%33,3)	NS
Miyalji/ Halsizlik	7 (%100)	14 (%93,3)	NS
Somnolans	0	6 (%40)	<0.001
Hastanede yatış süresi			
• 3-10 gün	• 3 (%42,9)	• 9 (%60)	NS
• >10 gün	• 4 (%57,1)	• 6 (%40)	
Ribavirin Kullanımı	5 (%71,4)	10 (%66,7)	NS
Laboratuvar Bulguları			
WBC (x 10 ⁹ cells/L)	2,34±1,18	2,23±0,91	NS
Hb (g/dL)	12,34±1,38	13,21±1,09	NS
PT (sn)	13,7±2	15,55±4,09	NS
aPTT (sn)	36,04±5,44	48,07±12,39	0.024
INR	1.2±0.24	1.38±0.42	NS
ALT (U/L)	48,43±43,67	66,43±60,33	NS
AST (U/L)	68,91±48,85	140,97±122,25	NS
LDH (U/L)	361,14±101,2	533,87±198,81	,044

Tablo 2. Hafif ve Ağır KKKA hasta gruplarının trombosit aktivite belirteçleri

	n(%)	MPV (fL)	MPM (pg)	Trombosit (x10 ⁹ cells/L)	
SSI	Hafif	7 (31.8)	7.72±1.47	8.12±3.94	105.6±47
	Ağır	15 (68.2)	10±1.42	7.01±3.66	69.5±34
p		0.03	0.54	0.045	

MPM: mean platelet mass, MPV: mean platelet volümü, SSI:severity scoring index
Not: Veriler ortalama (±standart sapma) olarak ifade edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamız, ağır KKKA grubunda hafif KKKA grubuna göre MPV düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını ve MPM değerinin değişmediğini göstermiştir. Literatürde daha önce de belirtildiği üzere düşük PLT düzeyi gibi bu veriler basit, ucuz ve KKKA'lı çocuklarda tanı anında hızlı bir prognostik belirteç olabilir.

KKKA enfeksiyonunun patogenezinin altında yatan spesifik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. (14) KKKA virüsünün en belirgin hedefleri mononükleer fagositler, hepatositler ve endotelial hücrelerdir. (15) Hemostazın, birincil hemostaz, ikincil hemostaz ve fibrinoliz olarak üç ana bileşeni vardır (16). Primer hemostaz, tam kan sayımı ile değerlendirilebilir ve PLT ve trombosit hacmi, morfolojisi ve matürasyonu ile ilgili veri

sağlamak için uygun bir test olarak değerlendirilmektedir (16, 17). MPV, PDW ve PCT dâhil olmak üzere bu parametrelerin hızlı ölçümü için bu modern kan sayacılar kullanılmaktadır. Enflamasyon, pıhtılaşma, tromboz ve ateroskleroza katkıda bulunan kemokinler, sitokinler ve pıhtılaşma faktörleri dâhil olmak üzere çok sayıda bileşik, aktive edilmiş trombositlerden salgılanır.(18) Ayrıca Büyüme hormonları ve vazokonstriktör peptitler, artan PLT aktivasyonu ile ilişkili olan strese maruz kalan endotelden salınır.(19) Bunların tümü KKKA'da şok gelişimini teşvik edebilir.

Önceki klinik araştırmalar, trombositlerin inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde çok önemli bir bileşen olduğunu ve yukarıda bahsedilen faktörlerin agregasyon, adezyon ve trombüs oluşumunda rol oynadığını göstermiştir(20). Trombosit hacmi, aktivasyon üzerine artar, daha büyük trombositlerin trombotik potansiyele sahip olduğu ve inflamatuvar süreçleri indüklediği belgelenmiştir (21).

