T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNDE NEOPTERİN SERUM SEVİYELERİNİN VE KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa USANMAZ

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

Uzmanlık Tezi
Erzurum - 2013

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın 20.06.2009 tarih ve 151 sayılı yazısı ile **"Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Neopterin Serum Seviyelerinin ve Klinik seyirle İlişkisinin Araştırılması"** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Mustafa USANMAZ tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.06.2009 tarih ve 5 nolu toplantısında 188 karar nosu ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 23.07.2009 tarih 5 nolu oturumunda 77 karar nosu ile onaylanmış ve tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK şahsında, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, Sayın Prof. Dr. Serpil EROL'a, Sayın Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe ALBAYRAK'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine Parlak'a,

Tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, yoğun emeğini her zaman şükranla hatırlayacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a,

Laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY'a ve Biyokimya Laboratuvarının tüm çalışanlarına, istatistiksel çalışmalarımda yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Hamit ACEMOĞLU'na teşekkür ederim.

Servisimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama,

Desteğini esirgemeyen ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan eşim Hande USANMAZ'a ve kızım Selin'e sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Mustafa Usanmaz

ÖZET

Giriş: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) kenelerle bulaşan ateş ve kanamalarla seyreden bir viral hemorajik ateştir. Neopterin makrofajlar tarafından üretilen, hücresel immün yanıtın derecesini değerlendirmede kullanılan parametrelerden biridir.

Amaç: KKKA'de neopterin düzeyleri ve klinik gidişle ve prognozla ilgisi henüz yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışmada amacımız, KKKA'lı hastalarda serum neopterin düzeylerini saptamak; ayrıca hastalığın klinik seyrindeki ve prognozundaki rolünü ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya Mart-2009 ile Eylül-2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine KKKA tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 60 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar spesifik IgM antikoru pozitif olan ya da PCR ile serumlarında KKKAV varlığı doğrulanmış hastalardı. Hastalar önceden tanımlanan ağırlık kriterlerine göre sınıflandırıldı. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundan alınan serum örnekleri -70 C° 'de saklandı. Serum örneklerinde neopterin düzeyleri ELISA metodu ile ticari kit (DRG Instruments,USA) kullanılarak üretici firmanın talimatına uygun olarak saptandı. Hastalardan yatışları sırasında alınan serum örnekleri ile sağlıklı kontrol grubundan alınan serum örnekleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Ağırlık kriterlerine göre hastaların 18'i (%30) ağır, 42'si (%70) hafif-orta gruba dahildi. Hastaların 54'ü hasta (%90) şifa ile taburcu edildi, 6'sı (%10) öldü. Ortalama serum neopterin değeri hasta grubunda 16.699±0.28721 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri 2.093±0.14069 ng/ml, (range 1.84-59.86 ng/ml) idi (p=0.000). Ortalama serum neopterin değeri yaşayan hastalarda 21.2±14.0 ng/ml iken ölen hastalardaki 13.6±5.3 ng/ml, (range: 6.99-55.05 ng/ml) idi (p=0.021). Klinik ve laboratuar özellikleri ile neopterin arasındaki ilişki araştırıldığında sadece beyaz küre yüksekliği ile neopterin değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (p=0.006).

Sonuç: Hücresel immun cevabın göstergesi olan neopterin KKKA'de yükselmektedir ve yükselen neopterin seviyeleri sağkalıma katkıda bulunmaktadır. Başka bir deyişle neopterin KKKA'da prognoz göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, neopterin, hücresel immun yanıt

SUMMARY

Background: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a tick-borne viral hemorrhagic fever which characterized fever and hemorrhage. Neopterin is one of the parameters used to assess the degree of cellular immune response that produced by macrophages.

Objective: Neopterin levels and clinical outcome and prognosis has not been studied enough yet to do at CCHF. Aim of this study was to determine serum neopterin levels in patients with CCHF and also the clinical course of the disease and the prognosis is to reveal the role.

Material and methods: Sixty adult patients diagnosed with CCHF which were followed in the Infectious Diseases Clinic of Atatürk University Medical Faculty between March 2009 and September 2010 as inpatients were included in the study. Patients included in the study were as a result of the reference laboratory-specific IgM antibody tests are positive or verified by PCR in the presence of serum CCHFV. Patients were classified according to pre-defined criteria of severity. The patient group and the healthy control group individuals' serum neopterin specimens received and stored at -70 ° C. Neopterin levels were measured by ELISA in serum samples using a commercial kit (DRG instruments, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. Patients with serum samples from the time of admission were compared with serum samples from healthy controls.

Results: Eighteen patients (30%) were at the severe group, whereas 42 patients (70%) were at the mild-moderate group, according to the severity criteria. Fifty-four patients (90%) were discharged from the hospital as recovered, six of them (10%) died. Mean neopterin levels were 16.699 ± 0.28721 ng/ml for the patient group and2.093 ±0.14069 ng/ml (range 1.84-59.86 ng/ml) (p=0.000) for the control group. Mean neopterin levels were 21.2±14.0 ng/ml for the surviving patients and 13.6±5.3 ng/ml for the deceased group (range: 6.99-55.05 ng/ml) (p=0.021). When the relationship between clinical and laboratory features and neopterin were investigated, a significant positive correlation was found only between white blood cell elevation and level of neopterin (p=0.006).

Conclusion: Neopterin as an indicator of the cellular immune response and a prognostic indicator rises at CCHF and high levels of neopterin contributes to the survival. In other words neopterin is prognostic indicator at CCHF.

Key words: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, neopterin, cellular ımmun response

KISALTMALAR

VKA : Viral Kanamalı Ateş
KKKA : Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV : Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virusu
NK : Naturel Killer
DİK : Dissemine İntravasküler Koagulasyon
ÇOY : Çoklu Organ Yetmezliği
AST : Asparat Aminotransferaz
ALT : Alanin Aminotransferaz
LDH : Laktat Dehidrogenaz
CPK : Kreatin Fosfokinaz
PT : Protrombin Zamanı
APTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
VHA : Viral Hemorajik Ateş
RNA : Ribonükleik Asit
SİRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TNF : Tümör Nekrozis Faktör
IL : İnterlökin
PAI : Plazminojen Aktivatör-İnhibitör
IFA : Immunofloresan Antikor
EIA : Enzim Immun Assay
RT-PCR : Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ITP : İdiyopatik Trombositopenik Purpura
HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom
TTP : Trombositik Trombositopenik Purpura
INR : İnternational Normalization Ratio
GGT : Gama Glutamil Transferaz
ALP : Alkalen Fosfataz
TDP : Taze Donmuş Plazma
DNA : Deoksiribonükleik Asit
IV : İntravenöz

DEET	: Dietil Metatoluamide
GTP	: Guanozintrifosfat
PTPS	: Purivoltetrahidropterin Sentaz
IFN	: İnterferon
PKU	: Fenilketonüri
NO	: Nitröz Oksit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
RIA	: Radio Immuno Assay
HPLC	: High Pressure Likid Cromatography
CMV	: Sitomegalovirus
HIV	: Human Immundeficiency virus
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
WBC	: White Blood Cell
PLT	: Trombosit
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences

İÇİNDEKİLER

ONAY…….. I
TEŞEKKÜR…… II
ÖZET…… III
SUMMARY……. IV
KISALTMALAR…… V
TABLOLAR DİZİNİ…….. X
ŞEKİLLER DİZİNİ…… XI
GRAFİKLER DİZİNİ…… XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ…… 1
2.GENEL BİLGİLER…… 3
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi…… 3
2.1.1.Tanım ……... 3
2.2.2.Tarihçe ……. 3
2.1.3.Epidemiyoloji…… 4
2.1.4. Etken…… 7
2.1.5.Bulaşma……. 8
2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri……. 8
2.1.7. Patogenez……. 10
2.1.8. Tanı…….. 12
2.1.9. Laboratuar Bulguları…… 13
2.1.10. Tedavi…… 14
2.1.11. Kötü Prognoz Kriterleri……. 15
2.1.12. Korunma ve Kontrol…….. 15
2.2.Neopterin…….. 16
2.2.1. Neopterin Türevleri ve Redoks Sistemleri……... 20
2.2.2. Vücut Sıvılarında Neopterin Tesbiti…… 20
2.2.3. Protein İçeren Vücut Sıvılarında Tesbit……... 21
2.2.4. İdrarda Neopterin Ölçümleri…… 21
2.2.5. Normal Değerler…….. 21
2.2.6. Neopterin Ölçümlerinin Klinik Uygulaması…… 22

2.2.7. Enfeksiyonlar……... 23
2.2.7.1. Viral Enfeksiyonlar……. 23
2.2.7.2. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü İle Enfeksiyonlar (HIV)….. 24
2.2.7.3. Parazit ve İntraselüler Bakteri Enfeksiyonları…… 25
2.2.8. Viral ve Bakteriyel Enfeksiyonlar Arasındaki Ayırıcı Tanı…… 26
2.2.9. Çoklu Travma ve Sepsis……... 26
2.2.10. Serebral Enfeksiyonlar…… 27
2.2.11. Otoimmün Hastalıklar ve Diğer İnflamatuar Hastalıklar…….. 27
2.2.12. Romatoid Artrit……. 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER……. 28
3.1.Çalışmanın Şekli……. 28
3.2. Hasta Seçimi…….. 28
3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları 29
3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması 29
3.3.2. Serum Neopterin Seviyelerinin Saptanması…… 29
3.4. İstatistiksel Analiz……. 30
4. BULGULAR…… 31
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular…….. 31
4.2. Semptomlar…… 32
4.3. Fizik Muayene Bulgular…… 33
4.4. Genel Laboratuvar Bulguları……. 34
4.5. Serum Neopterin Seviyelerine Ait Bulgular…….. 34
4.5.1. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuar Bulgularının Serum Neopterin Düzeyleriyle Karşılaştırılması…… 34
4.5.2. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması……... 35
4.5.3. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması……. 36
4.5.4. Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…… 36
4.5.5. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması……. 36

4.5.6. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması…….. 37
4.5.7. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…….. 38
4.5.8. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…… 38
4.5.9. Serum Neopterin Düzeylerinin Ölen ve Yaşayan Hastalarda Karşılaştırılması…….. 38
4.6. Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması……. 39
5.TARTIŞMA……. 40
6.SONUÇLAR…… 48
7.KAYNAKLAR…….. 49
EKLER…… 59
Ek 1:
Ek 2:

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1945 Yılından 2007 Yılına Kadar KKKA Salgınları……. 6

Tablo 2. Ülkemizde 2011 Yılına Kadar İzlenen KKKA Hastalarının Başlıca Semptomları…… 9

Tablo 3. Sağlıklı Bireylerin Çeşitli Vücut Sıvılarında Neopterin Konsantrasyonları…… 22

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Durumları……. 31

Tablo 5. KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri……... 32

Tablo 6. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları……. 32

Tablo 7. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları 33

Tablo 8. Hastalara Ait Çeşitli Laboratuvar Bulguları…… 34

Tablo 9. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuar Bulgularının Serum Neopterin Düzeyleri İle Karşılaştırılması…….. 35

Tablo 10. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması……. 35

Tablo 11. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…… 36

Tablo 12. Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması……... 36

Tablo 13. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…….. 37

Tablo 14. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…… 37

Tablo 15. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması……... 38

Tablo 16. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması…… 38

Tablo 17.Ölen ve Yaşayan Hastalardaki Serum Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması……. 39

Tablo 18. Kanama Bulguları Olan ve Olmayan Hastaların Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması……... 39

Tablo 19. Şuur Değişikliği Olan ve Olmayan Hastaların Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması……... 39

Tablo 20. Akciğer Dinleme Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması……... 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ülkemizde 2002-2009 KKKA Olgularının Dağılımı…….. 5

Şekil 2: KKKAV'nun Şematik Yapısı…….. 7

Şekil 3. KKKA'inde Patogenez…… 11

Şekil 4. Neopterinin Kimyasal Yapısı…….. 16

Şekil 5. Neopterin İle IFN-Γ Etkileşimi…… 18

Şekil 6. Guanozin Trifosfattan (GTP) Neopterin Oluşumu…….. 19

Şekil 7. Akut Kızamıkçık Virüs Enfeksiyonu Sırasında ve Akut HIV Enfeksiyonu Sırasında Neopterin Düzeyleri……... 24

Şekil 8. HIV İle Enfekte Kişilerde Neopterin Düzeylerinin Şematik Gösterimi.. 25

Şekil 9. Viral ve Bakteriyel Enfeksiyonlarda Neopterin Düzeyleri…….. 26

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Ülkemizde 2002-2010 yılları arasında görülen toplam KKKA vaka sayısı ve ölümler……. 5

Grafik 2: Hafif-Orta Hasta, Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri…… 37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi ateş ve kanamalarla seyreden, insandan insana geçme potansiyeli olan akut sistemik tutulumlu bir viral hastalıktır. Ülkemizde her yıl ilkbahar-yaz döneminde İç ve Kuzey Doğu Anadolu Bölgelerinde baş göstermekte mevsim boyunca önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Virüs *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirüs* cinsine mensuptur.

Klinikte, ani yükselen ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, miyalji ve baş dönmesi en sık görülen bulgulardır. Kanama bulguları mukoza ve ciltte peteşilerden geniş hematomlara kadar değişiklik gösterebilir. Çoğu vakada yüz, göğüs ve konjonktivalarda peteşiler görülmektedir. En sık kanayan bölgeler burun, gastrointestinal sistem, dişeti, vajinal ve subkonjuktival alanlardır.

Hastalığın seyri esnasında gelişen koagülasyon ve fibrinoliz klinikte ciltte, mukozalarda ve venöz ponksiyon bölgelerinde kanamalarla kendini gösterir. Koagulasyonun sistemik aktivasyonu ve damar yataklarında yaygın fibrin depolanmasına, buna bağlı olarak Dissemine İntavasküler Koagulasyon'a (DIC) ve Çoklu Organ Yetmezliği'ne (ÇOY) neden olur.

Laboratuvar bulguları arasında trombositopeni, lökopeni ve hemoglobinde düşme saptanır. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) yükseklikleri vardır. Ayrıca aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanında (PT) uzama süresinde uzama görülür. Fibrinojen seviyesinde azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde artış olabilir.

Zaman zaman ölümcül olabilen bu hastalığın günümüzde spesifik bir tedavisi veya aşısı henüz bulunmamaktadır. Aşı ve immün serum geliştirme konusunda ülkemizde çalışmalar devam etmektedir.

KKKA hastalığının patogenezinin aydınlatılabilmesine yardımcı olabilecek az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Hastalıkta naturel killer (NK) hücre aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve hemofagositoz olası patolojik süreçlerdir. Ayrıca muhtemelen vasküler endotel hasarı nedeniyle başlayan koagülopati kanamalara yol açmaktadır. Kanama ise hastalıktan kaynaklanan ölümlerin en sık sebebidir.

Neopterin, hücresel immün yanıt sırasında interferon aktivasyonuna sekonder makrofajlar tarafından üretilir. Dolayısıyla hücresel immün yanıtın derecesini değerlendirmede neopterin en yararlı parametrelerden biri haline gelmiştir. İnfeksiyöz ve inflamatuar hastalıklarda hastalığın şiddeti ve progresyonu açısından önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Hastalıkta neopterin düzeyleri ve klinik gidişle ve prognozla ilgisi henüz yeterince çalışılmamıştır.

Buradan yola çıkarak bu çalışmada amacımız, KKKA'lı hastalarda serum neopterin düzeylerini saptamak; ayrıca hastalığın klinik seyrindeki ve prognozundaki rolünü ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Bunyavirüs ailesinden, Nairovirüs soyundan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsünün etken olduğu; kenelerle bulaşan ateş ve kanamalarla seyreden ve %3-30 oranında mortaliteye neden olan bir viral hemorajik ateştir (VHA) (1). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA); Asya, Afrika ve Avrupa kıtasında 30'a yakın ülkede görülür (2). Virüs insanlara kene ısırığı veya infekte hayvan ya da insanların kan, vücut sıvıları ya da diğer infekte dokularıyla direkt temas yolu ile bulaşır. İnfeksiyonun oluşması için 1-10 virüs alınması yeterlidir (3).

2.1.2. Tarihçe

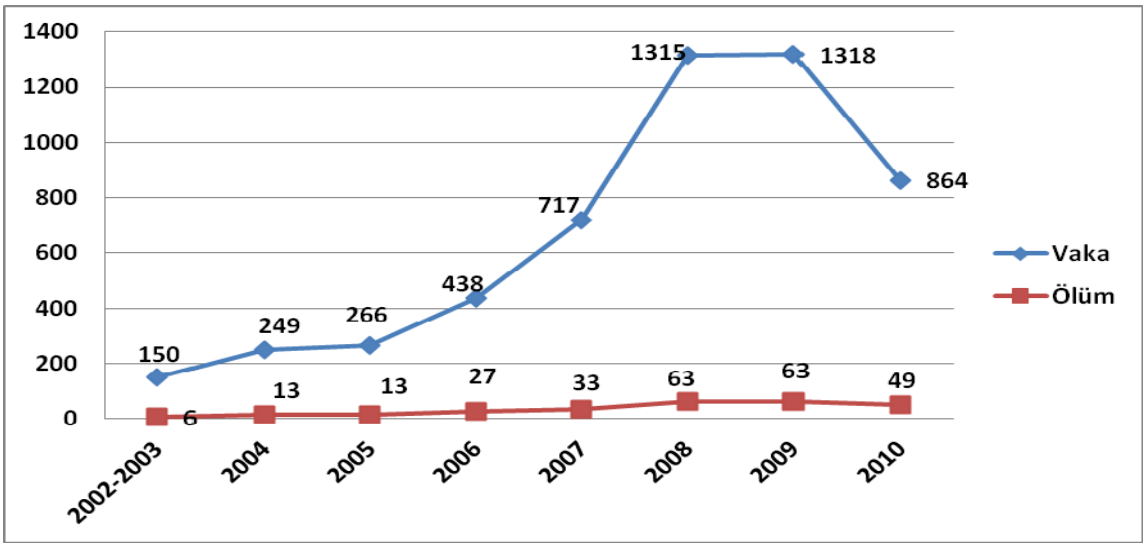
KKKA ilk kez 2. Dünya Savaşı yıllarında, 1944 ve 1945 yaz aylarında Batı Kırım steplerinde çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden Sovyet askerleri arasında görülmüş ve 200'den fazla kişiyi etkilemiştir (4,5). O zamanlar hastalığın kene ile ilişkisi belirlenmiş ve hastalığa Kırım Hemorajik Ateşi adı verilmiştir. İlerleyen yıllarda aynı hastalığın eski Sovyetler Birliği'nin özellikle Orta Asya Cumhuriyetleri olmak üzere diğer bölgelerinde de uzun yıllardır bilindiği, yine eski Yugoslavya ve Bulgaristan'da da olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra etken virüs, hastalığın akut döneminde kandan ve Hyalomma marginatum marginatum yetişkin keneleri ve larval formlardan izole edilmiştir. Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Simpson ve arkadaşları 1967 yılında, 5'i laboratuar kaynaklı 12 sarılıklı hasta tanımlamış ve virüs, yenidoğan farelere injekte edilerek soyutlanmıştır. Aynı araştırıcılar, 1956 yılında izole edilen virüs ile sonradan izole edilen virüslerin aynı olduklarını bildirmişlerdir. Kongo virüsü ile Kırım Hemorajik Ateşi virüslerinin biyolojik olarak benzer virüsler olduğu 1969 yılında gösterilmiştir. İleri araştırmalar, virüsün Afrika'da yalnız Kongo'da değil, Doğu ve Batı Afrika'da da olduğunu göstermiştir. İlerleyen yıllarda hastalığın Bulgaristan, Pakistan, Irak, Büyük Sahra'nın güneyindeki Afrika ülkeleri, eski Sovyetler Birliği ve Yugoslavya, Yunanistan,

Arabistan Yarımadası, Dubai, Kuveyt ve Kuzeybatı Çin'de epidemiler yaptığı bildirilmektedir (5).

