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

# KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA SERUM TNF-ALFA VE IL-6 SEVİYELERİNİN KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZDAKİ ROLÜ

**Dr. Alihan Kubilay GÜLER**

**Tez Yöneticisi**
**Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN**

**Uzmanlık Tezi**
**ERZURUM-2012**

# İÇİNDEKİLER

**ONAY** ..... **III**
**TEŞEKKÜR** ..... **IV**
**ÖZET** ..... **V**
**SUMMARY** ..... **VI**
**KISALTMALAR** ..... **VII**
**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **IX**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **X**
**GRAFİKLER DİZİNİ** ..... **XI**
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **3**
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ..... 3
2.1.1. Tanım ..... 3
2.1.2. Tarihçe ..... 4
2.1.3. Virüsün sınıflandırılması ve yapısı ..... 4
2.1.4. Epidemiyoloji ..... 5
2.1.5. Bulaşma yolları ..... 6
2.1.6. Patogenez ..... 6
2.1.7. Klinik bulgular ve hastalığın seyri ..... 9
2.1.8. Tanı ..... 10
2.1.9. Ayırıcı tanı ..... 12
2.1.10. Tedavi ..... 12
2.1.11. Kötü prognoz kriterleri ..... 13
2.1.12. Risk grupları, korunma ve kontrol ..... 14
2.2. Sitokinler ..... 15
2.2.1. Genel özellikleri ..... 15
2.2.2. TNF-α' nın temel özellikleri ve fonksiyonları ..... 16
2.2.3. IL-6' nın temel özellikleri ve fonksiyonları ..... 18
2.3. Dissemine İntravasküler Koagulasyon (DİK) ve Patofizyolojisi ..... 19
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **22**
3.1. Çalışma Şekli ..... 22
3.2. Hasta Seçimi ..... 22
3.3. Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçilmesi ..... 22

3.4. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları....23
3.5. İstatistiksel Analiz....24
**4. BULGULAR....26**
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular....26
4.2. Semptomlar....27
4.3. Fizik Muayene Buguları....28
4.4. Genel Laboratuvar Bulguları....29
4.5. Serum TNF-α ve IL-6 Seviyelerine Ait Bulgular....29
4.5.1. Hastaların eş zamanlı çalışılan laboratuvar bulgularının serum TNF-α düzeyleri ile karşılaştırılması....29
4.5.2. Hastaların başvuru günlerine göre serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması....30
4.5.3. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri açısından karşılaştırılması....31
4.5.4. Hafif-orta hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması....31
4.5.5. Ağır hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması....32
4.5.6. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması....32
4.5.7. Yaşayan hastalarla sağlıklı kontrol grubunun TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması....34
4.5.8. Ölen hastalarla sağlıklı kontrol grubunun serum TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması....35
4.5.9. Serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinin ölen ve yaşayan hastalarda Karşılaştırılması....35
4.6. Hastaların bazı klinik özelliklerine göre serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin Karşılaştırılması....36
**5. TARTIŞMA....37**
**KAYNAKLAR....52**
**EKLER....60**
Ek 1....60
Ek 2....61

## ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 04.06.2009 tarih ve 152 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Alihan Kubilay GÜLER'e verilen " Kırım - Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Serum TNF – ALFA ve IL – 6 Seviyelerinin Klinik Seyirle İlişkisi ve Prognozdaki Rolü " isimli Tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.06.2009 tarihli 5 sayılı oturumunun 187 sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 05.11.2009 tarihli 6 sayılı oturumunun 105 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

## TEŞEKKÜR

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

Laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını eksik etmeyen AÜTF Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY'a ve biyokimya labratuvarının tüm çalışanlarına, istatistiksel çalışmalarımda yardımlarını eksik etmeyen AÜTF 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 fedakarlıktan kaçınmayan eşim Gökçe GÜLER'e ve kızım Elifnaz'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

**Dr. Alihan Kubilay GÜLER**

# ÖZET

KKKA, kanama ve ateşle seyreden ve bazen mortaliteye neden olabilen zoonotik bir viral infeksiyondur. Hastalığın patofizyolojisinde rol alan temel mekanizma virusun doğrudan etkisi ve/veya konak immün sistemi tarafından salınan sitokinlere bağlı endotel disfonksiyonudur.

Bu çalışmada KKKA hastalarında tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) sitokinlerinin serum seviyeleri, klinik seyir ve prognozdaki rolleri araştırıldı.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 2009-2010 yıllarında yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 60 KKKA hastası alındı. Hastaların hastaneye yatışları esnasında alınan serum örneklerinden TNF-α ve IL-6 çalışıldı. TNF-α'nın serum seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre (sırasıyla 17.3±6.9 pg/ml iken 6.0±1.5 pg/ml, p=0.000) ve yaşayanlarda ölenlere göre anlamlı yüksek olduğu (sırasıyla 12.2±3.8 pg/ml iken 17.9±7.0 pg/ml, p=0.02), ancak ağır ve hafif-orta hastalar arasında fark olmadığı (sırasıyla 16.49±7.33 pg/ml iken 17.71±6.85 pg/ml, p=0.538) saptandı. IL-6 serum seviyelerinin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (hasta:44.5±3.9 pg/ml iken kontrol: 11.9±4.2 pg/ml, p=0.000; ağır: 33.8±3.3 pg/ml iken kontrol:11.9±4.2 pg/ml, p=0.02; hafif-orta: 50.0±4.1 pg/ml iken kontrol:11.9±4.2 pg/ml, p=0.000), ancak hasta alt gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırılmalarında anlamlı fark olmadığı saptandı (ağır: 33.8±3.3 pg/ml iken hafif-orta: 50.0±4.1 pg/ml, p= 0.326; ölen: 51.9±2.1 pg/ml iken yaşayan: 43.9±4.1 pg/ml, p=0.551).

Sonuç olarak TNF-α ve IL-6 KKKA'da virüse karşı etkin bir immün yanıtın gereği olarak artmaktadır ve TNF-α prognostik değere sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Kırım Kongo Kanamalı Ateş, Sitokinler, TNF-α, IL-6

## SUMMARY

Crimean-Congo Hemorrhagic fever (CCHF) is a zoonotic viral infection with course of fever and bleeding, and sometimes leads to death. Essential mechanism may be an endothel dysfunction due to direct viral effect and/or cytokines release by host immune system of pathogenesis.

In this study, tumor necrosis factor-α (TNF-α) and ınterleukin-6 (IL-6) cytokines serum levels and their relations with clinical course and prognosis were investigated in patients with CCHF.