Trombosit boyutu megakaryositler gibi progenitor hücreler tarafından belirlenir ve bazı çalışmalar interleükin (IL)-3veIL-6gibisitokinlerin megakaryositlerikromozomal düzeyde uyardığını ve böylece çok daha reaktif ve hacimli trombositlerin üretimini arttırdığını ileri sürülmüştür. (22). Ayrıca KKKA sırasında yoğun hemofagositoz oluşur, büyük ve aktif trombositlerin kemik iliğinden periferik kana salınımı artabilir.(23) MPV trombosit aktivasyonunu gösterir ve trombositlerin işlevini, morfolojisini ve olgunluğunu öngören önemli bir belirteçtir. MPV, tam kan sayımı cihazlarında otomatik olarak ölçülür ve ölçümü için başka maliyet gerektirmez(24). Güvenilir MPV ölçümü için, antikoagülanın potansiyel etkisi veya numune alma ile analiz arasındaki zaman gecikmesini standardize edilmelidir.(EDTA yerine alternatif bir antikoagülan (sitrat gibi) kullanarak veya örneklem ve analiz arasındaki zaman 2 saatten az olacak şekilde ayarlama ile MPV ölçümü standardize edilebilir).(25)

Trombosit aktivasyonun en önemli belirteçlerinden olan MPV ve MPM, yaygın olarak kullanılan tam kan sayımı cihazlarının sonuç raporlarında bulunan bu PLT boyutu ölçüm değerleri çoğunlukla klinisyenler tarafından genellikle göz ardı edilir.(26, 27) MPV seviyesinin, ailevi Akdeniz ateşi, romatoid artrit ve pulmoner tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklar dahil olmak üzere inflamatuvar hastalık durumları sırasında arttığı gösterilmiştir (28-31). Ekiz ve ark. sağlıklı kontrollere göre KKKA'lı hastalarda MPV'de anlamlı artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir(27). Bununla birlikte, ölümcül hastalar arasında MPV değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer olarak Ertürk ve ark. KKKA'lı hastalarda kontrollere göre MPV değerini yüksek olarak belirlemişler ancak KKKA hastalarında semptom ciddiyet indeksinin düşük olması, hiç mortaliteye rastlanmaması gerekçelendirilerek MPV'nin hastanede kalış süresi ve mortalite ilişkisini saptayamadıklarını bildirmişlerdir.(23) Tekin ve ark.

ise hayatta kalan KKKA hastalarında kaybedilenlere göre daha düşük MPV ve daha yüksek PLT değerleri belirlendiğini bildirmişlerdir.(32) MPV'den türetilen MPVPCR'nin (= ortalama trombosit hacmi-trombosit sayısı oranı[MPV/PLT]) KKKA hastalarında mortaliteye ilerleme ile olası ilişkisini göstermiştir.(32)

Literatürdeki bu verilere karşıt olarak KKKA ve sağlıklı kontroller arasında MPV değerinde fark olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır(33, 34). KKKA'lı çocukların kontrollere göre benzer MPV seviyelerine sahip olduğunu ve hastalık şiddeti ile MPV seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir(34). Bu noktada, bu iki zıt konunun trombositopeni ile karakterize enfeksiyöz bir hastalık olan KKKA'nın kendisiyle ilişkili olduğunu ve normal MPV aralığını sürdürerek birbirini iptal ettiği savunulmuştur(33).

Güven ve ark. KKKA'lı çocuklarda MPM ile şiddet belirteçleri arasındaki önemli ilişkiyi, KKKA'lı çocuklarda MPM düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Enflamatuvar belirleyicilerin artan aktivitesi ile ilgili durumlarda, azalmış MPM seviyelerinin PLT aktivasyonunun bir işareti olabileceğini varsaymışlardır. (34) MPMdeki azalmanın ikinci bir nedeninin Metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olan PLT'ler KKKA'nın inflamatuvar sürecinde kullanılması olduğunu ileri sürmüşlerdir.(34) Ancak biz çalışmamızda MPM düzeylerinde hastalık şiddeti ile ilişki saptamadık.

Sınırlılıklar

Araştırma tek merkezden ve yalnızca Çocuk yoğun bakım ünitesi ile sınırlı olduğundan örnek sayısının artırılması uygun olacaktır. Her yıl KKKA hastaları aynı sıklık ve ciddiyette görünmediğinden çocuk yoğun bakım ünitesine yatışlar da yıldan yıla değişkenlik göstermektedir. Araştırmaya dâhil edilmede zaman aralığı genişletilirse örnek sayısı artırılabilir. Çocuklar için özgüllük ve duyarlılığı yüksek KKKA semptom ciddiyet indeksi geliştirilip araştırma için kullanılırsa daha doğru hesaplamalar yapılabilecektir. Bizim de araştırmamızda olduğu gibi literatürde çoğunlukla retrospektif araştırmalar bulunmaktadır. Hastalığın seyri sırasında trombosit fonksiyonlarını belirlemek için yapılacak prospektif çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