2.1.3 Epidemiyoloji

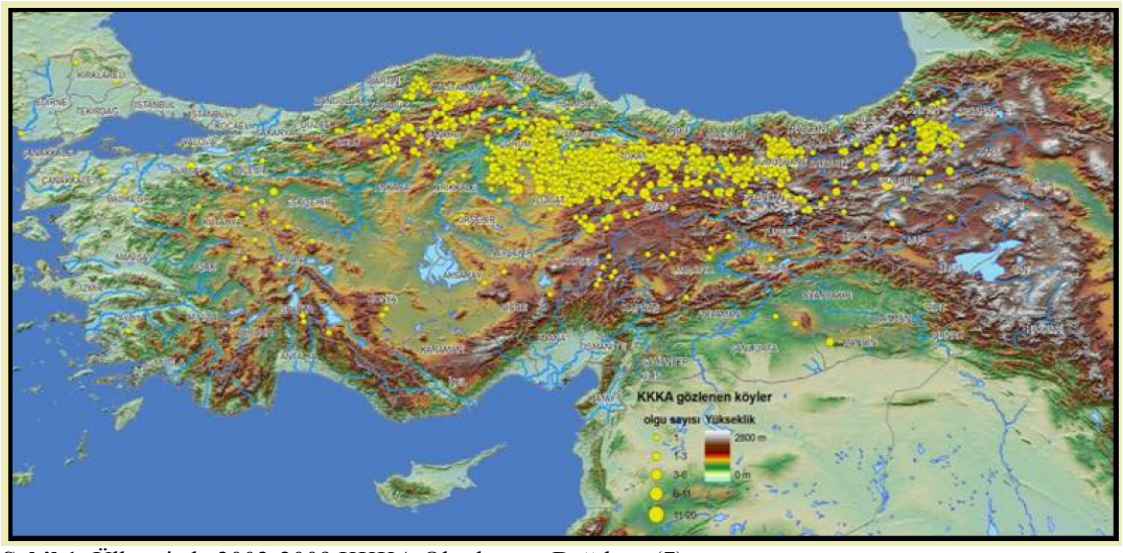
Viral kanamalı ateşler içinde dünya coğrafyasında günümüzde en yaygın olarak görüleni Kırım Kongo kanamalı ateşidir, 30'un üzerinde ülkede görülür. Olguların çoğunluğu 1970'lerden önce Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan ve çok daha fazla olmak üzere Zaire (Congo) ve Uganda'dan bildirilmiştir. Çin'de 1965 yılın da % 80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak detaylı bilgi sunulmamıştır. 1975 ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya, Senegal'den detaylı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibariyle Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya, Moritanya ve Yunanistan'da yeni salgınlar bildirilmiştir. Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin'den serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir. KKKA, Balkan yarımadasında ve Romanya'da endemiktir.

Türkiye'de KKKA ilk kez 1990'lı yılların sonlarında bölgemizde görülmeye başlamış, 2002'de diğer bölgelerde de varlığı farkedilmiştir. İnfeksiyonun en çok görüldüğü yerler İç Anadolu'da Kelkit Vadisindeki Tokat, Sivas, Yozgat, Çorum gibi iller ve Doğu Anadolu'da Çoruh Vadisi çevresindeki iller olup; Erzurum, Erzincan, Bayburt, Gümüşhane gibi illerdir. Olgular, aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene popülasyonuna daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgında olguların % 90'ı çiftçidir ve hasta olarak başvuranların % 60'ında kene öyküsü saptanmıştır. Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezbaha ve çiftlik çalışanları da infeksiyondan etkilenmektedirler. Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir (6).



Grafik 1: Ülkemizde 2002-2010 Yılları Arasında Görülen Toplam KKKA Vaka Sayısı Ve Ölümler (7)

Ülkemiz coğrafi açıdan kenelerin yaşamaları için oldukça elverişli bir bölgedir. Son yıllarda bu hastalığın artışında rol oynayan faktörler arasında iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler (günlük 5-9°C sıcaklık artışı olduğunda enfeksiyon riski artmaktadır), küresel ısınmaya bağlı tarım alanlarında, bitki örtüsünde ve ormanlık alanlardaki değişiklikler, vahşi hayvan popülasyonundaki değişiklikler (yaban domuzu artışı vs), keneleri taşıyan hayvanların kene kontrolü yapılmadan ticaretinin yapılması veya gıda kontrolünün yapılmaması gibi faktörler yer almaktadır. Ayrıca göçmen kuşlar da kenelerin ülkeler arasında taşınmasında ve enfeksiyonun yayılmasında rol oynamaktadırlar. Türkiye'de kenelerin aktif dönemleri (kan emme dönemleri) Mart-Ekim ayları arası, inaktif dönemleri ise (kış uykusu dönemi) Ekim-Mart ayları arasındaki dönemdir (1).



Şekil 1. Ülkemizde 2002-2009 KKKA Olgularının Dağılımı (7)

Tablo 1. 1945 yılından 2007 yılına kadar KKKA salgınları(8)

Bölge	Yıl	Vaka Sayısı	Mortalite Oranı %	Meslek
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45	200	10	Askeri Personel
Astrakhan	1956-63	104	17	Tarım Çalışanı
Rostov	1963-69	323	15	Tarım Çalışanı
Bulgaristan	1953-74	1105	17	Tarım Çalışanı, sağlık çalışanı
Bulgaristan	1975-96	279	11	Tarım Çalışanı
Bulgaristan	1997-03	138	21	Tarım Çalışanı
Arnavutluk	2001	7	0	Tarım Çalışanı, sağlık çalışanı
Kosova	2001	18	33	Tarım Çalışanı
Türkiye	2002-(*)	665	5	Tarım Çalışanı
Asya				
Çin	1965-94	260	21	Tarım Çalışanı
Çin	1997	26	24	Tarım Çalışanı
Kazakistan	1948-68	75	50	Tarım Çalışanı
Tacikistan	1943-70	97	23	Tarım ve laboratuar çalışanı
Pakistan	1976	14	29	Çoban, sağlık çalışanı
Pakistan	1994	3	?	Sağlık çalışanı
Pakistan	2000	9	55	Tarım çalışanı, sağlık çalışanı
Ortadoğu				
BAE**	1976	6	50	Sağlık çalışanı
BAE**	1994-95	11	73	Tarım Çalışanı
Sharjah-BAE**	1980	1	0	Mağaza çalışanı
Irak	1979-80	55	64	Tarım Çalışanı
Suudi Arabistan	1990	7	?	Tarım Çalışanı
Umman	1995-96	4	?	Tarım Çalışanı
İran	2003	81	18	Tarım Çalışanı
Afrika				
Zaire	1956	2	0	Doktor
Uganda	1958-77	12	8	Laboratuar çalışanı
Moritanya	1983	1	0	Deve sürüsü sahibi
Moritanya	2004	38	29	Tarım Çalışanı, sağlık çalışanı
Burkina Faso	1983	1	0	?
Güney Afrika	1981-86	32	31	Sağlık çalışanı, çiftçi
Tanzanya	1986	1	0	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986	1	0	?
Kenya	2000	1	100	Tarım Çalışanı

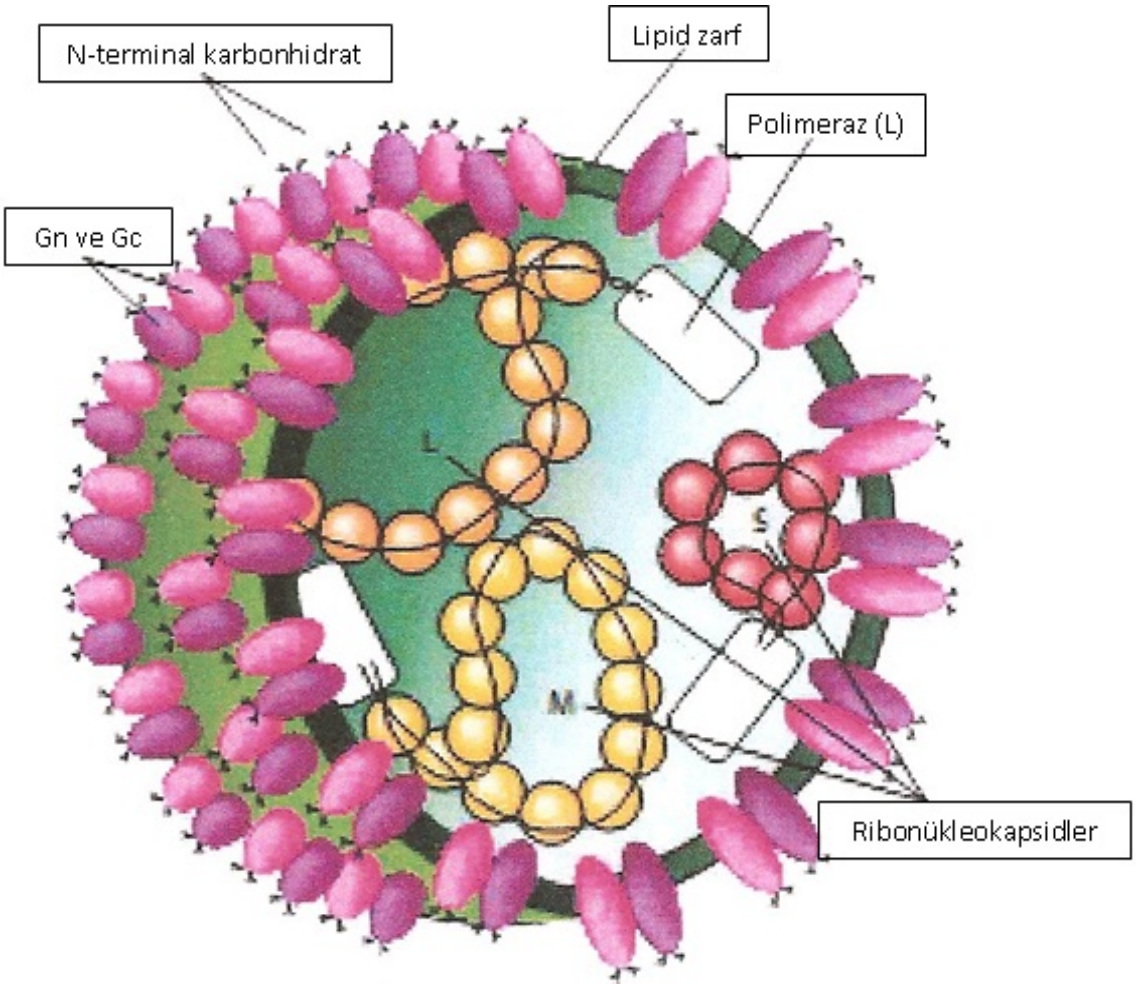
*2007 yıl sonu toplamı

**BAE: Birleşik Arap Emirlikleri

2.1.4 Etken

KKKA hastalığının etkeni olan Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü, Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs cinsine mensup, tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür (9,1). Virüs lipit ve deterjanlar ile inaktive olabilmektedir. Nisbeten dayanıksızdır, konakçı dışında yaşayamaz. Ultraviyole ile hızla ölür, 56^{o}C'de 30 dakikada inaktive olur. Kanda 40^{o}C'de 10 gün yaşayabilir, % 1 hipoklorit ve % 2 glutaraldehite duyarlıdır. Hücre kültürlerinde üretilebilir.

Nairovirüs'ların moleküler analiz sonucu negatif iplikli üç RNA segmenti içerdiği gösterilmiştir. Large (L) segmenti 4.1-4.9x10^{6}, medium (M) segmenti 1.5-1.9x10^{6}, small segmenti ise 0.6-0.7x10^{6} moleküler ağırlık içermektedir. L segmenti viral polimerazı, M segmenti yapısal proteinleri (G1 ve G2), S segmenti ise viral nükleokapsidi kodlamaktadır (10).



Şekil 2. KKKAV'nun şematik yapısı (8)

2.1.5 Bulaşma

KKKA virüsünün temel rezervuarı domuz, tavşan, fare gibi vertebralı yabani hayvanlar ve kenelerdir. Sığır, koyun, keçi, at gibi evcil hayvanların serumlarında da antikorlar gösterilmiştir (11). İnsanlara virüsün bulaşması; viremik dönemdeki hayvanların kan veya diğer infekte dokularına direk temas veya kene tarafından ısırılma ile olur. Bunun yanında, insandan insana bulaşma mümkündür ve geniş hastane kaynaklı salgınlar bildirilmiştir. Hastane personeline bulaşma enfekte kanlar, solunum, sindirim yolu çıkartıları ile olabilmektedir (12). Çiftlik çalışanları, çobanlar, hayvancıkla uğraşanlar, veterinerler, mezbaha çalışanları, hasta hayvan ile teması olanlar, keneler ve küçükbaş hayvanlarla teması olan diğer kişiler, askerler ve kamp yapanlar yüksek risk altındadır. Sağlık personeli özellikle hastalarda gelişen kanama odaklarının bakım ve tedavisi esnasında enfekte olmaktadır. Cerrahi ve invazif girişim esnasındaki perkütan yaralanmalar ve laboratuvar ortamındaki bulaşma diğer nedenlerdir. Hastanede üniversal enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması sağlık personeline bulaşı önlemede en etkili yoldur (12).

2.1.6 Klinik bulgular ve hastalığın seyri

KKKA diğer viral hemorajik ateşlerle birçok ortak klinik özelliğe sahiptir (13). Enfeksiyon etkenini alan her 5 kişiden birinde KKKA gelişir. Diğer vertebralıların çoğunda fark edilmeyen viremiye karşın, KKKA virüsünün insan infeksiyonu şiddetli kanama ile sonuçlanmaktadır.

İnsanlar, KKKA virüsüne bağlı hastalık bulgularının ortaya çıktığı bilinen tek konaktır. Hastalık klinik seyri sırasında dört evrede karşımıza çıkar. Bu evreler inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemleridir (1).

İnkübasyon Dönemi: Hastalığın inkübasyon süresi virüsün alınma yoluna bağlıdır. Kene ısırığını izleyen infeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 1-3 gün olmakla beraber, en fazla 9 gündür. İnfekte kan yada doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (1,8,9).

Prehemorajik Dönem: Ani yükselen ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, miyalji ve baş dönmesi ile bu dönem başlar. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Ek olarak ishal, bulantı kusma ve öksürük görülebilir. Epigastrik ve abdominal ağrı ve hassasiyet

görülebilir. Kimi zaman akut apandisit ya da benzer akut batın acilleri ile karıştırılabilirler (6).

Yüz, göğüs, konjonktivada peteşiler çoğu vakada görülmektedir. Bu dönem ortalama 3 gün sürmekle beraber 1-7 gün arasında devam edebilir. (1,9)

Hemorajik dönem: Bu dönem 2-3 gün kadar kısa sürelidir, hızlı gelişir ve genelikle hastalığın 3 ile 5. günleri arasında başlar. Kanama bulguları mukoza ve ciltte peteşilerden geniş hematomlara kadar değişiklik gösterebilir. En sık kanayan bölgeler burun, gastrointestinal sistem, dişeti, vajinal ve subkonjuktival alanlardır. Hastaların üçte birinde hepatomegali ve splenomegali bildirilmiştir.

Tablo 2. Ülkemizde 2011 yılına kadar izlenen KKKA hastalarının başlıca semptomları (7)

Semptom	**Yüzde (%)**
Halsizlik	84.6
Yüksek ateş	79.6
Yaygın vücut ağrısı	69.8
Baş ağrısı	67
Bulantı	55
Kusma	34.8
Karın ağrısı	23.8
İshal	21.8
Kanama	11.8
Döküntü	8.8
Vücutta morluklar (ekimoz)	5

Konvalesan dönem: Yaşayan hastalarda bu dönem hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Konvalesan dönemde taşikardi, işitme kaybı, saç dökülmesi, polinörit, nefes almada güçlük, ağız kuruluğu, görmede azalma, hafıza kaybı gibi birçok sistemi etkileyen bulgular görülebilir (1) .

2.1.7 Patogenez

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi'nin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Bunun nedeni hasta sahiplerinin otopsiye izin vermemeleri, KKKA vakalarının klinik uygulamaların kısıtlı olduğu yerlerde olması, hayvan modellerinin azlığı ve özel laboratuvarların gereksinimi olarak sayılabilir. Hastalığın patogenezi hakkındaki bilgiler kan değerleri ve karaciğer biyopsilerinden elde edilen bulgularla sınırlıdır (4).

Swanepoel ve arkadaşları tarafından 1981-87 yılları arasında Güney Afrika'da KKKA tanısı almış 50 hasta üzerinde klinikopatolojik kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya alınan 50 hastadan 15 hasta kaybedilmiştir. Beyin kanaması, şiddetli anemi, şiddetli dehidratasyon, miyokard enfarktüsü, akciğer ödemi ve plevral efüzyon mortaliteye eşlik eden faktörlerdir. Ölen hastalarda beyin, karaciğer, böbrek, kardiak ve pulmoner yetersizlik gibi çoklu organ yetmezliği gelişmiştir. Karaciğer lezyonları yaygın nekrotik odaktan masif karaciğer nekrozuna kadar değişkenlik göstermiştir. Ölen hastalarda çok az bir antikor yanıtı tespit edilmiştir (14).

Viral kanamalı ateşlerin patogenezleri benzerlik gösterir. Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için de önemlidir. Viral kanamalı ateş etkenlerinin patofizyolojileri farklılıklar gösterse de mikrovasküler hasar ve hemostazın bozulması gibi temel ortak özellikler öne çıkar. VKA'lerde ölüm kan kaybına bağlı olabileceği gibi çoklu organ yetmezliği de gelişebilmektedir (6,15).