Sixty adult patients hospitalized at Atatürk University School of Medicine Department of Infectious Diseases from 2009 to 2010 years were enrolled in the study. Serum samples of patients taken at the time of their hospitalization were analysed for TNF-α and IL-6. TNF-α serum levels were significantly higher in the patient group versus control group (17.3±6.9 pg/ml vs. 6.0±1.5 pg/ml, respectively, p=0.000) and non-fatal patients vs fatal ones (17.9±7.0 pg/ml vs. 12.2±3.8 pg/ml, respectively, p=0.02), however, there were no significant difference between severe and mild patients (16.49±7.33 pg/ml vs. 17.71±6.85 pg/ml, respectively, p=0.538).

Serum IL-6 levels were significantly higher in the patients (44.5±3.9 pg/ml) than in the controls (11.9±4.2 pg/ml) (p=0.000), however, no significant difference between the patient subgroups (severe case: 33.8±3.3 pg/ml vs. mild-moderate case: 50.0±4.1 pg/ml, p= 0.326; and fatal case: 51.9±2.1 pg/ml vs non-fatal case:43.9±4.1 pg/m, p=0.551).

In conclusion, TNF-α and IL-6 are increase as innate immune response against virus and TNF-α has a prognostic value in CCHF.

**Key Words:** Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Cytokines, TNF-α, IL-6

## KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| VKA | : Viral Kanamalı Ateş |
| KKKA | : Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi |
| KKKAV | : Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virusu |
| DİK | : Dissemine İntravasküler Koagulasyon |
| ÇOY | : Çoklu Organ Yetmezliği |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktör Alfa |
| IL | : İnterlökin |
| MCP-1α | : Monosit Kemoatraktan Protein-1 Alfa |
| NO | : Nitröz Oksit |
| RT-PCR | : Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| ELISA | : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| RNA | : Ribonükleik Asit |
| NP | : Nükleokapsit Proteini |
| GN | : Glikoprotein N |
| GC | : Glikoprotein C |
| SİRS | : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu |
| C5a | : Kompleman Faktör 5a |
| PAI | : Plazminojen Aktivatör-İnhibitör |
| AST | : Aspartat Aminotransferaz |
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| LDH | : Laktat Dehidrogenaz |
| CPK | : Kreatin Fosfokinaz |
| PT | : Protrombin Zamanı |
| APTT | : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| INR | : International Normalization Ratio |
| ITP | : İdiyopatik Trombositopenik Purpura |
| HÜS | : Hemolitik Üremik Sendrom |
| TTP | : Trombositik Trombositopenik Purpura |
| NK | : Naturel Killer Hücreleri |
| LTB4 | : Lökotrien B4 |

| | |
|---|---|
| TXA2 | : Tromboksan A2 |
| PAF | : Platelet Aktive Edici Faktör |
| VCAM-1 | : Vascular Cell Adesion Molecule-1 |
| ICAM-1 | : Intercelular Adhesion Molecule-1 |
| E-Selektin | : Endotelyal Selektin |
| P-Selektin | : Platelet Kaynaklı Selektin |
| CRP | : C-Reaktif Protein |
| IFN | : İnterferon |
| TGF-β | : Transforming Growth Factor-Beta |
| TF | : Doku Faktörü |
| FYÜ | : Fibrin Yıkım Ürünleri |
| AT III | : Antitrombin III |
| TFPI | : Doku Faktör Yolu İnhibitörü |
| SPSS | : Statistical Package For The Social Sciences |
| WBC | : Lökosit |
| PLT | : Trombosit |
| APC | : Antijen Sunan Hücre |
| İFA | : İmmünofloresan Antikor |
| EBV | : Epstein–Barr virus |
| CMV | : Cytomegalovirus |

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Proinflamatuar sitokinlerin başlıca sistemik etkileri ..... 18
**Tablo 2**. DİK'un etyolojisi ..... 21
**Tablo 3.** Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Durumları ..... 26
**Tablo 4**. KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri ..... 27
**Tablo 5.** KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları ..... 27
**Tablo 6.** KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları ..... 28
**Tablo 7**. Ölen ve Yaşayan Hastalara Ait Çeşitli Laboratuvar Bulguları ..... 29
**Tablo 8.** Hastaların Eş zamanlı Çalışılan Laboratuar Bulgularının Serum TNF-α ve IL-6 Düzeyleri İle Karşılaştırılması ..... 30
**Tablo 9.** Hastaların Başvuru Günlerine Göre Serum TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ..... 30
**Tablo 10.** Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması ..... 31
**Tablo 11.** Hafif-orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması ..... 31
**Tablo 12.** Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması ..... 32
**Tablo 13.** Hafif-orta ve Ağır Hasta gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması ..... 33
**Tablo 14.** Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun TNF-α ve IL-6 seviyeleri Açısından Karşılaştırılması ..... 34
**Tablo 15.** Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması ..... 35
**Tablo 16.** Ölen ve Yaşayan Hastalardaki Serum TNF-α ve IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması ..... 35
**Tablo 17.** Kanama Bulguları Olan ve Olmayan Hastaların TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ..... 36
**Tablo 18.** Şuur Değişikliği Olan ve Olmayan Hastaların TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ..... 36
**Tablo 19.** Akciğer Dinleme Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması ..... 36

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1**. KKKAV'nün Şematik Görünümü.....5
**Şekil 2.** KKKA'ndeki Muhtemel Patogenez .....7
**Şekil 3.** KKKA'nin Klinik Dönemleri .....9
**Şekil 4**. DİK'in Patogenezi.....20

# GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1.** Hafif-orta Hasta, Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α Seviyeleri.....33

**Grafik 2.** Hafif-orta Hasta, Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum IL-6 Seviyeleri .....34

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral kanamalı ateşler (VKA) içinde dünyada en yaygın görülenlerden biri Kırım Kongo kanamalı ateşidir (KKKA). Etken virüs olan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV), keneyle bulaşan virüsler içinde en yaygın coğrafi alana dağılım gösterenidir (1).

KKKA, ateş ve hemorajilerle seyreden, hatta şiddetli hastalığı olanlarda ilave olarak şok ve önemli oranda mortal seyredebilen, akut, ciddi seyirli bir VKA hastalığıdır (2,3).

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 (DİK) ve Çoklu Organ Yetmezliği'ne (ÇOY) neden olur. KKKA'nde, diğer VKA'lerde olduğu gibi yaygın kanama ve trombozlar eş zamanlı oluşur ve gelişen DİK tablosu, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler (4,5). Mortal seyreden hastalarda hastalığın erken evrelerinden başlayarak koagulasyon bozukluğunun göstergeleri vardır ve bu hastalarda DİK, hastalığın erken bulgularından biridir ve daha belirgindir (1).