KKKA olgularında kanama en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Trombosit fonksiyonları, PLT kadar kanama ve mortalite tahminine katkıda bulunur. MPV, özellikle trombositopeni ve MPV düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda KKKA tanısında faydalı bir belirteç olabilir. Diğer hastalıkları ayırt etmede özgüllüğü yeterli olmadığı için bu test tek başına bu amaç için belirleyici bir faktör olarak kabul edilmemelidir. Bu nedenle, Trombosit ve ilişkili indeks değerlerinin KKKA enfeksiyonunu

ilişkisini değerlendirmek için daha fazla sayıda pediatrik ve yetişkin hasta ile prospektif çalışmalara ve farklı skorlama sistemleri ile hastalık şiddetinin karşılaştırmalı değerlendirmelerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, PLT ve MPV gibi, tam kan sayımı testine dâhil edilen ve ölçmek için ek maliyet getirmeyen bazı parametrelerin KKKA hastalarının takibinde kullanılabileceğini ve daha ileri çalışmaların bunu aydınlatmaya yardımcı olabileceğini önermekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 1:S43-6.
2. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2012;18(4):640-2.
3. Tuygun N, Tanir G, Caglayık DY, Uyar Y, Korukluoglu G, Cenesiz F. Pediatric cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Pediatr Int* 2012;54(3):402-6.
4. 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.
5. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193(7):941-4.
6. Sunbul M, Leblebicioglu H, Fletcher TE, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever and secondary bacteraemia in Turkey. *J Infect* 2015;71(5):597-9.
7. 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.
8. Yılmaz R, Kundak AA, Ozer S, Esmeray H. Successful treatment of severe Crimean-Congo hemorrhagic fever with supportive measures without ribavirin and hypothermia. *J Clin Virol* 2009;44(2):181-2.
9. Yılmaz H, Yılmaz G, Menteşe A, Kostakoğlu U, Karahan SC, Köksal İ. Prognostic impact of platelet distribution width in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2016;88(11):1862-6.
10. Martin J, Trowbridge E, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis research* 1983;32(5):443-60.
11. Yılmaz R, Karaaslan E, Albayrak SE, Gul A, Kasap T. Analysis of pediatric intensive care unit admissions for Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *J Pediatr Infect Dis* 2020;15(05):242-



- 7.
12. 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* 2013;57(9):1270-4.
13. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever. 2021 [cited 08-06-2021]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>
14. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6(4):203-14.
15. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, et al. 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):839-46.
16. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(1):9-22.
17. Harrison P, Goodall AH. "Message in the platelet" -- more than just vestigial mRNA! *Platelets* 2008;19(6):395-404.
18. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int* 2016;2016:9060143.
19. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50(3):509-19.
20. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 2004;103(6):2096-104.
21. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
22. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82(1):84-95.
23. Ertürk A, Erkan C, Parlak E, Medine C, Süleyman Y, Özkurt Z. Prognostic value of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2015;5(2):51-6.
24. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* 1984;63(6):1372-5.
25. Varol E. Diagnostic and prognostic value of mean platelet volume in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(4):460.
26. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14(1):28-32.
27. Ekiz F, Gürbüz Y, Basar Ö, et al. Mean platelet volume in the diagnosis and prognosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(4):441-4.
28. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291-4.
29. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(8):1009-13.
30. Taşoğlu Ö, Şahin A, Karataş G, et al. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine* 2017;96(6).
31. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor: International medical journal of experimental and clinical research* 2015;21:298.
32. Tekin YK, Engin A. An Evaluation of the Different Serum Markers Associated with Mortality in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Rambam Maimonides Med J* 2020;11(4).
33. Duygu F, Sari T, Celik H. Effects of platelet function on the haemorrhagic manifestations and mortality in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Infez Med* 2018;26(4):341-6.
34. Güven AS, Duksal F, Akcan ÖM, Aygüneş U, Ofraz MB. Evaluation of platelet activity markers in prognostic value of children with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Pediatr Infect Dis* 2020;15(03):123-8.