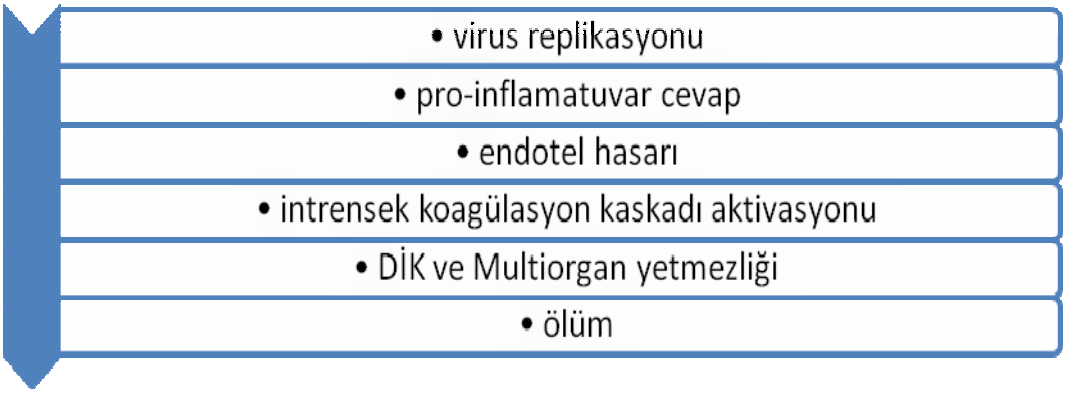
Virüs vektörün vücudunda hastalık yapmaksızın çoğalmakta ve ısırma yoluyla insana deriden girmektedir. Daha sonra virüs subkutanöz dokular, kutanöz dokular ve bölgesel lenf bezlerinde replike olur ve inkübasyon periyodunu takiben akut hastalık tablosuna benzeyen kısa bir viremi dönemi ve ateş meydana gelir. Kan yoluyla lenf bezleri, karaciğer, dalak, akciğer, adrenal bezler, endotel, iskelet kasları, bağ dokusu, myokard gibi dokulara giderek buralarda da replike olan virüs, sekonder viremiyi oluşturur ve bu doku ve organlarda başta mononükleer hücreler ve nötrofillerin ağırlıklı olduğu inflamasyona yol açar. Makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive olmasıyla Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) gelişir (15).

Patogenezde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. Endotel iki şekilde hedeflenir: Dolaylı olarak viral veya virusun yönlendirdiği konak kökenli faktörlerin

endotel aktivasyonuna ve disfonksiyona yol açması ve/veya doğrudan virüsün enfeksiyonu ve endotel hücreleri içinde çoğalması (4, 15).

Endotel hasarı trombosit agregasyonu ve degranulasyonunun stimulasyonuyla intrinsik koagülasyon kaskadını aktive ederek hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. Dissemine intravaskuler koagülasyon (DİK), hastalığın erken bulgularından biridir. Hemostazın bozulması, endotel hücreleri, trombositler ve koagülasyon faktörlerinin disfonksiyonu sonucunda gelişir. Dissemine intravasküler koagülasyon pek çok VKA'de görülür. Doku hasarı enfekte olan hücrelerin apopitozu yoluyla gerçekleşir (15).

T-lenfositleri yabancı ya da modifiye hücrelerle tanıştıklarında, interferon-γ gibi, lenfokinler diye adlandırılan çeşitli mediatörler üretirler. Bir sonraki adımda, oluşan interferon neopterin üretim ve salınımı için insan monosit/makrofajlarını uyarır (16).



Şekil 3. KKKA'inde patogenezin şematik gösterimi (17)

Viral enfeksiyonlarda trombositopeniyle sıklıkla karşılaşılır ve hemen hemen bütün VKA'lerde trombositopeni mevcuttur. Özellikle fatal seyreden olgularda hastalığın erken döneminde ileri derecede trombositopeni bulunmaktadır (4). KKKA'nde trombositopeninin nedeni; hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve endotel hasarına bağlı trombosit yıkımı olup (18, 19), aneminin nedeni de benzer şekilde; hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve kanamalardır (20).

Hastalığın iyileşme sürecinde bağışıklık sistemi önemlidir. Ağır hastalarda bozulmuş bağışık yanıt söz konusu olup antikor yanıt çok azdır ya da hiç yoktur (19). Fatal seyreden KKKA vakalarında antikor yanıtının yetersiz olduğu bildirilmekte olup

bu vakalarda, inflamatuvar mediatörler muhtemelen önemli rol oynamakta ve bu hastalarda şok ile birlikte fulminan seyir gözlenmektedir (21).

2.1.8 Tanı

Öykü: Kene tarafından ısırılma öyküsü, hangi mevsimde ısırılma olduğu, enfekte insan veya hayvan kanı veya dokuları ile temas öyküsü ve endemik bölgeye seyahat öyküsü sorulmalı; klinik semptom ve bulgular değerlendirilmeli, özellikle ateş ve kanaması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kesin tanı laboratuvar bulgularının yardımıyla konur. Virüsün izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler yöntemlere dayanılarak konur (1).

KKKA Virüsünun Üretilmesi: Virusun izolasyonu veya kültürüne yönelik çalışmalar mutlaka dördüncü biyogüvenlik düzeyi olan laboratuvarlarda yapılmalıdır (22). Virüs izolasyonu, akut fazdaki kan veya steril materyal veya doku örneklerinin yenidoğan fare beynine veya peritona inokülasyonu ile yapılır, sonuç 2-5 gün içinde alınabilir (23). Doku kültürü olarak LLC-MK2, Vero, BHK21 ve SW13 kültürleri kullanılır. Kültürde üretilmesinin sensitifitesi düşüktür, virüs konsantrasyonu yüksekse 4-7 gün sonra üreme saptanabilir. Sitopatik etki görülmeyebilir. Spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak virüsün doku kültüründeki varlığı IFA yöntemi ile gösterilebilir (4).

Serolojik Yöntemler: KKKAV enfeksiyonunun serolojik tanısı nükleoprotein antijenine karşı immun cevap olarak üretilen spesifik IgM ve IgG antikorlarının tespiti esasına dayanır (4,22). Hastalığın başlangıcından bir hafta sonra Enzim Immün Assay (EIA) veya İmmunoflorasan Antikor (IFA) tekniği ile virüse özgün spesifik IgM ve IgG antikorların gösterilmesine dayanır. İmmünglobulin M akut enfeksiyonu gösterir. Enfeksiyonun birinci haftasında gelişir, 1-4 ay sonra kaybolur. Yeni geçirilen enfeksiyonda da IgM pozitifliği saptanır. Akut-konvalesan dönemde antikorların 4 kat artış göstermesi de tanıyı destekler. Sadece IgG antikorlarının saptanmasıyla akut enfeksiyon tanısı konulamaz. IgG antikorları hastalığın 7-10. gününde oluşur ve en az 5 yıl süreyle saptanabilir (23). Fatal seyreden vakalarda antikor cevabı gösterilemez. Kompleman fiksasyon, hemaglütinasyon inhibisyon, immünodifüzyon, nötralize edici antikorların saptanması gibi yöntemler tanıda sensitif olmadığı için tanıda kullanılmamaktadır.

Moleküler Yöntemler: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi en sensitif ve spesifik yöntemdir. Sekiz saatte tanı koydurabilen, hızlı bir tanı yöntemidir. Özellikle kültürde üretilemeyen vakalarda, antikor tespit edilemeyen durumlarda ve hastalığın erken döneminde tanı koydurucu olmaktadır. Real-Time PCR yöntemlerinin sensitifite ve spesifitesi klasik yöntemlerden daha yüksektir (24). Ayrıca bu yöntemler kenelerde virusun saptanması amacıyla epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Ayırıcı Tanı

KKKA başta VKA sendromları olmak üzere, akut gastroenterit, viral ve toksik hepatitler, tifo, şigelloz, falsiparum sıtması, riketsiyoz, leptospiroz, borreliyoz, erlihyoz, septik şok, toksik şok sendromu, meningokoksemi, tripanozomiyazis, septisemik veba, kızamık, kızamıkçık, hemorajik çiçek, sistemik inflamatuar cevap sendromu, bruselloz, babesioz, Q ateşi, diğer riketsiya enfeksiyonları, lyme hastalığı, tularemi, uzak doğu ve Orta Avrupa kene-ısırığı ensefalitleri, Kolorado ateşi, Kayalık Dağlar benekli ateşi ile karışabilir. Ayrıca kanama diyetezi ile seyreden noninfeksiyöz tablolardan idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), akut lösemi, hemolitik üremik semdrom (HÜS), trombositik trombositopenik purpura (TTP), dissemine intravasküler koagulasyon (DİK), kollagen vasküler hastalıklar, HELP sendromu ve zehirlenmelerle de karışabilir (4). Afrika'da Lassa Ateşi ve Filovirüsler, Ebola ve Marburg virus infeksiyonları ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

2.1.9. Laboratuar bulguları

Hastalarda ortak olarak görülen laboratuar bozuklukları temel olarak etkilenen sistemlerle ilgilidir. Hematopoietik sistem tutulumuna bağlı olarak lökopeni, nötropeni, trombositopeni sıklıkla görülmekte, kanamaya bağlı olarak anemi görülebilmektedir. Karaciğer tutulumu sonucu aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yükseklikleri, aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTZ) uzaması, kanama zamanı ve protrombin zamanı (PT) uzaması, INR yüksekliği görülebilir. Yine gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) gibi enzimlerde yükselme görülebilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, kas enzimlerinden kreatin kinaz (CK) artar.

Hastalığın ağırlığı ve böbrek tutulumuna bağlı olarak idrarda önce proteinüri ve hematüri görülebilir. Üre ve kreatinin değerleri de yükselebilir (2,3).

2.1.10. Tedavi

KKKA hastalığında temel tedavi destek tedavisidir. Sıvı ve elektrolit takibi yapılmalı, gereğinde vazopresörler verilmelidir. Ciddi solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların yoğun bakımda izlenmesi tavsiye edilir. Hematolojik parametreler sıkı takip edilip yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Trombositlerin fonksiyonunu bozabilecek veya toksik olabilecek aspirin, nonsteroid antiinflamatuarlar ve antikoagülanların verilmesi kontrendikedir. İntramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (4,22,25,26).

Damar endotel hasarı sıvı kaybına yol açtığından sıvı replasmanı gereklidir. Kristaloidler, vazopresörler ve kardiyotonik ilaçlar (dopamin, dobutamin, norepinefrin) kullanılabilir. Böbrek yetmezliği geliştiğinde periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanabilir (22, 15, 26).

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu, kanamalı hastalarda ve cerrahi girişim yapılacaklarda trombosit sayısı <50,000/ml ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı <10,000/ml ise uygulanmalıdır (1-2 U/10 kg) (15).

Taze donmuş plazma (TDP, 15-20 ml/kg), INR'nin 1,5 üzerine çıktığı durumlarda verilmesi düşünülebilir. Taze donmuş plazma yerine, fibrinojen konsantreleri (total doz 2-3 g) veya kriyopresipitatlar (1 U/10 kg) verilebilirse de TDP, DİK'te eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) DİK'li hastalarda özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir (15).

KKKA'nin özgül antiviral tedavi planı olmamakla birlikte, günümüzde kullanılabilecek tek antiviral ilaç ribavirindir. Ribavirin ve analoglarının bazı viral kanamalı ateşlerde faydalı olduğu gösterilmiştir. Ribavirin bir guanozin nükleotid analoğudur (1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3karboxamid). Paramiksovirüs, arenavirüs, bunyavirüs, herpesvirüs, adenovirüs, poksvirüs ve human immündeficiency virüsü (HIV) içeren RNA ve DNA virüslerinin çoğunun invitro replikasyonunu inhibe eder (25). Ribavirin etkisi ancak gözlemsel ve geriye dönük kontrollü çalışmalarla tanımlanmış olup çalışmaların bir kısmında mortaliteyi azalttığı (27,28) bazılarında

değiştirmediği (29) gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ribavirinin, KKKA hastalarının seyri ve mortalitesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (30). Oral ribavirinde olduğu gibi IV ribavirin de ülkemizde yapılan bir çalışmada mortalite üzerine etkisiz bulunmuştur (31). Ribavirinin KKKA virüsüne invitro etkisi gösterilmiştir (25, 26, 32).

Ribavirinin hemolitik anemi, döküntü, kaşıntı, öksürük, uyku bozukluğu ve depresyon gibi yan etkileri vardır. Embriyotoksik ve teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kullanımı kontrendikedir (22, 23, 25, 26, 33).

Hastaların kan ve kan ürünleriyle parenteral teması söz konusu olduğunda profilaktik olarak günde dört defa 500 mg oral ribavirin 7 gün süreyle verilmesi önerilmektedir (34).

2.1.11. Kötü Prognoz Kriterleri

KKKA'inde prognozu kötüleştiren klinik ve laboratuvar bulguları hakkında bazı otörlerce çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Swanepoel ve ark. hastalığın ilk 5 günü içinde laboratuvar kriterlerini değerlendirmişler ve bazı kriterlerin varlığında hastalığın prognozunun kötüleştiğini rapor etmişlerdir (3). Bu kriterler; beyaz küre sayısı 10000/ml ve üzerinde, trombosit sayısının 20000/ml ve altında olması, AST seviyesi 200U/L ve üzerinde, ALT seviyesinin 150U/L ve üzerinde olması, aktive PTT'nin 60 saniye ya da daha uzun, fibrinojen seviyesinin 110 mg/dL veya daha düşük olmasıdır. Ağır seyirli vakalarda AST ve ALT seviyeleri dikkat çekici ölçüde yüksek bulunmuştur.

Başka bir çalışmada, AST >700 U/L ve ALT >900 U/L değerinin yüksekliğinin fatalite göstergesi olduğu görülmüştür (35). Ense sertliği, konfüzyon, birden fazla bölgede kanama, uzun süren ateş (29), şuur bozukluğu, splenomegali, somnolans, hematemez, melena, yüksek ateş, DİK, böbrek yetmezliği klinik olarak tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir (27).

2.1.12 Korunma ve kontrol

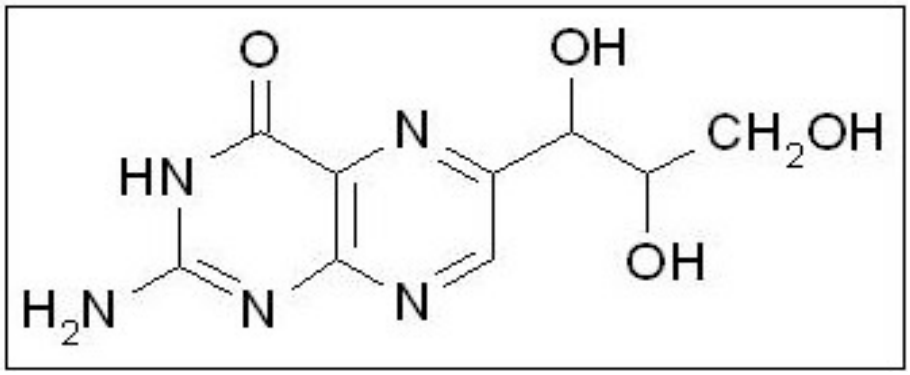
Hyalomma türü keneler Türkiye ve çevresinde genel olarak Nisan ve Ekim ayları arasında aktiftirler. Özellikle bu dönemlerde kene tutunmasına karşı önlemler alınmalıdır (36).

Hastane personelinin korunmasında hasta ve hastanın sekresyonları ile temas sırasında mutlaka universal önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu şekilde temas söz konusu olduğunda, temaslının en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir (36). Temas sonrası proflakside günde dört defa 500 mg oral ribavirin 7 gün süreyle verilmesi önerilmektedir (34). Deri yüzeyine N, N-dietil-metatoluamide (DEET) kullanılması, permetrin takviyeli giysiler giyilmesi ve kene için sık muayene önemlidir. Ayrıca koyun ve inek gibi hayvanlar ile yakın temastan kaçınılmalıdır (4,37). KKKA tanılı bir hasta kabul edildiğinde; hasta izole edilmeli, personele gerekli eğitim verilmeli, personel koruyucu ekipman giymeli, çevresel yüzeyler ve hastaya kullanılan malzemeler 1:100 (yüzey temizliği için) klorlu dezenfektanlar ile temizlenmelidir (11).

Fare beyninden izole edilen virüsün formalin inaktivasyonu ile aşı yapılarak yıllar önce Rusya ve Bulgaristan'da kullanılmıştır. Yüksek miktarda antikor cevabı oluşturduğu ancak efektif kullanımı olmadığı bildirilmiştir (4). Ülkemizde de aşı çalışmaları devam etmektedir.

2.2.Neopterin

Neopterin (D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropilpterin) ilk defa 1965 yılında insan idrarında tesbit edilmiştir. Neopterinin T-hücre aktivasyon markerı olarak keşfi ise 1980'li yıllara dayanır (38).



Şekil 4. Neopterin (D-erythro-1', 2', 3'-trihydroxypropylpterin)

1. Vücut sıvılarında artmış neopterin konsantrasyonları hücresel bağışıklıkla ilişkili hastalıklarla ilşikilendirilebilir (39,40).

HIV enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlar, hücre içi bakteri veya paraziter hastalıklar, otoimmün hastalıklar, inflamatuar hastalıklar,organ nakli rejeksiyonu ve bazı kötü huylu hastalıkların takibi gibi. Tüm bu farklı hastalıklarda hücresel immün sistem patogeneze katılır ve neopterin konsantrasyonları çok yakından bu hastalıkların ilerlemesiyle bağlantılıdır. Dolayısıyla neopterin konsantrasyonlarının belirlenmesi bağışıklık sisteminin aktivasyon derecesini göstermesi açısından önemlidir.