KKKA'nin patogenezinde vireminin neden olduğu hücresel bağışıklık hasarı ön planda olup, Türkiye'den bildirilen olgularda KKKA patogenezinde reaktif hemofagositozun patogenezde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (1). Ayrıca bazı proinflamatuvar sitokinlerin (İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör-α) düzeylerinin ölen hastalarda, sağ kalanlara göre daha fazla olduğu saptanmış ve bu sitokinlerle DİK gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir (1).

İnsan hücreleri invitro koşullarda pek çok infeksiyonda olduğu gibi VKA etkenleriyle infekte edildiklerinde de inflamatuar mediatörler üretebilmektedir. VKA infeksiyonları, İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), İnterlökin-10 (IL-10), Tümör Nekroz Faktör-α (TNF-α), Monosit Kemoatraktan Protein-1α (MCP-1α) ve Nitröz Oksit (NO)'i de içeren bir grup inflamatuar mediatörün ekspresyonunu tetikler. Salınan sitokinler VKA'lerin kliniğini ve prognozunu etkileyebilirler (6).

KKKA hastalığının patogenezinin aydınlatılabilmesine yardımcı olabilecek az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalıkta sitokin düzeyleri ve hücresel immün sistem parametrelerinin de klinik gidişle ve prognozla ilgisi henüz yeterince araştırılmamıştır. İngilizce literatürde sitokinlerden TNF-α ve IL-6'nın klinik gidişle ilişkisini araştıran henüz birkaç çalışma mevcut olup, bunlarda TNF-α ve IL-6'nın hastalığın ciddiyeti ve DİK gelişimi ile korele olduğu ortaya konmuştur (4,6). Bunlar ön çalışma olarak bilgi vericidir. Ancak bu sitokinlerle, hastalığın klinik seyri ve prognozu arasındaki ilişkinin belirlenmesinde daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Buradan yola çıkarak bu çalışmada biz, gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile serum örneklerinde virus titresi pozitif olan KKKA hastalarının serumunda TNF-α ve IL-6 düzeylerini ölçmeyi planladık.

Amacımız, hafif ve ciddi seyirli hastalık bulguları gösteren KKKA hasta grubu kategorileri arasında karşılaştırmalı olarak, bu parametrelerin hastalığın klinik seyrindeki ve prognozundaki rolünü ortaya çıkarmaktır.

Ayrıca ilerde destek tedavisini geliştirmeye yönelik faydalar da sağlayacağını ümit etmekteyiz.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

### 2.1.1. Tanım

KKKA, kanama ve ateşle seyreden ve bazen mortaliteye neden olabilen ciddi bir zoonotik viral infeksiyondur. Etken olan KKKAV, *Bunyaviridea* ailesinin *Nairovirüs* alt türüne aittir (7).

Hyalloma türü keneler virüsün vektörü konumundadır. Bu nedenle bu tür kenelerin küresel dağılım özellikleri ile ilişkili olarak yaygın bir dağılıma sahiptir. KKKAV'nün bulaş yolları infekte kenenin ısırması, kenenin insan vücuduyla yapışmış veya temaslı iken hasara uğratılması, infeksiyonun bulaştırıcılık safhasındaki hastanın infekte kan ve doku çıkartıları ve vücut salgılarıyla temas, infekte hayvanın kan ve dokularıyla temas ya da laboratuvar ortamında infekte materyallerle temas şeklinde olabilir (2).

Genellikle klinik bulgular çeşitli vücut bölgeleri ve mukozalarda kanama ve ateş şeklindedir. Hastalarda genellikle laboratuar bulgularında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, protrombin (PT) zamanında uzama ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme gözlenir. KKKA tanısında RT-PCR ve Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) kullanılır. Hastalığın patofizyolojisinde rol alan mekanizmalar, KKKAV'nün doğrudan oluşturduğu viral faktörler ve konak immün sistemine bağlı endotelit tablosunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonudur. Hastalığın tedavisinde en önemli ayağı destek tedavisi oluşturur. Tanı ve tedaviye erken başlanması, hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkiler ve morbidite- mortalite oranlarını azaltır. Yapılan klinik çalışmalar KKKA'nde ribavirin tedavisinin hastalığın erken döneminde başlanması durumunda etkili olabileceği yönünde iken halen bu günümüzde bu konuda tam bir fikir birliği yoktur (8).

Etkenin nozokomiyal bulaşının sağlık personeli açısından büyük risk oluşturduğu, ancak bulaşın önlenmesi açısından basit bariyer yöntemlerinin yeterli olacağı düşünülmektedir (8).

### 2.1.2 Tarihçe

KKKA ilk defa 1944 yılında Kırım dolaylarında 200'e yakın Rus askerini etkileyen bir salgına yol açtığında tıp çevrelerinin dikkatini çekmiştir. Etken virüs 1956 yılında Kongo'da ortaya çıkan benzer bir vakanın kanından izole edilmiştir (9). Bindokuzyüzaltmışyedi yılında Simpson ve arkadaşları tarafından yenidoğan farelere enjekte edilerek izole edilmiş ve 1956'da Kongo'da ortaya çıkan virüsle aynı etken olduğu ifade edilerek *''Kongo Virüsü''* adı verilmiştir (10). İki yıl sonra bu virüsün Kırım'da ortaya çıkan virüsle aynı olduğu tespit edilmiş ve KKKAV adı verilmiştir (9).

Sonraki süreçte hastalık, belirli dönemlerde Pakistan, eski Sovyetler Birliği, Bulgaristan, Kuzey Afrika ülkeleri ve Çin'de epidemilere yol açmıştır (9).

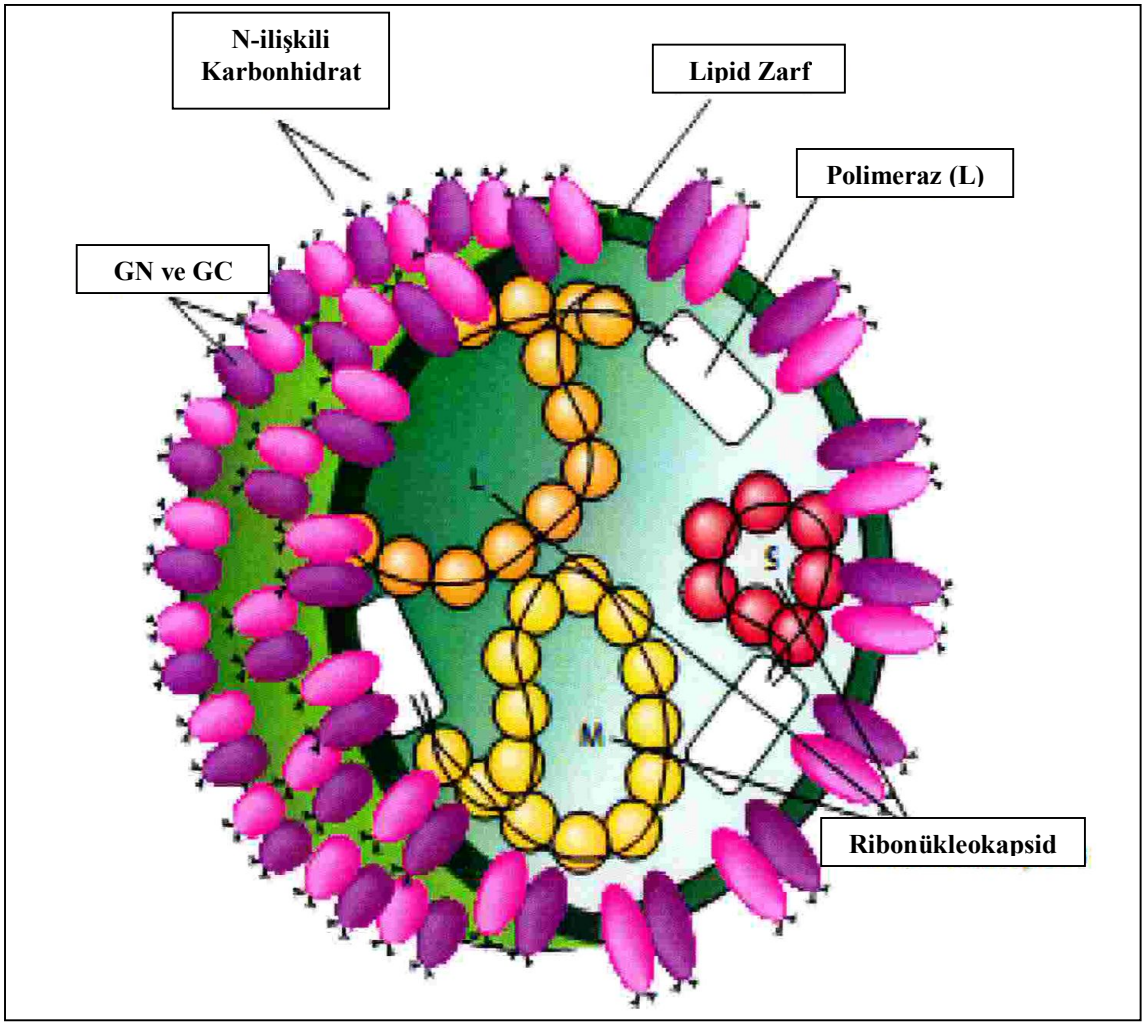
### 2.1.3. Virüsün sınıflandırılması ve yapısı

Elektron mikroskop incelemeleri sonrasında KKKA virion çapının yaklaşık 100 nm olduğu ve 5-7 nm kalınlıkta hücre orijinli bir zarf ile çevrildiği, zarf üzerinde de yaklaşık 8-10 nm uzunlukta glikoprotein çıkıntıların olduğu görülmüştür (11).

KKHAV, *Bunyaviridea* ailesinden *Nairovirüs* cinsi virüs olup, zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli, RNA virüsüdür. Aynı ailedeki diğer cinsler *Hantavirüs, Phlebovirüs, Tosbovirüs, Orthobunyavirüs*'tür. Tüm *Nairovirüs* ailesinin ixodid veya argasid keneleri tarafından taşındığı düşünülmektedir (2).

KKKAV 3 segmetli RNA genomundan oluşmakta olup, bu segmetlere küçük (S), orta (M) ve büyük (L) segmetler denir. S segmenti nükleokapsid proteinlerini kodlarken, M ve L segmentleri yüzey glikoprotenleri ve RNA bağımlı RNA polimeraz genini kodlar (12) (Şekil 1).

KKKAV'nün coğrafi bölgelere göre değişen sekiz farklı genotipi tanımlanmış olup, Türkiye' de bulunan virüsün genotip özellikleri açısından Kosova tipine benzediği belirtilmiştir (13).




**Şekil 1**. KKKAV'nün Şematik Görünümü (*8)*

### 2.1.4. Epidemiyoloji

Türkiye'de KKKA ilk defa 2002 yılında Doğu ve İç Anadolu ile Doğu ve Kuzey Karadeniz'i kapsayan geniş bir coğrafi alanda salgına yol açtığı rapor edilmiş olup, günümüz kadar KKKA vakalarının sıklığının giderek arttığı gözlemlenmiştir (14).

Hastalık mevsimsel özellik göstermekte olup, olguların çoğu ilkbahar ve sonbahar ortaya çıkmakta, Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek seviyeye ulaşılmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasında vaka sıklığının arttığı bildirilmekle birlikte, bölgeden bölgeye değişen mevsimsel özellikler göstermektedir (15).

### 2.1.5. Bulaşma yolları

KKKAV insanlara infekte kenelerin ısırmasıyla veya infekte hayvanlara ait kan, vücut sıvıları ve diğer infekte dokuları ile perkütan ya da permukozal yolla direkt temasla da bulaşabilmektedir. İnsandan insana geçiş, hasta kanı veya vücut sıvılarıyla cilt ve mukoza teması durumunda mümkündür ve nozokomiyal bulaşmada önemli bir yoldur (7).

### 2.1.6. Patogenez

KKKA' nin patogenezinde rol oynayan mekanizmalar halen net olarak açıklanabilmiş değildir. Bunun nedeni olarak; KKKA vakalarının klinik uygulamaların kısıtlı olduğu yerlerde olması, ölen hastalara tam otopsi uygulaması sayısının yetersizliği, hayvan modellerinin azlığı ve özel laboratuvarların gereksinimi sayılabilir. Hastalığın patogenezi hakkındaki bilgiler kan değerleri ve karaciğer biyopsilerinden elde edilen bulgularla sınırlıdır (2).