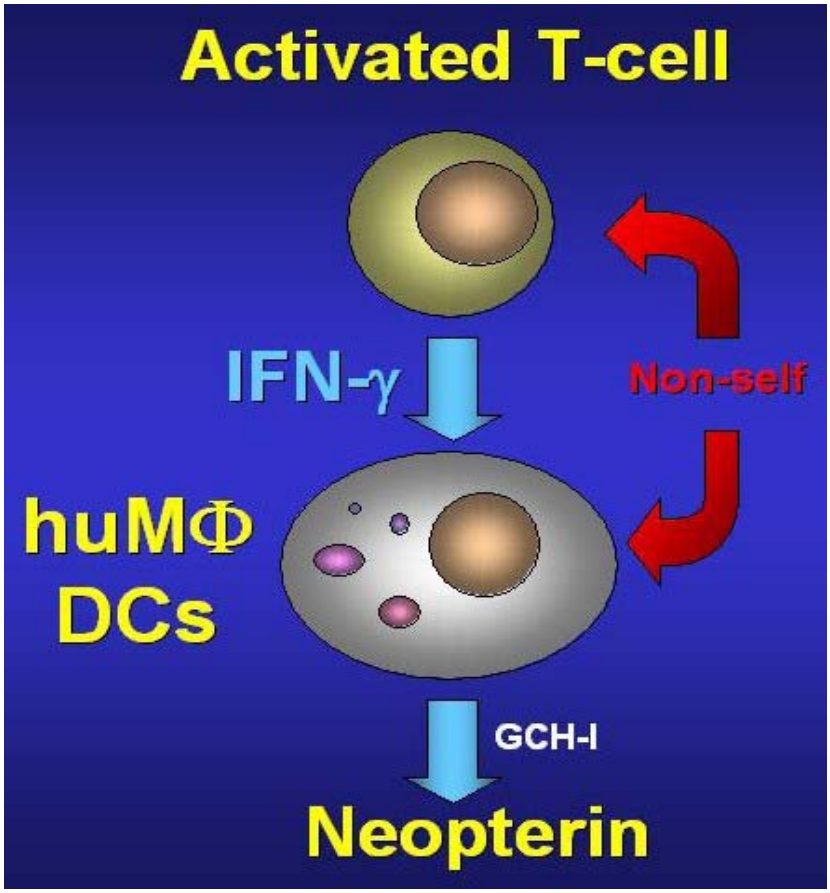
2.Bağışıklık aktivasyonu, sitokin salınımı ve neopterin oluşumu arasındaki ilişki:

2.1. Neopterin oluşumunun immunolojik ve biyolojik temelleri

T-lenfositleri yabancı ya da modifiye hücrelerle tanıştıklarında interferon-γ gibi, lenfokinler diye adlandırılan çeşitli mediatörler üretirler. Bir sonraki adımda, oluşan interferon neopterin üretim ve salınımı için insan monosit/makrofajlarını uyarır (16).

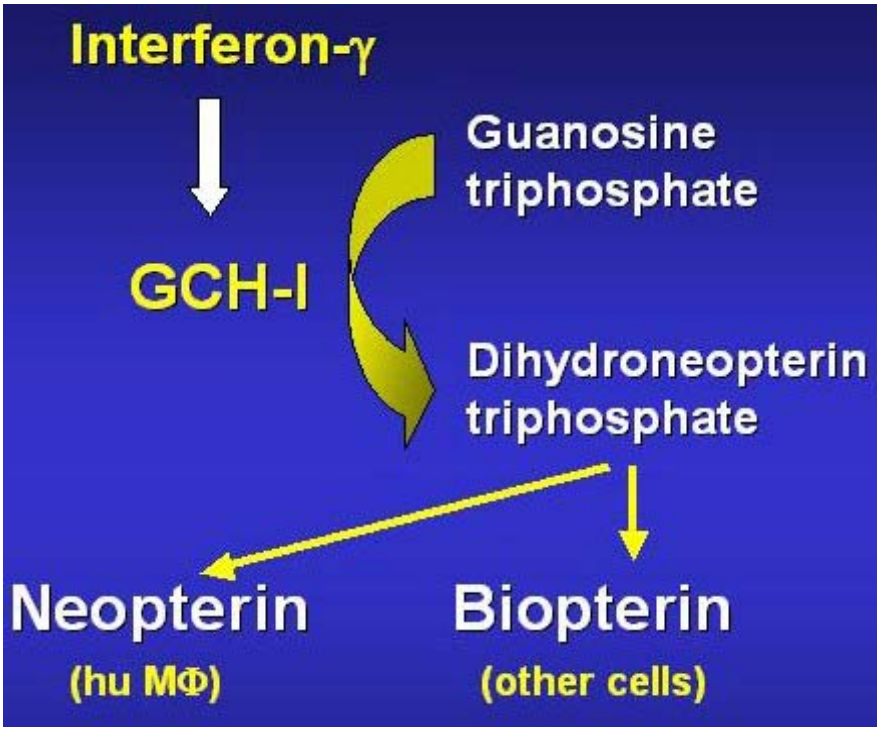
Neopterin, 6-D-erythrotrihydroxypropyl-pterin, düşük molekül kütlesi bir maddedir ve (GTP) pteridine-biyosentez anahtar enzimi tarafından guanozintrifosfattan sentezlenir: GTP cyclohydrolase I. Böylece GTP-siklohidrolaz, guanozin trifosfatı ara form olan 7,8-dihidroneopterin-trifosfata parçalar. Diğer hücre ve türlerin aksine, insan monositler/makrofajları az miktarda biopterin oluşturucu enzim pürivol-tetrahydropterin sentaz (PTPS) ye sahiptirler, böylece neredeyse sadece neopterin ve 7,8-dihydroneopterin sentezlenmiş ve (41) ve salınmış olur. Bu nedenle önemli miktarda neopterin sadece insanlarda ve primatların vücut sıvılarında bulunur. IFN-γ, neopterin üretimini önemli oranda indükleyen tek sitokindir (42). Ayrıca tümör nekroz faktörü-α doğrudan neopterin oluşumuna neden olamaz, ancak neopterin salınımı IFN-γ ile birlikte tetikler (43,44) .

Neopterin oluşum miktarının interferon-γ tarafından aktive edilen monositler/makrofaj populasyonunun pozitif ve negatif yönde regülasyonunda kombine etkisi olduğu düşünülmektedir. İnterferon-γ özellikle aktive T-lenfositleri tarafından oluşturulur ve neopterin oluşumu için kesin tetikleyicidir.



Şekil 5. İmmun Yanıt Esnasında, TH1 Aktive T Hücreleri İnterferon Gama Salınımına Neden Olur ve Dentritik Hücreler GTP Siklohidrolaz Enzimini Uyararak Neopterin Üretimine Neden Olurlar

Dolayısıyla aktive T hücre popülasyonunu etkileyen durumlar aktive monosit/makrofaj düzeyini de değiştirip dolaylı olarak neopterin oluşumunu da etkiler. Periferal mononükleer hücrelere dışarıdan interlökin-2 ilavesi nin invivo şartlarda T-hücrelerinin aktivasyonu sonucu neopterin salınmını artırdığı gözlenmiş fakat bu sitokinin neopterin salınımı üzerine monosit/makrofaj aracılı direkt etkisi tesbit edilememiştir. Benzer şekilde, interlökin-12 neopterin oluşumunu artırabilir. Tam tersi Siklosporin-A gibi immun baskılayıcılar T hücre oluşumunu inhibe ederek neopterin üretiminin azalmasına neden olurlar.



Şekil 6. Guanozin Trifosfattan (GTP) Neopterin Oluşumu: Cyclohydrolase 1 (GCH-1) GTP'yi Parçalayarak 7,8-Dihydroneopterintriphosphate Oluşturur.

Neopterin değerlerini izlemek interferon-γ analizleri ile karşılaştırıldığında daha üstündür. Neopterin yarı ömrü yalnızca renal atılımına bağlıdır. Sitokinlerin yarı ömürleri ve klinikte tanısal kullanılabilirlikleri bazı koşullarla sınırlıdır. Örneğin interferon-γ salındıktan sonra hedef hücreye çok hızlı bağlanır veya çözünebilir reseptörlerce çok çabuk nötralize edilirler. Bu nedenle, yerel olarak oluşturulan sitokinler genellikle kan dolaşımına ulaşamazlar ve rutin laboratuar tanıda iyi değillerdir (45). Bunun ötesinde, neopterin düzeylerinin ölçümü yalnızca tek bir sitokinin etkisini yansıtmaktan öte, immünolojik sistemin toplam etkisini belirlemek ve monosit/makrofaj nüfus ağ ve etkileşimlerini göstermek açısından da önemlidir. Bağışıklık hücreleri arasındaki çoklu iletişimin yansıması, bir immunodiagnostik gösterge olarak neopterin ölçümlerinin değerini gösterir. Aktifleştirilmiş hücresel bağışıklık sistemi ile ilgili olan işlemlerin yanı sıra, artmış neopterin düzeyleri, biopterin biyosentez defekti sonucu oluşan nadir bir doğumsal metabolik kusur olan fenilketonüri (PKU) hastalığında ayırıcı tanıda kullanılabilir (46).

.

2.2.1. Neopterin türevleri ve redoks sistemleri

Son veriler neopterin türevlerinin makrofajların sitotoksik mekanizmasına da olası katılımını göstermektedir (47). Monosit/makrofaj, reaktif oksijen türleri arasındaki ilişki ile neopterin tesbiti arasında güçlü bir bağ tesbit edilmesi, neopterinin immünolojik olarak indüklenen oksidatif stresin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebileceğini göstermektedir (41). Diğer taraftan, neopterin türevleri; oksijen, azot ve klorinin etkilerine nüfuz edebilir. Neopterinin H2O2, HOCl, kloramin ve peroksinitrit gibi maddelerin güçlü bir artırıcısı olduğu kanıtlanmıştır. Bu sonuçlar neopterinin yeni bir fizyolojik rolü olduğunu, yani aktive makrofajların sitotoksik efektör fonksiyonları üzerine endojen bir düzenleyici olduğu düşünülmektedir (47). İnterferon-γ tarafından uyarılan makrofajların en önemli sitotoksik reaksiyonlarından biri de arjininden indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz (iNOS) tarafından NO sentezidir. Bu mekanizma çeşitli türler için bilinen, ancak insanlar için şimdiye kadar sınırlı saptanabilen bir durumdur (49). iNOS fonksiyonu için bir kofaktör olarak 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin gerektirir bu da sadece insan aktive edilmiş monositler/makrofajlar içinde çok düşük bir konsantrasyonda mevcuttur. Düşük konsantrasyonun nedeni yüksek neopterin üretimidir. Bu nedenle, insan monositlerinde /makrofajlarındaki eksik sitotoksik mekanizma yüksek neopterin üretimi ile telafi edilmelidir (50). Aynı zamanda neopterinin ONOO-etkilerini artırdığı da bulunmuştur (51,52). Neopterin türevlerinin genelde redox balanslı moleküler biyolojik yollar ile de etkileşim içinde olduğu gözlenmektedir. In vitro olarak, neopterin türevleri nükleer faktör-kB (53,54) ve iNOS aktifleşmesine neden olurlar (55). Buna benzer şekilde, programlanmış hücre ölümü, apoptoz, neopterin türevleri ile uyarılırken eritropotein oluşumu inhibe edilir (56,57). Son raporlar neopterin ve 7,8-dihydroneopterinin proto-onkogen salınımını aktive ettiğini göstermektedir (58).

2.2.2. Vücut sıvılarında neopterin tesbiti

Neopterin vücut sıvıları içinde biyolojik ve kimyasal olarak kararlı olan ve moleküler ağırlığı düşük bir maddedir ve laboratuvar tanıda rutin ölçümler için kolaylıkla uygulanabilir. Neopterin böbrek tarafından elimine edilir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmadıkça, serum neopterin konsantrasyonları idrar göstergeleri ile takip edilir (59).

Aslında neopterinin serum ya da idrardan ölçümleri eşit duyarlılıktadır. 7,8-dihydroneopterin ölçümü laboratuvar tanısında rutin uygulama için uygun değildir (60). Çünkü kimyasal olarak stabil değildir ve oksidasyon esnasında kolaylıkla parçalanabilir. Neopterin güneş ışığına karşı biraz hassastır, örnekler taşıma ve depolama sırasında ışıktan korunmalıdır.

2.2.3. Protein içeren vücut sıvılarında tesbit

Serum, plazma ve diğer protein içeren vücut sıvılarında örneğin serebrospinal sıvı, pankreas suyu veya asit sıvılarında neopterin düzeyleri immunoassay ile belirlenir (ELISA veya RIA) (59, 60, 61). Serum veya plazma Neopterin konsantrasyonları arasında farklılık bulunmamakta. Neopterinin immunoassay yöntemiyle tek bir ölçümü için serum, plazma veya beyin omurilik sıvısından 20-100µl gereklidir. Serum veya plazmada neopterin içeriği oda sıcaklığında 3 gün boyunca stabildir, bu olanak özel soğutma olmadan örneklerin taşınabilmesini sağlar. Örnekler bir haftadan az saklanacaksa 4°C'de bekletmek yeterli ancak daha uzun bir süre için örneklerin donmuş olarak muhafaza edilmesi gerekmektedir (-20 ° C kadar üç ay). Neopterin miktarının azalmasına neden olabileceğinden tekrarlanan çözülme-donma döngülerinden kaçınılmalıdır. Safra neopterin konsantrasyonları ölçümleri için örnekler fizyolojik NaCl çözeltisi (=% 0.9 NaCl) ile seyreltilmelidir (Örneğin 100µl safra sıvısı artı 1000µl NaCl).

2.2.4. İdrarda neopterin ölçümleri

Genelde idrar örneklerinde neopterin tayini yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle yapılır. Hızlı, hassas ve kesin sonuç veren bir yöntemdir. İmmünolojik yöntemler HPLC ölçümü ile aynıdır.

2.2.5. Normal değerler

Serum veya plazma neopterin değerleri arasında hiçbir fark yoktur. Ortalama konsantrasyonlar 5.2+2.5 nmol/L. Normal değerler ve tolerans üst sınırları (%95) yaşa bağlıdır. Neopterin konsantrasyonlarını yaşa göre gruplara ayırabiliriz. BOS neopterin konsantrasyonları serum veya plazmaya göre biraz daha düşüktür (62).

Tablo 3: Sağlıklı bireylerin çeşitli vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonları

Neopterin idrar(µmol/mol creatinine)		
Yaş	**Erkek**	**Kadın**
19-25	123±30	128±33
26-35	101±33	124±33
36-45	109±28	140±39
46-55	105±36	147±32
56-65	119±39	156±35
>65	113±38	151±40
Neopterin serum (nmol/l)		
Yaş	**Erkek**	**Kadın**
19-75	5.3±2.7	8.7
>75	9.7±5.0	19.0
Neopterin serebrospinal sıvı (nmol/l)		
Yaş	Erkek	Kadın
19-75	4.2±1.0	5.5

2.2.6. Neopterin ölçümlerinin klinik uygulaması

Klinik laboratuvar tanısında neopterin ölçümlerinin yararlı uygulamalar aşağıda listelenmiştir:

Enfeksiyonlar

-İntraselüler yaşayan bakteri ile virüs enfeksiyonları ve paraziter enfeksiyonlar

-HIV ile enfekte kişilerde prognozu öngörmek için

-Bakteriyel/Viral enfeksiyon ayrımında

Otoimmün hastalıklar ve diğer inflamatuar hastalıklar

-Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Wegener granülomatozu, Crohn hastalığı, ülseratif kolit

Malign hastalıklar

-Prognoz tahmini ve jinekolojik ve hematolojik neoplazilerin takibi; prostat, bronş kanseri ve gastrointestinal kanser takibi

Doku nakli

-Rejeksiyon veya infeksiyon gibi komplikasyonların tanısı

Tedavinin izlenmesi

-Artmış neopterin düzeylerinin görüldüğü immunmodülasyon takipli hastalıklar (örneğin HIV enfeksiyonu tedavisi, tüberküloz antibakteriyel tedavisi)

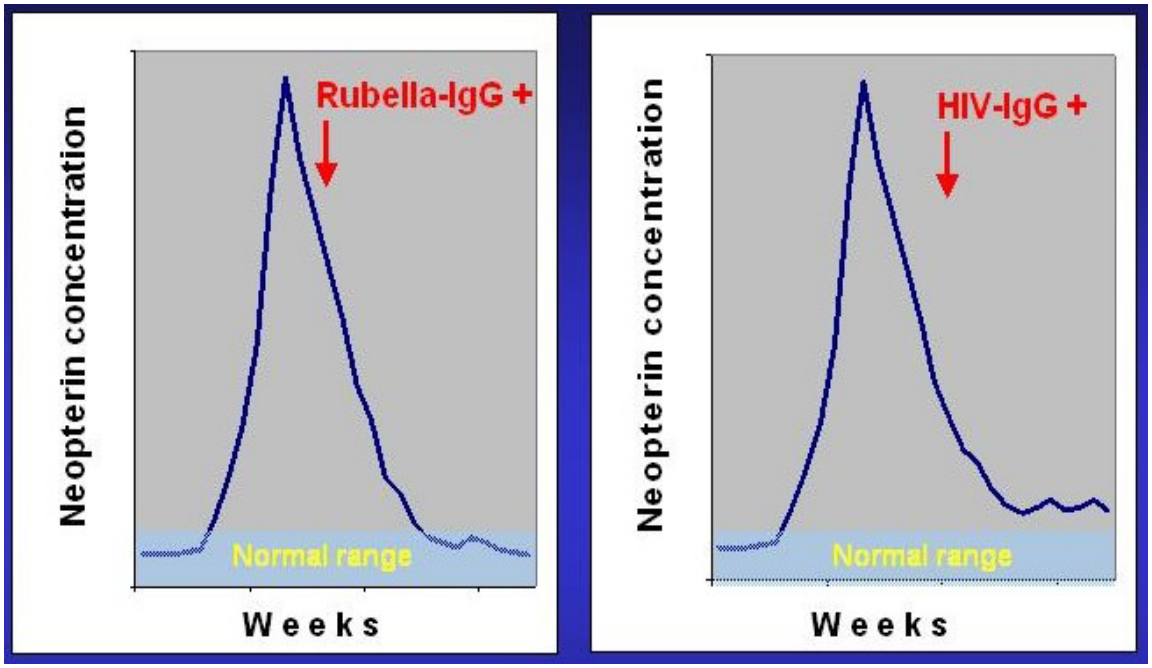
2.2.7. Enfeksiyonlar

Organizma virüsler, intraselüler yaşayan bakteriler, parazitler veya mantarlar tarafından enfekte edildiğinde hücresel bağışıklık sistemi aktif hale gelir. Buna ek olarak, immünolojik süreçler gram-negatif bakteriler tarafından üretilen endotoksinler tarafından başlatılabilir ve bu da T-lenfosit aktivasyonu ve interferon-γ oluşumu ile sonuçlanır ve bu oluşum da vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir.

2.2.7.1. Viral enfeksiyonlar

Akut viral enfeksiyon geçiren hemen hemen tüm hastalarda neopterin düzeyleri artar. Akut hepatit A veya B hastalarında (63), Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu olanlarda (64) ve kızamık gibi enfeksiyonlarda bu artış gösterilmiştir. Neopterin konsantrasyonları genellikle hastalığın yaygınlığını ve aktivitesini yakından yansıtır. Neopterin ayırıcı tanıda ek bir parametre olarak da kullanılabilir, örneğin kronik non-A/non-B-hepatit tanısı olan hastalarda neopterin düzeyleri non-infeksiyöz yağlı karaciğer (65) hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmaktadır. Viral enfeksiyonların seyri sırasında neopterin düzeyleri ilk semptom ortaya çıkmadan önce ve spesifik antikorların oluşumu öncesinde (39) genellikle saptanabilir hale gelmektedir. Antikor serokonversiyonu sonrası neopterin düzeyleri birkaç gün içinde azalır ve konvelesan dönemde normal sınırlar içine döner. Çeşitli viral enfeksiyonlar arasında neopterin konsantrasyonları açısından temelde bir fark yoktur.

Örneğin, bir DNA virüsü olan CMV enfeksiyonu ile RNA-virüsü ile oluşan kızamıkçık arasında neopterin konsantrasyonları açısından benzer oranlar vardır (66,67).