Virüs vektörün vücudunda hastalık yapmaksızın çoğalmakta ve kenenin ısırması yoluyla insana deriden girmektedir. Daha sonra virüs subkutanöz dokular, kutanöz dokular ve bölgesel lenf bezlerinde replike olur ve inkübasyon periyodunu takiben akut hastalık periyoduna 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 mononüklear hücreler ve nötrofillerin ağırlıklı olduğu inflamasyona yol açar. Makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive olmasıyla Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SİRS) gelişir. (1).

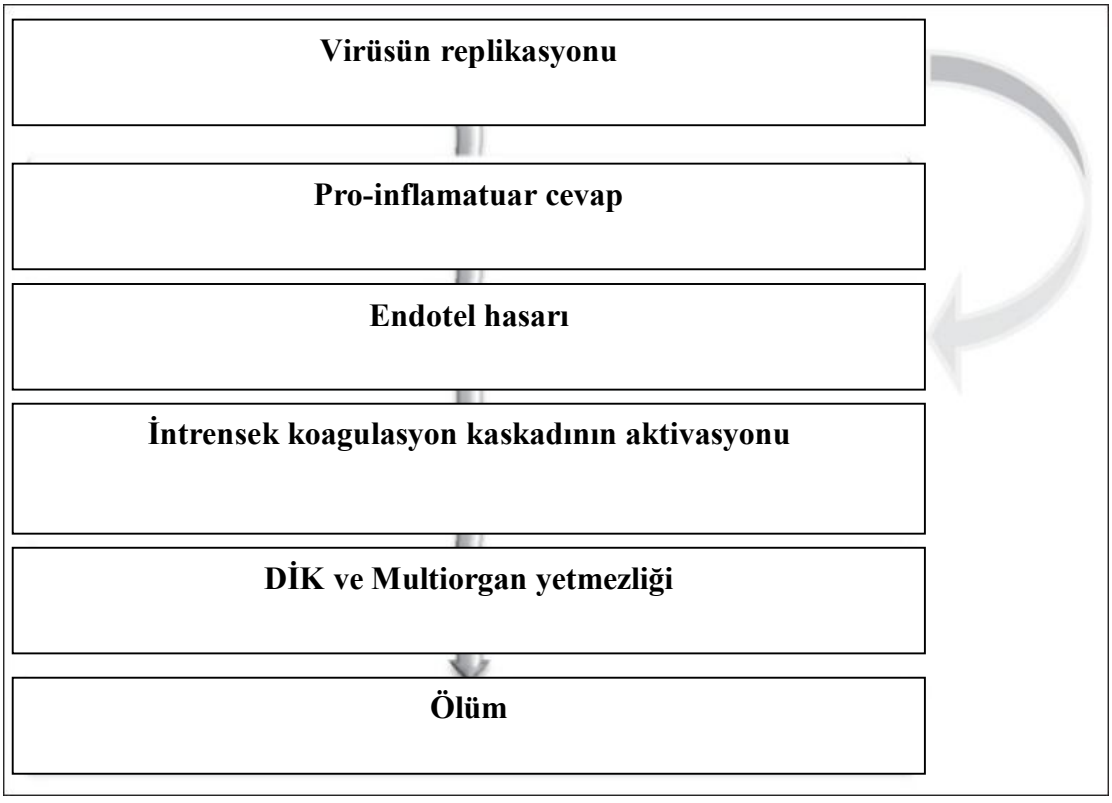
Ölen hastalarda ve deneysel olarak infekte edilmiş kobaylarda yapılan çalışmalar VKA'de immünohistokimyasal ve insitu hibriditasyon yöntemleriyle monositler, makrofajlar, hepatositler ve endotel hücreleri gibi çok sayıda hücre tipinin infekte olduğu gösterilmiştir (2).

Patogenezde en önemli basamak, KKKA'nin karakteristik özelliği olan endotel infeksiyonudur. Virüsün doğrudan endotelde çoğalarak infeksiyon yapması ve/veya salınan inflamatuar faktörlerin dolaylı yoldan endotelin hasara uğraması söz konusudur. Sonuçta endotel hasarına sekonder tetiklenen mekanizmalarla koagulopati oluşmaktadır (2).

KKKAV antiviral immüniteden sorumlu immün sistem hücrelerini tahrip ederek konak immün cevabını engeller ve böylelikle vasküler sistemi ve lenfoid organları bozar. Buna sebep olan mekanizmaların lenfosit apopitozu, proinflamatuvar sitokinlerin uyarılması, intrensek koagulasyon kaskadının uyarılarak trombosit adezyonuna, agregasyona ve degranülasyona yol açıp DİK'a sebep olacak şekilde bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8) (Şekil 2).

Endotel hücrelerindeki hasar kapiller damarlarda fonksiyon bozukluklarının gelişmesine, hemostatik yetmezliğe ve dolayısıyla hastalık sırasındaki klinik ve patolojik değişikliklere yol açmaktadır. Kapiller permeabilite artışı ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları, kanamaya eğilim oluşturmaktadır. Nitekim fatal seyreden hastalarda hastalığın erken evrelerinden itibaren daha belirgin olarak DİK bulguları tespit edilmiştir (1).

Hastalığın mortalitesine eşlik eden faktörler, ağır anemi, ağır dehidratasyon, myokard enfaktüsü, akciğer ödemi ve plevral effüzyondur. Ölen hastaların çoğunda çoklu organ yetmezliği gelişir (2).




**Şekil 2.** KKKA'ndeki Muhtemel Patogenez (7).

Hastalığın iyileşme sürecinde bağışıklık sistemi önemlidir. Ağır hastalarda bozulmuş bağışık yanıt söz konusu olup inflamatuar yanıt çok azdır ya da hiç yoktur (16). Fatal seyreden KKKA vakalarında antikor yanıtının yetersiz olduğu bildirilmekte olup bu vakalarda, inflamatuar mediatörler muhtemelen önemli rol oynamakta ve bu hastalarda şok ile birlikte fulminan seyir gözlenmektedir (17).

KKKA nedeniyle ölen hastalarda, yaşayanlara göre IL-6, IL -10, IL-12 ve

TNF-α gibi sitokinlerin anlamlı derecede daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (18, 19).

KKKA'nde, diğer tüm VKA'lerde olduğu gibi trombositopeni görülür. Ölümle sonlanan vakalarda, hastalığın erken döneminden itibaren ciddi trombositopeni görülür (2). KKKA'nde kemik iliği tablosu hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastaların kemik iliğinde hemofagositoz ve hipoplazisi gözlenmiştir. Bu durumun hastalık esnasında gelişebilen pansitopeninin ve dolayısıyla trombositopeninin açıklanmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, endotel hasarının da trombosit yıkımını arttırarak trombositopeniye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (16, 20).

KKKA'nde görülen DİK tablosu, koagulasyon faktörlerinin plazmada aşırı tüketimi sonucu görülen bir durumdur (16). Oluşan immünkompleksler, komplemanı aktive ederek hem endotel hasarına yol açar hem de bazofiller, mast hücreleri ve trombositlerden vazoaktif aminlerin salınmasını sağlarlar. Ayrıca, C5a monositlerden TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-8 salgılanmasını uyarır. TNF-α ve IL-1'in etkisiyle endotelden, fibrinolizi baskılayan plazminojen aktivatör-inhibitör (PAI) ve ekstrensek koagulasyon sistemin uyaran doku faktörü serbestleşir. Sonuçta endotel hasarı, permeabilite artışı ve damar içi pıhtılaşmanın şiddeti artar. Endotel hasarı klinikte döküntüyle kendini gösterebilir (3).

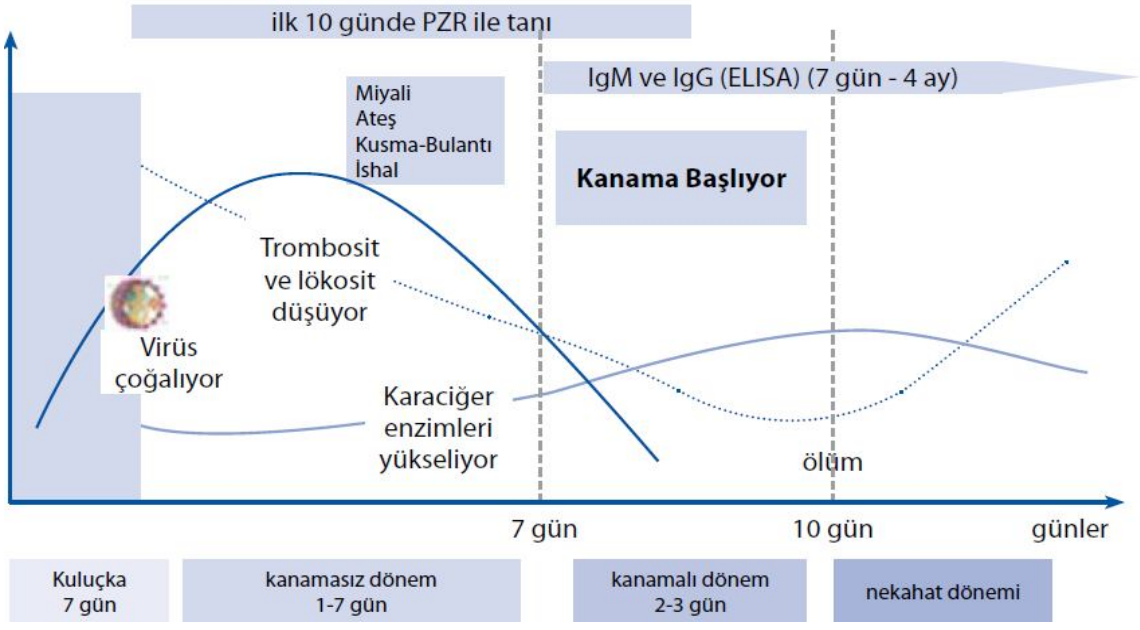
KKKA'nde plazma koagülasyon faktörlerinin sentezinin bozulması, bu faktörlerin birçoğunun sentez yeri olan karaciğerin fonksiyonlarının viral sitopatik etkiyle bozulmasına bağlı bir sonuçtur. Bu durum hemostazın bozulmasına neden olan bir diğer faktördür (16, 21).

### 2.1.7. Klinik Bulgular ve hastalığın seyri

KKKA'nin hastalık olarak görüldüğü tek konak insandır. Hastalığın tipik klinik gidişatı 4 dönemden oluşmakta olup, bunlar; kuluçka süresi, prehemorajik dönem, kanamalı dönem ve nekahat dönemidir (7) (Şekil 3).

Kuluçka süresinin uzunluğu virüsün alınma yoluna ve viral yüke bağlı olarak değişmekle birlikte, kene ısırığı sonrası gelişen infeksiyonlarda inkübasyon süresi genelllikle 3-7 gündür (7). İnfekte kan ya da doku ile temas sonrasında gelişirse bu süre daha kısadır (22). Başlangıç semptomları nonspesifiktir ve bazen ani bir başlangıç söz konusu olabilir (3, 7).

Prehemorajik dönemde ilk semptom genellikle şiddetli başağrısı olup, sonrasında üşüme-titreme ile ani yükselen ateş, boğaz ağrısı, aşırı halsizlik ve yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları şeklinde grip benzeri bir klinikle kendini gösterir. Bu dönemde ayrıca bulantı, kusma, baş dönmesi, ense ağrısı, fotofobi, sarılık, huzursuzluk, ajitasyon, depresyon gibi psikolojik değişiklikler, karın ağrısı ve ishal de görülebilir. Yüz, konjunktivalar, boyun ve göğüste hiperemi olur. Hepatik tutulum tabloya eşlik eder ve hastaların çoğunda karaciğer enzimlerinde yükselme ve yaklaşık yarısında hepatomegali gibi hepatit bulguları saptanır. Splenomegali ve lenfadenopati de saptanabilir (3, 23, 24).




**Şekil 3.** KKKA'nin Klinik Dönemleri (8)

Hemorajik dönemde hem ağız, burun ve mide gibi iç mukozal yüzeylerde hem de deride peteşiyal bir döküntü ile ortaya çıkar (3, 23). Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve büyük ekimozlar gelişebilir. Kanamalar genellikle hastalığın başlangıcından 5-7 gün sonra hematemez, melena, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vaginal kanama ve iç organlara kanama gibi diğer hemorajik bulgular şeklinde ortaya çıkabilir. İntraabdominal kanama gelişirse, hastada karın ağrısına yol açar ve ayırıcı tanıda akut batınla karışabilir. Ciddi kanamalar ve hipotansif şoka neden olabilir. Kanamanın başlaması ile ateş yüksekliği arasında herhangi bir ilişki yoktur (1, 3, 25).

Nekahat dönemi olarakta adlandırılan hastalığın üçüncü dönemi, hastalığın ortaya çıkmasından 10-20 gün sonra başlar. Bu dönemde taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, dispne, görme kaybı, işitme kaybı, hafıza kaybı, kserostomi, geçici saç dökülmesi ve hatta hastalığın ağır seyrettiği olgularda hepatorenal sendrom, şok ve DİK tablosu görülebilir (3, 24, 26).