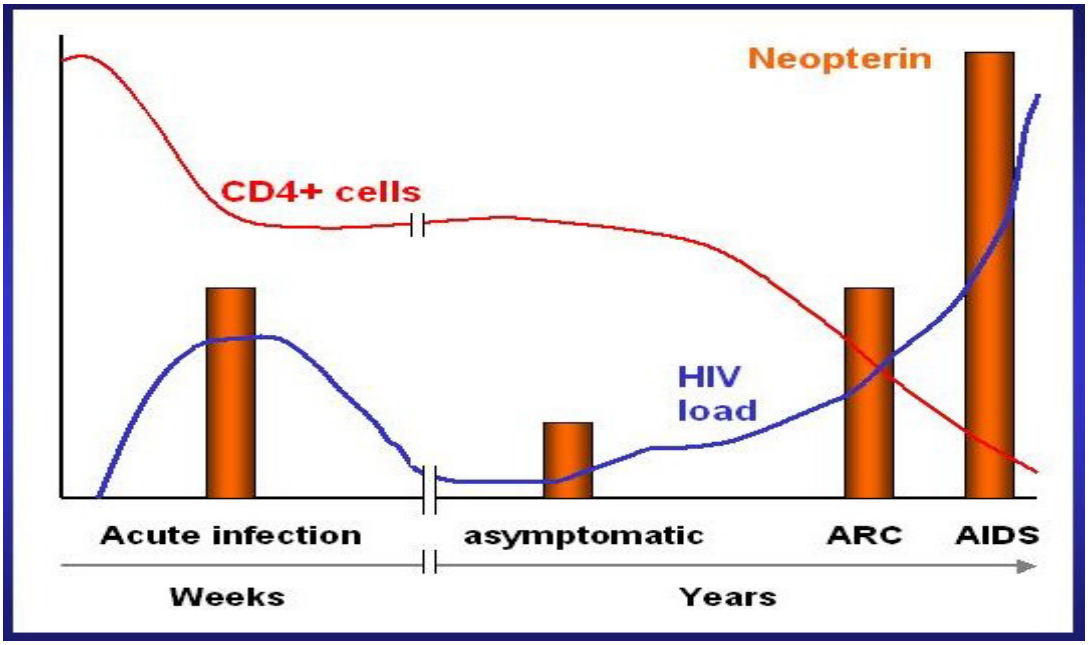


Şekil 7. Akut kızamıkçık virüs enfeksiyonu sırasında (67) ve akut HIV enfeksiyonu sırasında (68) neopterin düzeyleri: Her iki olay da neopterin artış düzeyleri (IgG+) serokonversiyonu öncesi başlar. Rubella enfeksiyonunda neopterin seviyeleri serokonversiyon sonrası bazal değerlere dönerken, akut HIV enfeksiyonunu takiben neopterin normalden yüksek seviyelerde kalır.

2.2.7.2.İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü İle Enfeksiyonlar (HIV)

Serum ve idrarda artmış neopterin düzeyleri AIDS'li hastaların neredeyse % 100'ünde bulunabilir. Ancak zaten HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde artmış neopterin düzeyleri sıklıkla bulunmaktadır (39). HIV enfeksiyonunun akut dönemindeki neopterin düzeyleri diğer viral enfeksiyonların serokonversiyon öncesi dönemi ile benzerdir, ancak serokonversiyon sonrası dönemde HIV enfeksiyonunda diğer enfeksiyonlara göre neopterin düzeyleri tamamen normale dönmez (68). HIV ile enfekte kişilerin yaklaşık % 80'inde serokonversiyon sonrası neopterin düzeyleri normal aralığın üstünde kalır (69,70). Böylece, HIV enfeksiyonunun sonraki asemptomatik aşamasında hemen hemen her hastada artmış neopterin düzeyleri görülür. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte neopterin düzeyleri de gittikçe artar ve en üst düzeye AIDS safahsında ulaşır. Neopterin HIV enfeksiyonunun gelecekteki seyrine dair tahmini için geçerli bir parametre haline

gelmiştir (69, 70, 71). Neopterin konsantrasyonlarının prediktif değeri CD4+ T-hücreleri ile karşılaştırılabilecek düzeydedir (69).



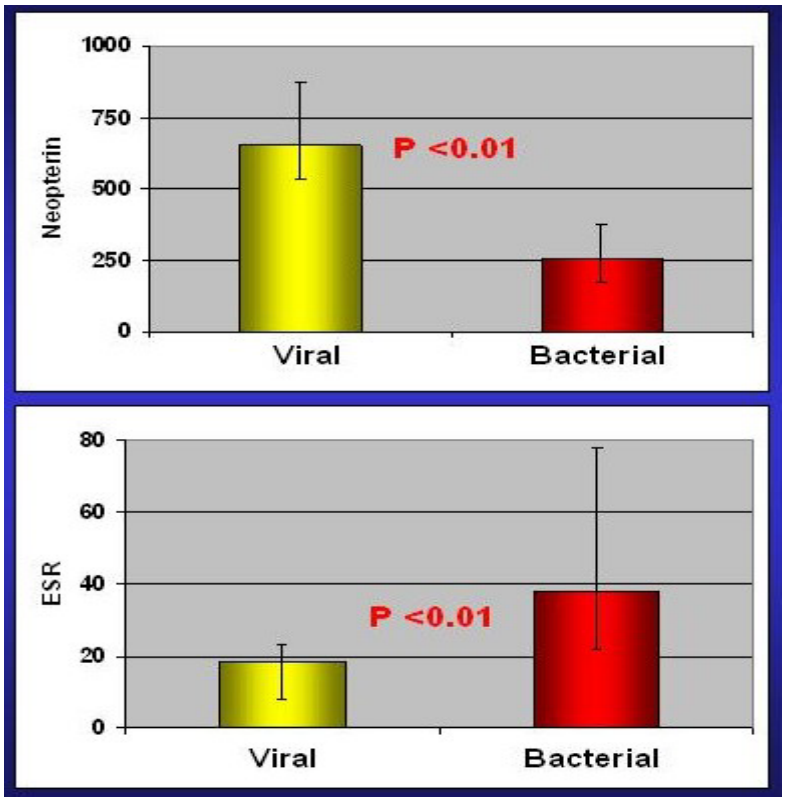
Şekil 8. HIV ile enfekte kişilerde neopterin düzeylerinin şematik gösterimi:Akut infeksiyonu takiben serokonversiyon döneminde hastaların yaklaşık dörtte üçünde neopterin düzeyleri artmaya devam eder;AIDS safhasına kadar bu artış devam eder. CD4+T-hücrelerinin sayısı neopterinle ters orantılı olarak hareket ederken, HIV virüs yükü doğru orantılı hareket eder.

HIV enfeksiyonunda antiretroviral tedavi sonrası bir kaç gün içinde neopterin düzeylerinde düşüş tesbit edilmiştir (72). İlginç bir şekilde, çeşitli revers transkriptaz inhibitörleri arasında neopterin etkilemek açısından farklar bulunmuştur (73). HIV ile infekte kişilerde artmış neopterin seviyeleri hücresel immün sistem aktivitesindeki artışı yansıtmakta ve virüsün organizmada yeniden çoğalmakta olduğunu göstermektedir. Neopterin seviyeleri ve virüs yükü arasında bir bağlantı bulunmuş; yüksek neopterin düzeyleri olan hastalardan HIV'in çok daha kolay izole edildiği ve bu bireylerde yüksek revers transkriptaz aktivitesi ile birlikte replikasyonun hızlandığı görülmüştür (74).

2.2.7.3. Parazit ve İntraselüler Bakteri Enfeksiyonları

Artmış neopterin düzeyleri tüberküloz, cüzzam, melioidosis, sıtma ve şistozomiazis gibi intraselüler yaşayan bakteri ve parazit enfeksiyonlarında da tespit edilmiştir (75-81) .

2.2.8. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ayırıcı tanı



Şekil 9. Neopterin düzeyleri viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara göre anlamlı olarak daha yüksektir

Neopterin ölçümleri viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasında ayırıcı tanıyı desteklemek için kullanılabilir (82). Akut viral enfeksiyonlarda yüksek derecede artmış neopterin seviyeleri bulunurken, aksine bakteriyel enfeksiyonlarda genellikle normal ya da hafif artmış değerler tespit edilebilir. Neopterin ölçümlerinin akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlarını ayırt etmede sedimantasyon hızı veya lökosit sayımından daha iyi bir belirteç (82) olduğu gösterilmiştir.

2.2.9. Çoklu travma ve sepsis

Yoğun bakımdaki travmatize veya post-operatif hastalarda septik komplikasyonların gelişimini tahmin etmede neopterin seviyelerindeki yükselmenin yol gösterici olduğu gösterilmiştir. Multipl travmalı hastalardan sepsis gelişenlerde sepsis gelişmeyenlere göre neopterin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Sepsisli hastalarda neopterin survey tahmininde kullanılmış ve ölenlerde yaşayanlara göre daha yüksek seviyede bulunmuştur.

2.2.10. Serebral enfeksiyonlar

Neopterin penetrasyonu kan-beyin bariyeri aracılığıyla olduğundan, kan ve beyin omurilik sıvısındaki neopterin seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki vardır (83). Serebral enfeksiyonların seyri sırasında intratekal neopterin oluşumu meydana gelir ve bu durumda BOS neopterin düzeyleri intratekal hastalık etkinliğini çok yakından yansıtır (62). Yüksek BOS neopterin düzeyleri viral ve bakteriyel kökenli SSS enfeksiyonlarında yaygındır (62). Serum neopterin seviyeleri sistemik enfeksiyon yokluğunda normal olduğundan, neopterinin BOS ve serumda tayini çocuklarda menenjit ve febril konvülziyon ayırıcı tanısı için yararlıdır (84,85).

2.2.11. Otoimmün hastalıklar ve diğer inflamatuar hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda neopterin düzeylerinin bakılması, hastalığın şiddetini yansıtmak için hassas ve kolay bir yöntemdir.

2.2.12. Romatoid artrit

Romatoid artritli hastalarda neopterin düzeyleri hastalığın şiddeti ile orantılıdır (86).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Mart 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen erişkin yaştaki hastalar arasında yapılmıştır.

3.2.Hasta Seçimi

Mart-2009 ile Eylül-2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine KKKA tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar detaylı anamnezleri alındıktan sonra kendilerine yapılacak işlem hakkında bilgi verildi. Hastalık nozokomiyal yol ile bulaşabildiğinden hastaların takibi sırasında sıkı bariyer önlemleri (eldiven, önlük, maske vb.) alındı.

Her hasta için şu veriler hasta dosyalarına önceden oluşturulmuş formlara kaydedildi: (1) Demografik ve epidemiyolojik veriler: Yaş, cins, hastanın işi, hastanın yaşadığı yer, epidemi alanına seyahat öyküsü, kene teması ve kenenin koparılırken parçalanması öyküsü, hayvan teması; (2) Klinik veriler: Hastalık semptomlarının başlama tarihi, başvuru anındaki hastalık semptomları ve klinik bulguları; (3) Laboratuvar verileri: Rutin kan ve biyokimyasal test sonuçları, mikrobiyolojik test sonuçları; (4) Uygulanan tedaviler: ribavirin tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı ve verilen kan ve kan ürünleri (trombosit üspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, tam kan); (5) Sonuç verileri: Şifa veya ölüm (Ek 1=Form).

Hastalar, Swanepoel kriterleri (Swanepoel) (14) ile Ergönül ve arkadaşlarının önerdiği modifiye kriterlere (35) göre ve ayrıca klinik olarak kötü prognoz kriterleri (29) göz önünde bulundurularak hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Sağlıklı kontrol grubu aynı yörede bulunan, yaşam özellikleri benzer, yaş ve cinsiyetleri hasta grubuyla uyumlu sağlıklı gönüllü erkek ve kadınlar arasından seçilen 25 kişi tarafından oluşturuldu. Kontrol grubundan sadece bir kez serum seviyeleri ölçülerek her kontrol için ayrı ayrı kaydedildi. Kontrol grubunda hiçbir olguda bilinen hepatik, renal ve pankreatik yetmezlik, gastrointestinal, akut kardiyovasküler,

serebrovasküler hastalık ve hipertiroidizm öyküsü mevcut değildi. Ayrıca olguların hiçbiri son bir aydır sigara ve ilaç kullanmıyordu.

3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları

3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması

Hastaların kanları gönüllülük esasına göre alındı ve gönüllü bilgilendirme formu okunarak hasta ya da yakını tarafından onam formu imzalatıldı (Ek 1). KKKA şüpheli her hasta hastaneye kabul edildiğinde her hastadan 2 adet her biri en az 2 ml olan serum eldesi için kan örnekleri alındı. Kanlar 30 dakika bekletildikten sonra 2000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıştırıldı ve ependorf tüplerine konuldu. Bir serum örneği, KKKA tanısında kullanılan serolojik ve virolojik testlerin yapılması için uygun taşıma usüllerince KKKA Ulusal Referans Merkezi (Refik Saydam Hıfsısıhha Enstitüsü, Ankara)'ne gönderildi. Çalışmaya alınan hastalar bu referans laboratuvarca yapılan testler neticesinde spesifik IgM antikoru pozitif olan ya da PCR ile serumlarında KKKAV varlığı doğrulanmış hastalardı. Hasta grubunun diğer serum örneği ise, neopterin seviyelerinin başvuru anı için sonradan ölçülmek üzere -70 C°'de saklandı.

Aynı şekilde kontrol grubu bireylerinin serumları da çalışma yapılıncaya kadar aynı şartlarda saklandı.

3.3.2.Serum Neopterin Seviyelerinin Saptanması

Hasta grubunda önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, aktif veya kronik tüberkülozu olanlar, KKKA harici bilinen akut enfeksiyonu olanlar, gebeler ve son 1 ay içinde anti-inflamatuvar ilaç alanlar ile KKKA tanısı için yapılan laboratuvar testleri negatif olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait önceden alınan ve -70 C°'de saklanan serum örneklerinde neopterin, ELISA metodu ile, ticari kitler kullanılarak üretici firmanın talimatına uygun olarak ölçüldü. Dondurulmuş serum örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek çözünmeleri sağlandı ve tüm ölçümler aynı günde yapıldı. Neopterin ölçümü için (DRG Instruments, USA) kit kullanıldı. Neopterin kiti 0 ng/ml-100 ng/ml aralığında ölçüm yapabilmekteydi.

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan 60 hastadan elde edilen tüm veriler Mikrosoft Windows veritabanlı Statistical Package for Social Sciensess (SPSS; Ver:20.0) istatistik programına yüklendi. Elde edilen sonuçlar sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Simirnov testi ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U, kategorik verilerin analizi ki-kare, sitokinler ile ALT, AST, CK, LDH, PT, PTT, INR, WBC, PLT değişkenleri arasında pearson korelasyon analiz testleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda H1 hipotezi kullanıldı, yani analiz sonucu elde edilen değerler arasındaki farklılık anlamlı kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet durumlarının uyumu değerlendirildi. Hastalara ait demografik özellikler karşılaştırıldı. Hastaların semptomlarının sıklığı değerlendirildi. Hastalara ait fizik muayene bulgularının sıklığı değerlendirildi. Ölümle ve şifayla sonuçlanan hastalara ait laboratuar bulguları karşılaştırıldı.

Hastaların serum neopterin seviyeleri;

- Ölen ve yaşayan hastalar arasında
- Semptomların başladığı günden çalışma kanı alınıncaya kadar geçen süreye göre
  - Grup 1: 1-3 gün
  - Grup 2: 4-7 gün
- Ağır ve hafif-orta grup hastalar arasında
- Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında
- Ağır seyreden hastalarla kontrol grubu arasında
- Hafif-orta seyreden hastalarla kontrol grubu arasında
- Hastalardaki laboratuvar bulgularından;
  - ALT, AST, CK, LDH seviyeleri arasında
  - PT, PTT, INR düzeyleri arasında
  - WBC, PLT miktarları arasında
- Klinik olarak;
  - Kanama varlığı ile
  - Şuur değişikliği olmasıyla
  - Pozitif akciğer muayene bulgularının (ral, ronküs, wheezing) varlığı ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1.Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Çalışma toplam 60 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastaların 34'ü (% 56.7) erkek, 26'sı (% 43.3) kadındı. Sağlıklı kontrol grubu 25 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunda 14 erkek (% 56) , 11(% 44) kadın yer alıyordu (Tablo 4). Hastaların yaş ortalaması 50.48 ± 16.85 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50.88 ± 14.85 olup ağırlık kriterlerine göre hastaların 18'i (%30) ağır, 42'si (%70) hafif-orta gruba dahildi. Çalışmaya alınan 60 hastanın 6 tanesi (%10) öldü. Hastalardan birisinde ölüm sebebi atrial fibrilasyon idi. Bir diğer hastada ise ani şuur kaybı ve hemen arkasından kardiyopulmoner arrest gelişti ve ölüm nedeninin intrakraniyal kanama olabileceği düşünüldü. Ellidört hasta (%90) şifa ile taburcu edildi.

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Durumları

	Hasta		**Kontrol**		**Toplam**	
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
Kadın	26	43.30	11	44.00	37	43.50
Erkek	34	56.70	14	56.00	48	56.50
Toplam	60	100.00	25	100.00	85	100.00

Hastaların toplam 45'inde (%75) kene temas öyküsü mevcuttu. Diğer 15 hastanın (%25) kene teması yoktu. Temas hikayesi bilinen hastalarda ortalama kuluçka süresi 3.7 gün (1-10 gün)'dü. Hastalardan alınan çalışma kanı, semptomların başlamasından ortalama olarak 3.2 ± 1.5 gün (1-7 gün) sonrasına tekabül ediyordu.

Hastaların tamamı kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. Hastalardan 29'u çiftçilikle uğraşırken, 18'i ev hanımı (bunlardan 11'i aynı zamanda çiftçilik ve 7'side hayvancılıkla uğraşıyor), 7'si hayvan bakıcısı, 1 tanesi öğrenci, 5 tanesi de diğer meslek gruplarındandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'da gösterildi.

Tablo 5. KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri

Demografik Özellik	**n(%)**
Kene öyküsü	
Var	45 (75)
Yok	15 (25)
Meslek	
Çiftçi	29 (48)
Ev hanımı- çiftçi	11 (18)
Ev hanımı- hayvancılık	7 (12)
Hayvan bakıcısı	7 (12)
Öğrenci	1 (1.6)
Diğer	5(8.3)
Ortalama inkübasyon süresi	3.7 ± 1.5 gün (1-7)

4.2. Semptomlar

Hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar ateş (%96.6), halsizlik (%95) ve iştahsızlık (%80) idi. Toplam 13 hastada (%21.6) yatışlarında ya da daha sonraki takiplerinde kanama görüldü ve en sık diş eti (%8.3) ve burun kanaması (%8.3) gözlendi. Bir hastada (%1.6) melena mevcuttu. Hastaların semptomları Tablo 6'de gösterildi.