Hafif ve orta derecede klinik seyir gösterenler yaklaşık 9-10 günde iyileşirken, tam iyileşme süreci genellikle 2-6 haftalık bir sürede gerçekleşir. Ölümler ise genellikle klinik bulguların ikinci haftasında görülür. Mortalite oranı ile ilgili çok farklı rakamlar mevcuttur. KKKA'ne bağlı ölüm hastalığa tutulanlar arasında ortalama % 20-50 arasında değişmekle birlikte, bu oranın % 8-80 arasında değişen değerlerde bulunduğu farklı çalışmalar da mevcuttur (26, 27). İyileşen olgularda sekel ve relaps görülmez (1).

### 2.1.8. Tanı

Klinik belirtiler ve anamnezde hastalığın endemik olduğu bölgeye seyahat, kene ısırığı, hayvanların kan ya da dokularıyla temas öyküsü, KKKA açısından tanısal önem arzeder (1).

Laboratuvar bulguları arasında trombositopeni mutlak olup, lökopeni, eriitrosit sayısında ve hemoglobinde de düşme saptanabilir (3, 24). Hastaların %60'ında atipik lenfositler görülür. 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 ve INR (international normalized ratio) artışı görülür. Fibrinojen seviyesinde azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde artış olabilir. İdrarda proteinüri ve

hastalığın agresif seyrettiği ilerleyen döneminde hematüri saptanır. Albümin ve total protein değerleri azalabilir. Üre, kreatinin ve bilirübin düzeyleri artabilir (3, 28).

KKKA hastalığının başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra serumda virüse özgül IgM ve IgG antikorlarının ve viral antijenlerinin tesbiti ELISA ve İmmünfloresan assay testleri ile saptanabilir. IgM türü antikorlar 4 ay kadar serumda tespit edilebilirken, IgG türü antikorlar en az 5 yıl serumda saptanabilir (28).

Güvenlik standartları yeterli olan laboratuvarlarda, virüs izole edilebilir. Hastalığın ilk 2-5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs izolasyonu ile yapılabilir. Bu amaçla yenidoğan farelere intraperitoneal ve intrakraniyal inokülasyon ile hücre kültürleri (Vero 6) kullanılabilir. Hücre kültürlerinde virus varlığı immünfluoresan assay testi ve spesifik monoklonal antikorlar ile tespit edilebilir (2, 14, 29).

KKKA'da, epidemiyolojik hikaye, klinik tanımlama, destekleyici bulgular ve tanı için kesin laboratuvar kriterleri şunlardır (29):

#### 2.1.8.1. Epidemiyolojik hikaye

Kene ısırma veya kene ile temas, hayvanlarla yakın temas, kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti, hayvan dokusu-kanı-vücut sıvılarına temas (kasap, kesimhane çalışanları, veteriner hekimler vb.), hastaların kan veya vücut sıvılarına temas ya da laboratuvarlarda çalışma, hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka vakaların varlığı.

#### 2.1.8.2. Klinik tanımlama

Anamnezde ani başlayan baş ağrısı, ateş,, myalji ve/veya artralji, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal olması ve laboratuvar bulguları arasında trombositopeni, lökopeni, ALT, AST, LDH ve CPK değerlerinde yükselme.

#### 2.1.8.3. Destekleyici bulgular

Hemorajik veya purpurik döküntü, epistaksis, hematemez, melena, başka hemorajik bulgular.

#### 2.1.8.4. Kesin tanı için laboratuvar kriterleri

Kan, vücut sıvısı veya doku örneklerinden virüs izolasyonu veya virüs RNA'sının gösterilmesi, virüse özgül IgM antikoru pozitifliği, akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse özgül IgG titresinde ≥ 4 kat artış olması.

KKKAV'nün hızlı ve kesin tanısında RT-PCR gibi moleküler tanı yöntemleri tercih edilen ve başarıyla uygulanan son derece özgün, duyarlı ve hızlı bir yöntemdir (30).

### 2.1.9. Ayırıcı tanı

KKKA, başta diğer VKA sendromları olmak üzere, akut gastroenterit, viral ve toksik hepatitler, tifo, şigelloz, falsiparum sıtması, riketsiyoz, leptospiroz, borreliyoz, erlichioz, septik şok, toksik şok sendromu, meningokoksemi, tripanozomiyazis, septisemik veba, kızamık, kızamıkçık, hemorajik çiçek, bruselloz, babesioz, riketsiya enfeksiyonları, lyme hastalığı, tularemi, uzak doğu ve orta Avrupa kene-ısırığı ensefalitleri, Kolorado ateşi, kayalık dağlar benekli ateşi ve SİRS ile karışabilir. Ayrıca kanama diyetezi ile seyreden noninfeksiyöz tablolardan idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), akut lösemi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombositik trombositopenik purpura (TTP), DİK, kollagen vasküler hastalıklar ve zehirlenmelerle de karışabilir (2).

### 2.1.10. Tedavi

KKKA olan hastaların tedavisinde genel yaklaşım klinik tablonun şiddetine bağlı olup tedavinin temelini destek tedavisi oluşturur. Hastaların vital bulguları yakından takip edilmelidir. Hastalar, hemodinamik yönden yakın takip edilmeli, sıvı ve elektrolitler dikkatle izlenip eksik olan parametreler yerine konmalıdır (7, 24).

Özellikle kanama bulguları olan hastalarda trombosit ve pıhtılaşma faktörleri yerine konulmalı, ciddi kanama durumunda tam kan transfüzyonu yapılmalıdır. Nonsteroid antiinflamatuarlar, aspirin, antikoagülan tedavi ve intramuskuler injeksiyon kontrendikedir. Ayrıca steroidler de tedavide kullanılmaz (14).

İyileşen ve bağışıklık gelişen hastalardan elde edilen immün serum ile yapılan pasif immünizasyonun hastalığın erken döneminde kullanılmasının (1-2 gün süreyle 250 ml İV) faydalı gibi göründüğü bildirilmiş olmakla birlikte yararı olmadığına ilişkin görüşler de mevcuttur (23, 24).

KKKA'nin özgül antiviral tedavi planı olmamakla birlikte, günümüzde kullanılabilecek tek antiviral ilaç ribavirindir. Bununla birlikte ribavirin kullanımı halen tartışmalıdır. Etik kısıtllılıklardan dolayı randomize klinik çalışmaların yapılması mümkün olmadığı için, ribavirin etkisi ancak gözlemsel çalışmalarla tanımlanmıştır (31, 32, 33).