Tablo 6. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları

Semptom	**n**	**%**
Ateş	58	96,6
Halsizlik	57	95
İştahsızlık	48	80
Yaygın vücut ağrısı	42	70
Baş ağrısı	39	65
Bulantı	29	48,3
Kusma	26	43,3
İshal	15	25
Kanama	13	21,6
Karın ağrısı	11	18,3
Öksürük	9	15
Cilt döküntüsü	8	13,3
Şuur değişikliği	7	11,6

4.3. Fizik Muayene Bulgular

Hastalarda en sık rastlanan fizik muayene bulguları fasiyal hiperemi (% 61.6), orofarenks mukozasında hiperemi (% 55) ve konjunktival hiperemi (% 38.3) idi. Hastaların takipleri esnasında 6 hastada (% 10) şiddetli kanama gelişti. Bu hastaların 4'ü öldü, ikisi şifa ile taburcu edildi. Bir hastada rektus kası içine kanama (% 1.6), bir hastada hemartroz (%1.6) görüldü.

Tablo 7. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Bulgu	**n**	**%**
Fasiyal hiperemi	37	61.6
Orofarenkste hiperemi	33	55
Konjunktival hiperemi	23	38.3
Hepatomegali	21	35
Akciğer dinleme bulgusu*	19	31.6
Splenomegali	14	23.3
LAP	9	15
Makülopapüler döküntü	5	8.3
Kardiak bulgular**	4	6.6
Peteşi, purpura, ekimoz	3	5
Oral kandidiasis	1	1.6
Herpes labialis	1	1.6
Hemartroz	1	1.6

* Ral, ronküs, wheezing ** Bradikardi, aritmi

Radyolojik olarak hastaların birinde panbronşiyolit (% 1.6) ve ölen hastaların ikisinde yaygın pnömonik infiltrasyon (% 3.3) vardı ve bu hastalarda sekonder bakteriyel ya da viral infeksiyona ait klinik ve laboratuar bulgusu saptanmadı. Üç hastada (% 5) bradikardi görüldü ve bu üç hastada şifa ile taburcu edildi. Bir hastada (% 1.6) atrial fibrilasyon gelişti ve bu hasta kaybedildi. Hastalara ait fizik muayene bulguları Tablo 7'de gösterildi.

4.4. Genel Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları, hastaneye yatışlarında, neopterin çalışma kanı ile eş zamanlı alınan kandan çalışılan laboratuvar değerleri esas alınarak yazıldı ve gruplandırma (hafif-orta, ağır hasta grubu) bu laboratuvar değerleri ile klinik olarak kötü prognoz kriterleri esas alınarak yapıldı. Laboratuvar parametrelerinden WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, PT, PTT, INR değerleri çalışmada kullanıldı. Hastalara ait laboratuvar bulguları Tablo 8'da gösterildi.

Tablo 8. Hastalara ait çeşitli laboratuvar bulguları

	Ölen Grup (n=6)	**Yaşayan Grup (n=54)**
WBC	4640 ± 2880 (2700–9900)	2278 ± 1003 (770-6300)
PLT	26500 ± 23450 (130000–730000)	68130 ± 34861 (1200-15100)
AST	802 ± 1112 (57 -3000)	217 ± 345 (27-2413)
ALT	253 ± 319 (27-870)	105 ± 118 (16–605)
CPK	912 ± 550 (229-1853)	634 ± 659 (34-2408)
LDH	2187 ± 2340 (384–6496)	582 ± 467 (199-3186)
PT	17. 3 ± 2. 08 (19. 6)	14.4 ± 1. 81 (11-19.4)
PTT	44. 7 ± 5. 6 (38.6-52.2)	34.6 ± 5.0 (21.9–50.7)
INR	1. 58 ± 0. 27 (1.22–1.9)	1.14 ± 1.18 (0.86-1.68)

4.5.Serum Neopterin Seviyelerine Ait Bulgular

KKKA tanısı almış toplam 60 hastanın kanında serum neopterin seviyeleri çalışıldı.

4.5.1. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuar Bulgularının Serum Neopterin Düzeyleri İle Karşılaştırılması

Hastaların çalışma kanıyla eş zamanlı alınıp çalışılan kandaki bazı laboratuvar parametreleri (WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, PT, PTT, INR)'ne ait bulgular ile serum Neopterin düzeyleri arasında karşılaştırılma yapıldı. Her biri için yapılan ayrı ayrı karşılaştırma Tablo 9'da gösterildi. WBC yüksekliği ile Neopterin değeri arasında

pozitif yönde anlamlı bir korelasyon (p=0.06) var iken, neopterin ile diğer laboratuvar bulguları arasında herhangi bir anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 9. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuar Bulgularının Serum Neopterin Düzeyleri İle Karşılaştırılması

	Neopterin		
	r	**p**	**n**
WBC	0,000	0,006	60
PLT	0,018	0,894	60
AST	0,048	0,716	60
ALT	-0,092	0,486	60
CPK	0,116	0,378	60
LDH	0,18	0,168	60
PT	-0,039	0,765	60
PTT	0,018	0,892	60
INR	-0,031	0,816	60

4.5.2.Hastaların Başvuru Günlerine Göre Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hastalar semptomların başladığı günden başvuru gününe kadar geçen süreye göre 1-3. günler ve 4-7. günlerde başvuranlar olarak 2 grupta incelendi ve bu grupların başvuru esnasındaki serum Neopterin düzeyleri tek tek karşılaştırılarak Tablo 10'da gösterildi. Bu karşılaştırmadaki gruplar arasında serum neopterin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0.969).

Tablo 10. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Başvuru Günü	**n**	**Neopterin (ng/ml)**	**p**
1-3 gün	38	16.74±0.26	0.969
4-7 gün	22	16.62±0.32	

4.5.3.Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun serum neopterin düzeylerinin karşılaştırılmasında. kontrol grubunun neopterin düzeyleri ortalama 2.093±0.14069 ng/ml çıktı. Hasta grubunun serum neopterin değeri ortalama 16.699±0.28721 ng/ml ile kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.000) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	Neopterin (ng/ml)	p
Hasta	60	16.69±0.28	0.000
Kontrol	24	2.09±0.14	

4.5.4.Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Hafif-orta hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu neopterin seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre hafif-orta hasta grubunun neopterin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0.000). Karşılaştırma Tablo 12'de gösterildi.

Tablo 12. Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	Neopterin (ng/ml)	p
Hafif-orta hasta	42	16.368±0.45	0.000
Kontrol	24	2.09±0.28	

4.5.5.Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Ağır hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu serum neopterin seviyeleri açısından karşılaştırıldı ve Tablo 13'de gösterildi. Ağır hasta grubunda kontrol grubuna göre neopterin seviyeleri ileri derecede anlamlı olarak yüksekti (p=0.000).

Tablo 13. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	Neopterin (ng/ml)	p
Ağır hasta	18	17.50±0.26	0.000
Kontrol	24	2.09±0.14	

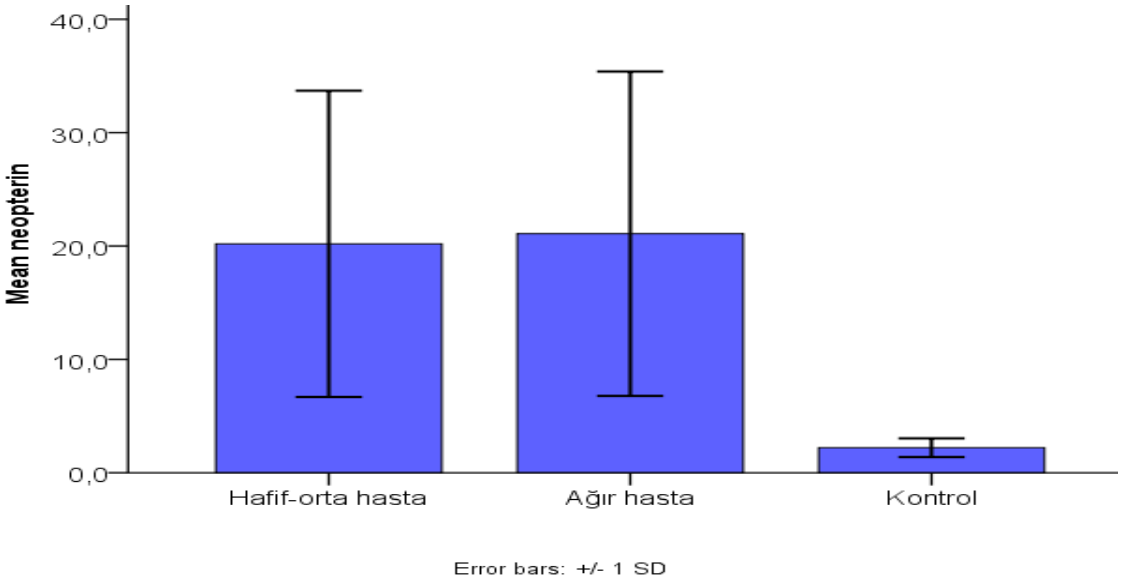
4.5.6.Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının serum neopterin seviyeleri ile açısından karşılaştırılması Tablo 14'te gösterildi. Hafif-orta ve ağır hasta grupları serum neopterin seviyeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.722).

Hafif-orta hasta, Ağır hasta ve Sağlıklı Kontrol gruplarının Neopterin seviyeleri Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

	n	Neopterin (ng/ml)	p
Hafif-orta hasta	42	16.36±0.29	0.722
Ağır hasta	18	17.50±0.26	



Grafik 2: Hafif-Orta Hasta, Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum Neopterin Seviyeleri

4.5.7.Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Yaşayan hastalarla sağlıklı kontrol grubu serum neopterin seviyeleri açısından karşılaştırıldı ve Tablo 15'da gösterildi. Buna göre yaşayan hastalarda neopterin serum seviyeleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksekti (p=0.000).

Tablo 15. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

	n	Neopterin (ng/ml)	p
Yaşayan	54	17.12±0.29	0.000
Kontrol	24	2.09±0.14	

4.5.8.Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Ölen hastaların serum neopterin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.000) (Tablo 16).

Tablo 16. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Neopterin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

	n	Neopterin (ng/ml)	p
Ölen	6	13.6±0.17	0.000
Kontrol	24	2.09±0.14	

4.5.9.Serum Neopterin Düzeylerinin Ölen ve Yaşayan Hastalarda Karşılaştırılması

Ölen ve yaşayan hastalardaki serum neopterin düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 17'de gösterildi. Sonuçlara göre yaşayan hastalardaki serum neopterin düzeylerinin ölen hastalardaki serum neopterin düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0.021).

Tablo 17. Ölen ve Yaşayan Hastalardaki Serum neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sonuç	n	Neopterin (ng/ml)	p
Ölen	6	13.6±5.3	0.021
Yaşayan	54	21.2±14.0	

4.6.Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Serum Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Klinik olarak hastalardan kanaması olanlarla olamayanlar **(**p=0.337), akciğer dinleme bulgusu mevcut olanlarla olmayanlar (p=0.451) ve şuur değişikliği bulunanlarla bulunmayanlar (p=0.270) arasında serum Neopterin düzeylerinin karşı-laştırılmaları yapıldı ve bu klinik bulgularla aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 18, Tablo 19, Tablo 20).

Tablo 18. Kanama Bulguları Olan ve Olmayan Hastaların Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Kanama	n	Neopterin (ng/ml)	p
Yok	47	31.64±1487.00	0.337
Var	13	26.38±343.00	

Tablo 19. Şuur Değişikliği Olan Ve Olmayan Hastaların Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Şuur değişikliği	n	Neopterin (ng/ml)	p
Yok	53	17.28±0.29	0.270
Var	7	12.86±0.15	

Tablo 20. Akciğer Dinleme Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Neopterin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Akciğer Dinleme Bulgusu	n	Neopterin (ng/ml)	p
Yok	38	17.54±0.23	0,451
Var	22	15.33±0.36	

TARTIŞMA

Viral kanamalı ateş (VKA)'lar, yüksek vaka-ölüm oranları ile seyreden akut infeksiyon hastalıklarıdır (81). VKA etkenleri farklı virüs gruplarına mensup olsalar da klinik olarak benzerlikler gösterirler ve ortak patojenik özellikleri vardır. Konakta antiviral cevabı başlatacak hücreleri enfekte ederek bunların fonksiyonlarını bozmak suretiyle konağın immun yanıtını etkisiz hale getirebilirler (28). Günümüze kadar farklı VKA'lar hakkında birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen bu hastalıkların patogenezi henüz yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunlar arasında ülkemizi ilgilendiren en önemli sorun Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'dir. KKKA'nin patogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (85,86).

Hastalık için risk altındaki en büyük grup endemik alanlarda yaşayan çiftçilerdir. Bu kişilerin çoğu tarım ya da hayvancılıkla uğraşmaktadır. Türkiye'de son dönemde yapılan çalışmalarda KKKA vakalarının yaklaşık % 90'ının çiftçi olduğu tespit edilmiştir (3,84). Bizim çalışmamızda KKKA hasta grubu epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde, 60 hastanın tamamı kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. Hastaların 29'u (%48) çiftçi, 18'i (%30) ev hanımı, 7'si (%12) hayvan bakıcısı, 1 tanesi (%1.6) öğrenci, 5 (%8.3) tanesi de diğer meslek gruplarındandı. Hastaların tümünün yaş ortalaması 50.88±14.85 idi. Hastaların 34'ü (% 56.7) erkek, 26'sı (% 43.3) kadındı ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik göstermektedir (85,86,23).

KKKA'da semptomlar halsizlik, yorgunluk, başağrısı, titreme, ateşlenme, yaygın kas-eklem ağrıları ve boğaz ağrısıdır. Hastalarda bulantı ve kusma şikayeti ile birlikte karın ağrısı ve sulu ishal bu belirtilere eşlik edebilir. Hastaların yüzünde malar raş, gövdesinde basmakla solan maküler döküntü ve konjonktivalarında hiperemi oluşabilir (4,80). Bizim çalışmamızda 8 hastada (% 13.3) cilt döküntüleri mevcuttu.

Bazen peteşi ve ekimoz eşlik edebilir. Hastalar kanamaya eğilimli olup hematemez, hematüri, epistaksis, melena, diş eti kanaması, vaginal kanama ve iç organ kanamaları olabilir. Bazı hastalarda şuur bulanıklığı, konfüzyon ve ajitasyon gibi şuur değişiklikleri görülebilir (4,21,24,80). Çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru

esnasındaki semptom ve muayene bulgularının sıklık sırasıyla ateş (%96.6), halsizlik (%95), iştahsızlık (%80), yaygın vücut ağrısı (%70), baş ağrısı (%65), fasiyal hiperemi (%65), orofarenkste hiperemi (%55) olduğu gözlendi. Bulgular literatürle uyumlu idi (23,24,80).

Hastaların postmortem histopatolojik incelemelerinde karaciğerde yaygın nekrotik odaklar, kupffer hücre hiperplazisi, karaciğerde yağlanma, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme gözlenmiştir. Dalakta ise hücre kaybı ve fokal nekroz alanları görülmüştür (92,117). Nekroz alanlarında kanama, hücre kaybı, eozinofilik değişiklikler ve Councilman cisimciği görülür. Mononükleer hücre infiltrasyonu hepatosellüler hasarın yoğun olduğu alanlarda değil, daha çok hasarın az olduğu alanlarda saptanmıştır. İnfekte ve hasarlı hepatositlerde anlamlı bir enflamatuvar cevabın olmayışı, hasarın virusun direkt sitopatik etkisiyle oluştuğunu göstermektedir. Karaciğerdeki hasara bağlı olarak serum transaminazlarında değişen derecelerde yükselme görülür (93,117). Bizim çalışmamızda 60 hastanın 21'inde (%35) hepatomegali, 14'ünde ise (%23.3) splenomegali saptandı. Mortal seyreden hastalarımızda hepatomegali ve splenomegali birlikteliği vardı. Hastalarımızın çoğunda transaminaz seviyeleri yüksek saptandı. Yaşayan hastalarla ölen hastalar hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında ölen grupta hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin daha patolojik olduğu gözlendi. Pıhtılaşma fonksiyonlarını ve fibrinolizi gösteren testler (PT, PTT, INR) ölen hastalarda daha uzundu.

Trombositopeni, diğer tüm VKA'lerde olduğu gibi KKKA'nde de görülür. Ağır seyirli olgularda, KKKA'nın erken döneminden itibaren ciddi trombositopeni vardır (4). Trombositopeninin sebeplerinden biri de kemik iliğindeki hemofagositoz ve hipoplazidir (84). Bu durumun hastalık esnasında gelişebilen pansitopeninin ve dolayısıyla trombositopeninin de nedenlerinden olduğu düşünülmektedir. Yine trombosit yıkımını arttırarak trombositopeniye katkıda bulunabilen bir faktör de endotel hasarıdır (90). Çalışmaya aldığımız 60 hastanın tamamında trombositopeni vardı ve ağır seyreden hasta grubunda erken dönemden itibaren ciddi trombositopeni vardı.

KKKA hastalarında lökopeni ve trombositopeninin birlikteliği ile karakterize bisitopeni sıktır ve bazı hastalarda olaya anemi de eşlik ederek pansitopeni de görülebilir (80). Sitopeni virüs ilişkili hemofagositik sendroma bağlı olabilir, bu hipotezi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Hemofagositik sendrom, Th1 hücre kaynaklı

TNF-α**,** IL-6, IL-1, belirgin aktive makrofaj ve IFN-γ gibi sitokinlerin yüksekliğine bağlıdır (94). Dilber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastaların yaklaşık %30'unun kemik iliğinde hemofagositozla uyumlu bulgulara rastlanmıştır (95). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, KKKA tanılı 3'ü çocuk toplam 5 hastanın kemik iliği incelemesinde hemofagositoz saptanmıştır (96). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 14 hastanın 7'sinde (%50) reaktif hemofagositoz tespit edilmiştir (84). Bu çalışmalar, KKKA enfeksiyonu sırasında tesbit edilen sitopenide hemafagositozun rolü olabileceğini düşündürmüştür.

KKKA'de virusa karşı salınan inflamatuar faktörlerin etkisiyle endotel hasarı oluşur. Endotel hasarı ise intrensek koagulasyon kaskadını trombosit adezyonu, agregasyonu ve degranülasyonu yoluyla aktive ederek hemostatik yetmezliğe yol açar. Sonuçta DİK ve yaygın kanamalar oluşur. DİK, KKKA'nde koagulasyon faktörlerinin plazmada aşırı tüketimi sonucu görülen bir durumdur (13,87). Ayrıca KKKA'da plazma koagülasyon faktörlerinin sentezi azalır, çünkü bu faktörlerin birçoğunun sentez yeri karaciğerdir ve karaciğer fonksiyonları da viral sitopatik etkiyle bozulmaktadır (87). Bizim çalışmamızda izlenen 60 hastanın takipleri esnasında 6 hastada (%10) DİK'e bağlı yaygın kanamalar izlenmiş ve hastaların 4 (% 6,6)'ü bu kanamalara sonucu kaybedilmiştir.

Neopterin hem doğal hem de adaptif hücresel immun cevapta ve ceşitli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. İmmunokompetan hücreler arasındaki çoklu kooperasyonların yansıtan bir diagnostik araç olması neopterinin en göze çarpan özelliğidir (97).

KKKA'nde neopterin düzeyleri ile ilgili dünyada yapılan tek çalışma ülkemizden Öngürü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada KKKA hastalarında neopterin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek (73.22±54.30 ve 55.99±24.09 nmol/L) bulunmuştur. Ölen ve sağ kalan hasta grupları karşılaştırıldığında ise ölen grupta neopterin düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (55.99±24.09 ve 153.66±81.34 nmol/L) (103). Bu çalışmada Öngürü ve arkadaşları artmış neopterin seviyelerinin güçlü monosit/makrofaj aktivasyonunu yansıttığını ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışamamızda da Öngürü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya paralel olarak KKKA hastalarında serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı

ölçüde yüksek bulundu (16.69±0.28 ng/ml ve 2.09±0.14 ng/ml). Tüm hastalarımızdaki ve hasta alt gruplarındaki (ağır, hafif-orta, ölen, yaşayan) serum neopterin seviyelerini yükselmesi neopterinin KKKA infeksiyonuyla savaşta immün cevabın bir gereği olduğunu ve hastalığın patofizyolojisinde çok önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.

Ahlm ve arkadaşları epidemik nöropati (Renal Sendromla seyreden Avrupa tipi hemorajik ateş) tanılı 26 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada neopterin, interlökin-6 ve interferon-γ nın beyin omurilik sıvısı değerlerini ölçmüşler ve yüksek bulmuşlardır. Sonuçta bu yükselmelerin immun aktivasyona bağlı olduğunu değerlendirmişlerdir (107). Bu sonuçlar KKKA da neopterin seviyesinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu sonucunu pekiştirmektedir.

Çalışmamızda neopterin yaş, cinsiyet vb. demografik özelliklerden herhangi bir şekilde etkilenmiyordu. Klinik seyirle ilişkisini araştırdığımızda ise hastaların hem klinik olarak ağırlık kriterlerine göre değerlendirildiğinde; ağır hastalar ile orta seyirli hastalar arasında neopterin değeri açısından fark saptanmadı (17.50±0.26 ng/ml, 16.36±0.29 ng/ml). Serum neopterin düzeyleri ölen grupta sağ kalan gruba göre anlamlı oranda düşüktü (13.6±5.3, 21.2±14.0 ng/ml), sağlıklı kontrol grubunun neopterin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark anlamlı bulundu (13.6±0.17, 2.09±0.14).

Tüm VKA'larda olduğu gibi KKKA'de de uygunsuz immün cevap hastalığın geç döneminde yüksek viremi ve artmış proinflamatuvar sitokin seviyelerine yol açmaktadır. Başka bir deyişle fatal VKA enfeksiyonu genellikle yüksek viremi ve immünosüpresyon ile karakterlidir (88). Çevik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, viral yükün KKKA'nin seyrini gösteren bir faktör olduğu gösterilmiştir (11). Saksida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 10^8 kopya/ml üzerindeki viral yük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (89). Aynı çalışmada, serum IL-10 seviyelerini yüksek tespit etmiş ve hastalığın ağırlığıyla pozitif yönde korelasyon gösterdiğini raporlamışlardır. Viral replikasyonun immün sistem tarafından baskılanamaması durumunda hastalığın mortal seyredeceği tüm bu çalışmalarla desteklenmektedir.

VKA'lardan KKKA ile benzer patogeneze sahip Ebola Virüs infeksiyonu ile yapılan Gupta ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada (108), Ebolavirüs ile infekte 44'ü fatal seyreden 131 hastanın serumunda viral antijen düzeyleri, IL-1, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler ve antiinflamatuar sitokin IL-10'un seviyeleri incelenmiş ve IL-1, IL-6, TNF-α düşüklüğünün, IL-10

yüksekliğinin ve viral antijen yüksekliğinin fatalite ile korele olduğu rapor edilmiştir. Hutchinson ve arkadaşlarının (109) Ebola virüsle infekte 87 hastayı kapsayan çalışmalarında proinflamatuvar TNF-α, IFN-γ ve IL-2 sitokinlerinin fatal seyreden hastalarda yaşayanlar kadar yükselemediği, antiinflamatuvar ve immünosüpresör sitokin olan IL-10'un ise fatal hastalarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda laboratuar sonuçları ile neopterin arasındaki ilişki incelendiğinde ise lökosit sayısı ile neopterin değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon var iken, neopterin ile diğer laboratuvar bulguları arasında herhangi bir anlamlı bir ilişki saptanmadı. Neopterinin T-hücre aktivasyon markerı olması, monosit/makrofajlar uyarımı sonrası salınması, dolayısıyla aktive T hücre popülasyonunu etkileyen durumların aktive monosit/makrofaj düzeyini de değiştirip dolaylı olarak neopterin oluşumunu da etkilediği söylenebilir. Bu da çalışamamızdaki lökosit sayısı ile neopterin düzeyi arasındaki pozitif korelasyonu desteklemektedir. Nitekim KKKA'da ölen hastalarda lökosit değeri de tüm çalışmalarda daha düşüktür. Çalışmamızda ölen hastalarda neopterinin seviyelerinin sağ kalanlarınkinden daha düşük olması bu açıdan da beklenen bir sonuçtur.

Neopterinin potansiyel etkileri arasında, reaktif oksijen molekülleri arasındaki etkileşim ve oksidatif stres oluşumu bulunur. Konak savunması esnasında monosit/makrofaj aktivasyonu reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS/RNS) üretimini başlatır. Neopterinin etkilerinden biri de patojenlere karşı ROS/RNS'nin sitotoksik güçlerini artırmak olabilir. Aktive monosit/makrofajlar tarafından salgılanan neopterin düzeyi bu hücrelerden hidrojen peroksit üretim miktarı ile ilişkilidir. Schobersberger ve ark. 1995 yılında indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gen ekspresyonu ve damar düz kas hücrelerinde nitrik oksit (NO) salınımını dökümente etmişler ve neopterin ile ilişkisini araştırmışlardır. Neopterinin gram negatif endotoksemide modülatör olarak görev aldığını ve aşırı NO üretimine katkıda bulunarak sepsis fizyopatolojisinde gelişen hipotansiyona yol açtığını öne sürmüşlerdir. Septik hastalarda serum neopterin seviyelerindeki artışın hastalığın şiddeti ile korele olduğunu bulmuşlardır (98). Kliniğimizde bizimle aynı hasta grubunda yapılan bir çalışmada ölen hastalarda NO değeri sağ kalanlara göre düşük bulunmuştur (116). Bu bulgu da bizim çalışmamızı desteklemektedir. Çalışmamızla aynı hasta grubunda ölen hastalarda

neopterin değerinin NO gibi düşük bulunması bu iki biyokimyasal parametrenin paralelliğini de göstermektedir.

Neopterin, hücresel redox sistemleriyle etkileşimde olup, konak savunmasında mediatör rolü üstlenmektedir. Uygun hücresel ortamda, neopterin hücresel redoks durumunu üretim, salınım, stabilitesini artırarak etkiler. Bu etkisi de vücut savunmasındaki rolünü ortaya koymaktadır.

Neopterin immun cevapta rol alan bir mediatör gibi görünmektedir ve monosit türevli dendritik hücreler ve monositler/makrofajlar tarafından uyarılan IFN-γ'nın extrasellüler sitotoksik etkisinde pay sahibidir.

Son bilgiler viral infeksiyonlarda neopterin ve diğer IFN-γ regülasyonları arasında benzerlikler olduğunu göstermektedir (102). IFN-γ, insan monosit/makrofajlarından ve dendritik hücrelerinden neopterin üretimini uyarır. TH1 tipte immun cevapta, interferon-gama (IFN-γ) kritik bir öneme sahiptir; özellikle antijen-spesifik immun cevabın düzenlenmesinde önemli bir seri immunolojik reaksiyonu tetikler. TH1 tipinde bir sitokin olan IFN- γ, insan makrofajlarında GTP siklohidrolaz I'in, dolayısı ile de, neopterin sentezinin en etkili indüktörüdür. Neopterin konsantrasyonları IFN- γ aktivitesini yansıttığı için, neopterin sistemik immun aktivasyonun, özellikle de IFN- γ üreten T ve NK hücrelerinin aktivasyonunun, önemli bir belirteci sayılabilir. Andersson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KKKAV'nün IFN cevabını geciktirdiğini ve virüsün konak immun yanıtını geciktiren bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (111). Kliniğimizden Özkurt ve arkadaşlarının bizimle aynı hasta grubunda yaptığı bir çalışmada KKKA tanılı 60 hastada IFN-γ düzeyleri ölçülmüş, hasta ve kontrol grupları ile fetal ve non-fetal gruplar arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir (116). IFN-γ nın KKKA da yeterince yükselemediğini gösteren bu çalışma da bizim sonucumuzu desteklemektedir.

Viral infeksiyonlara karşı immun cevapta infekte hücrelerde doğal interferon mekanizması aktive edilir. Viral infeksiyonlarla savaşta önemli bir diğer proinflamatuar sitokin TNF'dir. TNF virüsleri ve tümör hücrelerini apopitozis yoluyla öldürür. Hücrelerin öldürülmesi sırasında IFN- γ, lenfotoksin ve TNF-α ortak hareket ederler. TNF-α hücreleri apopitozis yoluyla yok eder (99). TNF-α ve neopterinin sentez ve salgılanmaları arasında benzerlikler vardır. TNF-α, makrofajlardan neopterin üretimi esnasında IFN-γ'nın etkinliğini artırır. Neopterin, IFN-γ, LPS, ve IL-2 tarafından

indüklenen periferik mononükleer kan hücrelerinden TNF-α sekresyonunu artırır. IL-12 gibi TH1 sitokinler, IFN-γ ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinden neopterin üretimini artırırken; IL-4 ve IL-10 gibi TH2 sitokinler azaltır. Özkurt ve arkadaşlarının IL-12 seviyelerinin KKKA enfeksiyonu esnasında arttığını fakat ağır hastalarda daha düşük seviyelerde olduğu ve IL-12 seviyelerinin düşüklüğünün yetersiz immun yanıtı dolayısıyla kötü prognozu gösterdiğini belirtmişlerdir (118). IL-12 hem neopterin düzeylerini artıran bir sitokindir hem de immün yanıtı başlatıcı sitokinlerdendir. Bu nedenle KKKA'da sağ kalan hastalarda neopterin gibi IL-12 seviyelerinin de ölenlere göre daha yüksek olması doğaldır ve bu sonuç da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Damar düz kas hücrelerinde neopterinin TNF-α gen hücrelerinin ve TNF-α protein salınımının potent uyaranı olduğu düşünülmektedir. Yine hemopoetik dışı hücrelerde neopterinin TNF-α sentezini indüklediği gösterilmiştir. Kliniğimizde bizimle aynı hasta grubunda yapılan bir çalışmada ölen hastalarda TNF-α değeri yaşayanlara göre düşük bulunmuştur (117). Bu sonuç da bizim çalışmamızı desteklemektedir. Baize ve arkadaşları (110), 2001 yılında yayınladıkları çalışmada Ebola virus ile enfekte hastalardan fatal seyredenlerde TNF-α düzeylerinin, yaşayanlar kadar yükselmediğini rapor etmişlerdir. KKKA infeksiyonunda da ölümcül seyreden hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin geçici baskılandığını ve antiinflamatuvar sitokinlerin aktive edildiğini gösteren yayınlar mevcuttur.

Viral Kanamalı Ateş'lerde son iki dekadda inflamatuvar mediatör düzeyleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Chan ve arkadaşları 2006 yılında Deng Ateşi tanılı 110 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada neopterin seviyelerini hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (105). Baize ve arkadaşları, 2001 yılında yayınladıkları çalışmada Ebola infeksiyonlarında yaşamın erken ve iyi regüle edilmiş bir immün cevapla mümkün olabileceğini savunmuşlardır (104). Jan ter Meulen ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada sarı humma tanılı hastalarda neopterin, β2-microglobulin, TNF-α, IL-6, ve IL-1 seviyelerinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (106).

Peyrefitte ve arkadaşları da (112) yayınladıkları çalışmada KKKA'de konak hücre sitokin cevabının virüs tarafından inhibe edildiğini göstermiş ve bunun mortaliteye neden olabileceğini belirtmişlerdir. Neopterinin TNF-α ve IFN-γ ile paralel artış

gösterdiği ve IL-10 artışının neopterin seviyesini baskıladığı göz önünde bulundurulduğunda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar da bizim çalışmamızı desteklemektedir.

KKKA etkeniyle aynı aileden olan diğer VKA'lerle yapılan birçok çalışma, immün sistem yapısında önemli bir yere sahip olan neopterin, TNF-α, IL-6, IL-1, interferonlar, nitrik oksit (NO) gibi birçok inflamatuvar mediyatörün VKA'lerin patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Sonuçta yaşayan hastalarda etkin bir immün cevabın viral replikasyonu baskıladığı, ölen hastalarda ise immünitenin yetersiz kalması sonucu vireminin kontrol edilemediği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda neopterinin belirli düzeylere ulaştığı hastaların yaşaması ve yükselemeyen hastaların mortaliteyle sonuçlanması, virüsün infekte monosit ve lenfositlerdeki hücresel immün cevabı geçici olarak baskılaması sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Virüse karşı antikor cevabının oluşumu gecikmesi ve vireminin kontrolden çıkarak hastalığın mortaliteyle sonuçlanması olasıdır. Bu durumda çalışmamızda immun cevabın aktif göstergesi olan neopterinin mortal seyreden hastalarda yaşayanlara göre düşük bulunması beklenen bir sonuçtur. Sonuç olarak; çalışmamızda sağ kalan hastalarda daha yüksek olan neopterin cevabının KKKA infeksiyonunun sınırlandırılmasında önemli rol oynadığını, bu cevabı yeterince oluşturamayanların ise ölümcül sonuçlandığını düşünmekteyiz.

Sonuçta hücresel immun cevabın göstergesi olan neopterin KKKA'de yükselmekte ve immün fonksiyonları sayesinde sağ kalıma katkıda bulunmakta; ölen hastalarda yeterince yükselememektedir, böylece prognostik bir değere sahiptir.

Neopterinin'in KKKA patogenezindeki rolünün ve prognostik değerinin daha iyi anlaşılması için tüm immünolojik parametreleri, viral yükü ve neopterin değerlerini eş zamanlı ve kinetik olarak (hastalığın dönemlerine göre değişimini) araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1.Çalışmaya KKKA tanısı almış 60 hasta ve 25 sağlıklı kontrol birey alındı.

2.Halsizlik, iştahsızlık, ateş, yaygın vücut ağrısı ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardı.

3.Hastaların tamamında trombositopeni mevcuttu. Hastalarımızın hemen hepsinde transaminaz seviyeleri yüksek idi.

4.Ortalama serum neopterin değeri hasta grubunda 16.699±0.28721 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri 2.093±0.14069 ng/ml idi (p= 0.000).

5.Ortalama serum neopterin değeri yaşayan hastalarda 21.2±14.0 iken ölen hastalardaki ortalama serum neopterin değeri idi (p= 0.021).

6.Ortalama serum neopterin değeri hafif-orta hasta grubunda 16.368±0.45 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri 2.09±0.28 ng/ml idi (p= 0.000).

7.Ortalama serum neopterin değeri ağır hasta grubunda 17.50±0.26 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri 2.09±0.14 ng/ml idi (p= 0.000).

8.Ortalama serum neopterin değeri hafif-orta hasta grubunda 16.36±0.29 ng/ml iken ağır hasta grubunda ortalama neopterin düzeyleri 17.50±0.26 ng/ml idi (p= 0.0722).

9.Ortalama serum neopterin değeri yaşayan hasta grubunda 17.12±0.29 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri 2.09±0.14 ng/ml idi (p= 0.000).

10.Ortalama serum neopterin değeri ölen hasta grubunda 13.6±0.17 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri 2.09±0.14 ng/ml idi (p= 0.000).

11.WBC yüksekliği ile neopterin değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon (p= 0.06) var iken, neopterin ile diğer laboratuvar bulguları arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

12.Ortalama serum neopterin değeri kanaması olan hasta grubunda 26.38±343.00 ng/ml iken kanaması olmayan grupta ortalama neopterin düzeyleri 31.64±1487.00 ng/ml idi (p= 0.337).

13.Ortalama serum neopterin değeri şuur değişikliği olan hasta grubunda 12.86±0.15 ng/ml iken şuur değişikliği olmayan grupta 17.28±0.29 ng/ml idi (p= 0.270).

14. Ortalama serum neopterin değeri akciğer dinleme bulgusu olan grupta 15.33±0.36 ng/ml iken akciğer dinleme bulgusu olmayan grupta ortalama neopterin düzeyleri 17.54±0.23 ng/ml idi (p= 0.451).

KAYNAKLAR

1. Seçmeer G, Çelik H.İ. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. J. Pediatr inf. 2010; 4: 152-9.
2. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu sayfa Ankara 2006: 83-86.
3. Ozkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Yoğun Bakım Dergisi 2007; 7 (1): 85-90.
4. Whitehouse CA. Crimean Congo Hemorrhagic fever. Antivir Res 2004; 64: 145-60.
5. Elaldı N. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi, Klimik Dergisi Cilt 17, Sayı: 3, 2004, s; 151-156.
6. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, ANKEM Derg 2009; 23 (Ek 2): 234-240.
7. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. www.saglik.kkka.gov.tr (en son erişim: 09.10.2012)
8. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Fact Sheet No. 208 www.who.int/inf-fs/fact 208.html.
9. S.Chinikar et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries Journal of Clin. Virol. 47 (2010) 110-114, 1.
10. Bakır M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, Ankem Dergisi 2004; 18:90-93.
11. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara 2007; 509-20.
12. Acar A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever TAF Prev Med Bull. 2006; 5(4): 287-295.
13. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, et al. Clin Infect Dis. 2007, 1; 45(7): e96-100.
14. 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): 794-800
15. Ergönül Ö. Viral Kanamalı Ateşler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1: 1251-1265.
16. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. Immune response-associated production of neopterin – Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. J Exp Med 184;160:310-6.
17. Appannanavar SB, Mishra B.J An update on Crimean Congo Hemorrhagic Fever Glob Infect Dis. 2011; 3 (3): 285-92.

18. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 19: 1379-1384
19. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2000, 11: 461-483.
20. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, Duru F. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. Am J Hematol. 2008; 83 (1): 73-6.
21. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic Fever. Rev Infect Dis 1989; (Suppl 4): 801-6.114. 115.
22. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006; 6: 203-14.
23. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J Clin Microbiol 1986; 24: 654-6.
24. Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and identifi cation of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. Am J Trop Med Hyg 1996; 55: 190-6.
25. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M.The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. Clin Infect Dis 2003; 36: 1613-8.
26. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2008;78 (1): 125-31.
27. Bakır M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicenter study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol 2005; 54: 385-9.
28. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB: Crimean Congohaemorrhagic fever treated with oral ribavirin, Lancet 1995; 346 (8973): 472.
29. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy, J Infect 2006; 52 (3): 207-15.
30. Elaldi N, Bodur H, Ascioglu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahapoglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic

fever: A quasi-experimental study from Turkey. Journal of infection 2009; 58: 238-244.

31. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazıt N, Eren SS, Kubar A. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever Int J Infect Dis. 2011; 15 (1): e44-7.
32. Ascıoglu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan KA Ribavirin for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever J. Antimicrob. Chemother. 2011 66 (6) : 1215-1222.
33. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. Am J Trop Med Hyg. 1989; 41 (5): 581-5.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37 (Suppl 3): 1-16.
35. 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.
36. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Ankara-2004: 1-23.
37. Edward C, Oldfield III, Mark R. Endemic infectious diseases of the Middle East. Reviews of Infectious disease. 1991; (Suppl 3): S199-S217.
38. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101: 1-6.
39. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: Application in HIV infection. Immunol Today 1988: 9; 150-5.
40. Fuchs D, Wachter H. Neopterin. In: Labor und Diagnose, Thomas L., ed. DieMedizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn,1997.
41. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1 and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferongamma, 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. J Biol Chem 1990; 265: 3189-92.

42. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin formation and tryptophan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1). Cancer Res 1990; 50: 2863-7.
43. Nachbaur K, Troppmair J, Bieling P, Kotlan B, König P, Huber Ch. Cytokines in the control of beta-2 microglobulin release. 1. In vitro studies on various haemopoietic cells. Immunobiology 1988; 177: 55-6.
44. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Tumour necrosis factoralpha and lipopolysaccharide enhance interferon-induced tryptophan degradation and pteridine synthesis in human cells. Biol Chem Hoppe Seyler 1989; 370:1063-9.
45. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. Eur J Haematol 1995, 54:1-8.
46. Niederwieser A, Curtius HC, Bettoni O, et al. Atypical phenylketonuria caused by 7,8-dihydroneopterin synthetase deficiency. Lancet 1979; 1: 131-3.
47. Fuchs D, Baier-Bitterlich G, Wede I, Wachter H. Reactive oxygen and apoptosis. In: Oxidative stress and the molecular biology of antioxidant defenses. Scandalios J, ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1966: 139-67.
48. Nathan CF. Perodxide and pteridine: a hypothesis of the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon-gamma. In: Interferon, vol.7, Gresser J, ed., Academic Press, London, 1986; 125-43.
49. Schneemann M, Schoedon G, Hofer S, Blau N, Guerrero L, Schaffner A. Nitric oxide is not a constituent of the antimicrobial armature of humen mononuclear phagocytes. J Infect Dis 1993; 167: 1358-63.
50. Fuchs D, Murr C, Reibnegger G, et al. Nitric oxide synthase and antimicrobial armature of human macrophages. J Infect Dis 1994: 169; 224.
51. Wede I, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Effects of neopterin and 7,8-dihydroneopterin on luminoldependent chemiluminescence induced by reactive intermediates formed from hydrogen peroxide, chloramine-T, hypochloride and nitrite. Pteridines 1995; 6:35.

52. Widner B, Baier-Bitterlich G, Wede I, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin derivatives modulate the nitration of tyrosine by peroxynitrite. Biochem Biophys Res Comm 1998; 248: 341-6.
53. Wirleitner B, Bitterlich-Baier G, Hoffman G, Schobersberger W, Wachter H, Fuchs D. Neopterinderivatives to activate NF-KB. Free Radical Biol Med 1997; 23:177-8.
54. Hoffmann G, Schobersberger W, Frede S, et al. Neopterin activates transcription factor nuclear factor-kB in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett 1996; 391:181-4.
55. Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett 1995; 377:461-4.
56. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Murr C, et al. Effect of 7,8-neopterin on tumor necrosis factor-α induced programmed cell death. FEBS Lett 1995; 95:227-32.
57. Schobersberger W, Hoffmann G, Hobisch-Hagen, et al. Neopterin and 7,8-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line L2. FEBS Lett 1996; 397:263-8.
58. Schobersberger W, Jelkmann W, Fandrey J, Frede S, Wachter H, Fuchs D. Neopterin-induced suppression of erythropoietin production in vitro. Pteridines 1995; 6:12-6.
59. Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin - its clinical use in urinalysis. Kydney Int 1994; 46:8-11.
60. Fuchs D, Werner ER, Wachter H. Soluble products of immune activation: Neopterin. In: Rose RR, deMacario EC, Fahey JL, Friedman H, Penn GM. eds. Manual of Clinical Laboratory Immunology. 4th ed. Washington, D.D., American Society for Microbiology, 1992; 251-5.
61. Mayersbach P, Augustin R, Schennach H, et al. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay for neopterin detection in blood donations compared with RIA and HPC. Clin Chem 1994; 40:265-6.
62. Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. J Infect Dis 1993; 168:1285-8.

63. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. Hepatology 1988; 8:771-4.
64. Kern P, Rokos H, Dietrich M. Raised serum levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndromes. Biomed Pharmacother 1984; 38:407-11.
65. Prior C, Fuchs D, Hausen A, et al. Potential of urinary neopterin excretion differentiating chronic non-A, non-B hepatitis from fatty liver. Lancet 1987; ii:1235-7.
66. Tilg H, Margreiter R, Scriba M, et al. Clinical presentation of CMV infection in solid organ transplant recipients and its impact on graft rejection and neopterin excretion. Clin Transplantation 1987; 1:37-43.
67. Zaknun D, Weiss G, Glatzl J, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels during acute rubella in children. Clin Infect Dis 1993; 17:521-2.
68. Zangerle R, Schönitzer D, Fuchs D, Möst J, Dierich MP, Wachter H. Reducing HIV transmission by seronegative blood. Lancet 1992; 339:130-1.
69. Fuchs D, Spira TJ, Hausen A, et al. Neopterin as a predictive marker for disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection. Clin Chem 1989; 35:1746-9.
70. Fahey JL, Jeremy MD, Taylor MG, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. New Engl J Med 1990; 322:166-72.
71. Krämer A, Biggar RJ, Hampl H, et al. Immunologic markers of progression to acquired immunodeficiency syndrome are time-dependent and illness-specific. Am J Epidemiol 1992; 136:71-80
72. Hagberg L, Norkrans G, Gisslen M, Wachter H, Fuchs D, Svennerholm B. Intrathecal immunoactivation in patients with HIV-1 infection is reduced by zidovudine but not by didanosine. Scand J Infect Dis 1996; 28:329-33.
73. Hutterer J, Armbruster C, Wallner G, Fuchs D, Vetter N, Wachter H. Early changes of neopterin concentrations during treatment of human immunodeficiency virus infection with zidovudine. J Infect Dis 1992; 165:783-4.

74. Fuchs D, Albert J, Asjö B, Fenyö EM, Reibnegger G, Wachter H: Association between serum neopterin concentrations and in vitro replicative capacity of HIV-1 isolates. J Infect Dis 1989; 160:724-5.
75. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger R, Wachter H: Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. Lung 1984; 162:337-46.
76. Hosp M, Elliott AM, Raynes JG, et al. Neopterin, beta-2-microglobulin, and acute phase proteins in HIV-1 seropositive and seronegative Zambian patients with tuberculosis. Lung (in press).
77. Schmutzhard E, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Is neopterin, a marker of cell mediated immune response, helpful in classifying leprosy. East Afr Med J 1986; 63:577-8
78. Brown AE, Dance DAB, Chaowagul W, Webster HK, White NJ. Activation of immune responses in melioidosis patients as assessed by urinary neopterin. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1990; 84:583-4.
79. Reibnegger G, Boonpucknavig V, Fuchs D, Hausen A, Schmutzhard E, Wachter H. Urinary neopterin is elevated in patients with malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1984; 78:545-6
80. Kern P, Hemmer CJ, Van Damme J, Gruss HJ, Dietrich M. Elevated tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 serum levels as markers for complicated plasmodium falciparum malaria. Am J Med 1989; 87:139-43.
81. Zwingenberger K, Harms G, Feldmeier H, Müller O, Steiner A. Liver involvement in human schistosomiasis. Acta Tropica 1988; 45:263-75.
82. Denz H, Fuchs D, Hausen A, et al. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. Klin Wochenschr 1990; 68:218-22.
83. Fuchs D, Chiodi F, Albert J, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum of individuals infected with HIV-1. AIDS 1989; 3:285-8.
84. Kölfen W, Korinthenberg R, Teuber J. Intrathecal production of neopterin in meningitis in childhood. Klin Paediatr 1990; 202:399-403.
85. Zaknun D, Zaknun J, Unsinn K, Wachter H, Fuchs D. Interferon gamma-induced formation of neopterin and degradation of tryptophan in cerebrospinal fluid of children with meningitis but not with febrile convulsions. Pteridines 1994;5:102-6.

86. Reibnegger G, Egg D, Fuchs D, et al. Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29:1063-70.
87. Bakır M, Ugurlu M, Dokuzoguz B et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak ın middle anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol 2005; 54: 1-5.
88. Kadanali, A, S. Erol, Ozkurt Z.ve Ozden K. Epidemiological Risk Factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever Patients. Turkish J. Med. Sci. 2009, 39(6): 829-32.
89. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. The characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. Clin Infect Dis. 2004; 39: 285–89.
90. Simpson IH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Winbren MP, Kibukamusoke J. Congo Virus: a hitherto undescribed virus occuring in Africa. Part I. Human isolation-clinical notes. East Afr Med J 1967; 44: 87-92
91. Ozkurt Z, Kadanalı A, Erol S, Aksoy O, Parlak M. Dermatologic lesions of Crimean Congo hemorrhagic fever. The 3rd Euroasia Congress of Infectious Diseases, 1-4 October 2009, Bakü, Azerbaycan. Poster No 117.
92. Elaldı N. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 16 Kasım 2008: Ankara. 59-67.
93. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, 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): 839-45.
94. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo hemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and accute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2304-7.
95. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:178-83.
96. Dilber E, Cakir M, Acar EA, Orhan F, Yaris N, Bahat E, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. Ann Trop Paediatr. 2009;29(1):23-8.
97. Atak A. Doğal immun sistem ve neopterin Türkimmunoloji kongresi 2009; s36-37.

98. Onguru P, Akgul EO, Akinci E, Yaman H, Kurt YG, Erbay A, et al. High serum levels of neopterin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. J Infect 2008;56:366–70.
99. Ahlm C, Linde´n C, Linderholm M, Alexeyev OA, Billheden J, Elgh F, Fagerlund M, Zetterlund B, Settergren B. 1998. Central nervous system and ophthalmic involvement in nephropathia epidemica (European type of hemorrhagic fever with renal syndrome). J Infect 36:149–155.
100. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation. Clin Lab. Sci. 2000;13: 239-245.
101. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T.Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. Clin Vaccine Immunol. 2010 Jul;17(7):1086-93, 2010.
102. Gupta M, MacNeil A, Reed ZD, Rollin PE, Spiropoulou CF.Serology and cytokine profiles in patients infected with the newly discovered Bundibugyoebolavirus. Virology. 2012 Feb 20;423(2):119-24, 2011.
103. Hutchinson KL, Rollin PE. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. J Infect Dis. 2007; 196 Suppl 2:S357-63.
104. Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett 1995; 377: 461–4.
105. Karaca C. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalarında serum nitrik oksit düzeylerinin klinik ve prognoz ile ilişkisi, Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi, 2012
106. G. Hoffmann, B.Wirleitner, D. Fuchs Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in human, Inflammation Research, Volume 52, Issue 8, pp 313-321
107. Andersson I, Karlberg H, Mousavi-Jazi M, Martínez-Sobrido L, Weber F, Mirazimi A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response. J Med Virol. 2008; 80(8):1397-404.
108. Ozkurt Z, Ozden K, Akcay F Interferon Damma (IFN-γ) and ICAM-1 Levels in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, The 5th Eurasia Congress of Infectious Diseases, 15-18 May 2013, poster no: 411.

109. Peter J Delves, Seamus J Martin, Dennis R Burton and Ivan M Roitt. Roıtt's Temel İmmünoloji syf. Çeviri Edit: M.Nevzat Ilıman, M.Yıldız. Atlas Kitapçılık. Ankara. 11. Baskı. 2008. S: 185-199

110. Ozkurt Z, Ozden K, Karaca C, Yılmaz Iba S, Akcay F Interleukin-12 levels in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. European Congress of Clinical Microbiology and. Infectious Diseases Berlin Germany 2011: r2556.

111. Güler A.K. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalarında serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin klinik seyirle ilişkisi ve prognozdaki rolü. Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi, 2012.

112. S. Baize, E.M. Leroy, A.J. Georges, M.C. Georges-Courbot, M. Capron, I. Bedjabaga *et al.* Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients Clin Exp Immunol, 128 (1) (2002), pp. 163–168.

113. C.P. Chan, J.W. Choi, K.Y. Cao, M. Wang, Y. Gao, D.H. Zhou *et al.* Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection J Infect, 53 (3) (2006), pp. 152–158.

114. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, et al. Defective humoral responses and extensive intra vascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 1999*;5:*423-6.

115. Ter Meulen J; Sakho M; Koulemou K; Magassouba N; Bah A Journal of Infectious Diseases. 2004; 190(10):1821-1827.

116. Peyrefitte CN, Perret M, Garcia S, Rodrigues R, Bagnaud A, Lacote S, Crance JM, Vernet G, Garin D, Bouloy M, Paranhos-Baccalà G.Differential activation profiles of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus- and Dugbe virus-infected antigen-presenting cells. J Gen Virol. 2010 Jan;91(Pt 1):189-98, 2009.

EKLER

EK 1: KKKA HASTA TAKİP FORMU

HASTA BİLGİLERİ

DOSYA NO:

ADI SOYADI:

YAŞ:

KENE TEMASI VAR □ YOK□

ADRES:

MESLEK:

KULUÇKA SÜRESİ BİLGİLERİ:

YATIŞ TARİHİ:

KAN ALMA GÜNÜ:

SEMPTOMLAR

ATEŞ: VAR □ YOK□

İŞTAHSIZLIK: VAR □ YOK□

İSHAL VAR: □ YOK□

ŞUUR DEĞİŞİKLİĞİ: VAR □ YOK□

HALSİZLİK VAR: □ YOK□

BULANTI VAR: □ YOK□

DÖKÜNTÜ: VAR □ YOK□

ÖKSÜRÜK: VAR □ YOK□

BAŞ AĞRISI: VAR □ YOK□

KUSMA: VAR □ YOK□

KANAMA: VAR □ YOK□

KARIN AĞRISI: VAR □ YOK□

KLİNİK BULGULAR

FASİAL HİPEREMİ: VAR □ YOK□

LAP: VAR □ YOK□

AC MUYENE BULGULARI:

KONJONK. HİPEREMİ:VAR □ YOK□

HMG: VAR □ YOK□

SMG: VAR □ YOK□

RADYOLOJİK BULGU:

DÖKÜNTÜ: VAR □ YOK□

DİĞER BULGULAR:

OROFARENKS MUAYEN. BULGULARI:

LABORATUAR BULGULARI

WBC:

HGB:

PLT:

AST:

ALT:

LDH:

CPK:

PT:

aPTT:

INR:

Neopterin:

TEDAVİ

TROMBOSİT

TDP

TAM KAN

ERİTROSİT

PLAZMAFEREZ

İMMÜN SERUM

SONUÇ: ŞİFA / EKSİTUS

EK2.

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Çalışmanın Adı: Kırım Kongo kanamalı ateşinde hemostaz göstergelerinin ve çeşitli immun parametrelerin serum seviyelerinin ve klinik seyirle ilişkisinin araştırılması
Amacı: Bu çalışma Kırım Kongo kanamalı ateşinde hastalarda kanamaya neden olan süreçte hangi maddelerde değişiklik olduğunun anlaşılması amacıyla planlanmıştır. Hastalığın tedavisi için faydalı olacak bilgilerin elde edilmesi, elde edilecek bilgilerin daha sonraki hastalara faydalı olmak için, yeni tedaviler araştırmak, geliştirmek için kullanılması ümit edilmektedir. Bu çalışmanın şu anda takip edilen hastadan ziyade sonraki hastalar için fayda sağlayacağı düşünülmektedir.
Metod: Çalışma için hasta servise ilk yattığında alınan kanlardan sadece 1 kez kan alınacak. Çalışma için ölçülecek parametreler hastadan bir kez alınan kanda yapılacaktır.
Zaten hastaların izlenmesi esnasında trombosit sayıları düşük olduğundan tedavinin yönetimi açısından günde iki kez hemogram istenmekte, trobmbosit replasmanlarına bu tetkiklerin sonuçlarına göre karar verilmektedir. Çalışma kanı için hastanın damarına ayrı bir girişim yapılmayacak, sadece bir kez zaten kan alınırken yaklaşık 5 cc kan çalışma için ayrılacaktır.
Çalışmalar hastanemiz laboratuarlarında yapılacaktır.
Gönüllünün araştırmaya katılacağı süre: Kan alma süresi 1-2 dakika
Karşılaşılabilecek güçlükler: Kan alma sırasında acıma ve ilgili bölgede morarma
görülebilir. Ancak zaten çalışma için ayrıca damara girişim yapılmayacak. Zaten tanı ve tedavi prosedürü için kan alınırken bir miktar da çalışma için alınacak.
Kişi veya kişiler için araştırmadan beklenilen tıbbi yarar: Bu çalışmanın şu anda takip edilen hastadan ziyade sonraki hastalar için tanı ve ilerde destek tedavilerini geliştirme konusunda fayda sağlayacağı düşünülmektedir.
Muhtemel zarar durumunda gönüllünün veya yakının bilgi için ilişki kuracağı
kişinin ismi: Hasta ilk yatışta zaten alınan kanlarda çalışma yapılacağı için hastanede olduğudönemde gelişebilecek her türlü sorun serviste ilgili asistan tarafından giderilecektir.

- Gönüllüye araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir.
- Gönüllünün kendi rızasına bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma harici bırakılabileceğinin bildirilmesi.

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

Gönüllünün Adı: Telefon no:

Adresi (varsa, faks no.):

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

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası

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

Hemşire:

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ABAŞKANLIĞI

" Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Neopterin Serum Seviyelerinin ve Klinik Seyirle İlişkisinin Araştırılması "

Dr. Mustafa USANMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :17.12.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.06.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.06.2013
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zülal ÖZKURT
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri üyesi : Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN
Jüri üyesi : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN
Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalı Başkanı

Haziran-2013
ERZURUM