Ribavirin' in özellikle hastalığın ilk evrelerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Veriler, kanamalar başladıktan sonra etkili olmadığı yönündedir (14). Genellikle ilacın oral formu önerilmektedir. Toplam tedavi süresi 10 gündür olup, başlangıçta 30 mg/kg ve sonra 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg ve 6 gün boyunca 8 saatte bir 7,5 mg/kg şeklinde verilir (3).

### 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 ve ALT (>700 ve >900 U/L) değerinin yüksekliğinin, fatal vakaları bulmakta daha duyarlı olduğu görülmüştür (34). Ense sertliği, konfüzyon, birden fazla bölgede kanama, uzun süren ateş (33), şuur bozukluğu, splenomegali (27), somnolans, hematemez, melena, yüksek ateş, DİK, böbrek yetmezliği (35) klinik olarak tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir.

### 2.1.12. Risk grupları, korunma ve kontrol

Kene ısırmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmalı, sık sık kene ısırıklarını kontrol etmeli, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler (33).

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler. Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, infekte doku ve kan ile direk temas etmemelidirler (28, 29).

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların takibi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA'nin bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. İnfeksiyonun havayoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşkulanılmış olsa da, dökümante edilmemiştir (36, 37). Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri mutlaka kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin efektif olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki endemik bir bölgede, risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında infeksiyon saptanmamıştır (38). Bu durum, bariyer önlemle önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün proflaksi önerisi bulunmamakla birlikte, yüksek riskli kişilerde maruziyet sonrası profilaksi düşünülebilir. Yüksek riskli gruba en iyi örnek, KKKA hastalarının kanı ile kontamine iğne batan kişilerdir. Bu durumda oral ribavirin 6 saat arayla 500mg dozunda 7 gün verilmelidir. Ayrıca infeksiyona maruz kalan kişi tam kan sayımı ve biyokimya testleri ile takip edilmelidir (29, 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 (28).

Tüm infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi KKKA'de de kontrol ve korunma önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir.

Daha önce Bulgaristan ve Rusya'da fare beyninden izole edilen virüsün formalin ile inaktivasyonuyla üretilen bir aşı kullanılmıştır ve yüksek titrede antikor üretimi ile sonuçlandığı belirtilmiştir, ancak henüz insanlar için etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir aşı yoktur (2).

### 2.2. Sitokinler

#### 2.2.1. Genel özellikleri

Sitokinler inflamasyon, immün cevabın düzenlenmesi, hücre bölünmesi ve farklılaşması, fibrozis gibi durumlarda çeşitli hücrelerden salınan ve hücresel cevaba neden olan glikopeptit ya da polipeptit yapıda sinyal moleküllerdir (39). Özellikle lenfositler ve makrofajlar olmak üzere birçok farklı hücreden üretilirler (40).

Sitokinler, sürekli üretilen hormonlarla benzer özellikler taşısalar da, hormonlar sitokinlerden farklı olarak tipik şekilde özelleşmiş hücrelerden üretilir ve damar içine salınır. Ayrıca uzakta etki gösterirler ki bu durum hormonların endokrin etkisidir. Sitokinlerin ise sentez ve salgılanmaları geçici ve kısa sürelidir, depolanmazlar. Çok düşük konsantrasyonlarda hormonlara benzer biçimde reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Otokrin, parakrin ve endokrin etkileri mevcuttur (39).

Çeşitli hücrelerin aktivasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonunu etkileyerek veya antikor üretimini ya da diğer sitokinlerin sekresyonlarını düzenleyerek immün cevabın yoğunluk ve uzunluğunu kontrol ederler. Ayrıca hücreler arası sinyali sağlayarak, sadece lokal ve sistemik immün ve inflamatuar cevapları değil, aynı zamanda yara iyileşmesi, hematopoezis ve çeşitli biyolojik işlevleri de düzenlerler (40).

Günümüzde 100'den fazla sitokin molekülü tanımlanmıştır. Bu moleküllerin büyük bir kısmı, kemotaktik aktivite ile karakterize olup bu nedenle bunlara kemotaktik sitokinler veya kemokinler adı verilir. Sitokinler farklı fonksiyonlar gösterebilir ya da farklı sitokinler aynı etkiyi gösterebilir (39).

Vücuda giren toksin ve mikrobiyal ürünler immün sistemi uyarak, sitokinlerin salınımına neden olur. Sitokinler spesifik immün cevapta ilk basamaktır ve düşük

seviyedeki aktiviteleri ile hastanın sağlığında kararlı durumunun korunmasına yardımcı olur. Sitokinler indüklenebilir lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlarlar, immün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak suretiyle düzenlerler, inflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive eder ve reaksiyon yerine toplayarak çeşitli biyolojik etkinlik gösterirler. Ateş ve akut faz cevabını oluştururlar. (41, 42). Antiviral etkinlik gösterirler. Kemokinler, lökositleri inflamasyon alanına toplar, immün cevabın T helper1 ve T helper2 yönünde gelişimine katkı yapar ve doku rejeksiyonuna katılırlar (40).

Sitokinler, immün yanıtın başlamasını ve sürmesini regüle ederek mikroplara karşı oluşacak immün dirençte aracılık ederken, immün yanıtın şeklini de tayin ederler. Ancak aşırı sentezlendikleri takdirde, patogenezi olumsuz yönde indükleyebilirler (40).

Sitokinler, orta şiddetteki immün ve inflamatuar yanıtlarda başlıca lokal etkilidirler. İmmün sistemin aktivasyonu, çoğunlukla lokal bir proçes olarak ortaya çıkar. Düşük düzeyde antijenik stimülasyon, çok az sayıda T hücresinin antijenle reaksiyona girmesine ve sitokin sekrete etmesine neden olabilir. Ama bu, gerekli immün yanıtın yetersizliği anlamına gelmez. Çünkü immün sistemin hücreleri, kendi sitokinlerini oldukça büyük miktarlarda sekrete edebilirler. Bir T hücresinin, onbin kadar hedef hücrenin proliferasyonuna yetecek miktarda IL-4 yapabileceği gösterilmiştir. Böylece, yüksek düzeyde sitokin oluşturan bir hücre, yakın komşuluk gösteren birçok hücreyi etkileyebilir (40).

Lokal yanıtlar sırasında sitokin yoğunluğu periferik kanda çok kez anlamlı düzeylere ulaşmaz. Sistemik yanıt ise, sitokin setlerindeki yoğunluğun, sistemik inflamasyon sonucu kanda yüksek düzeylere ulaşması halidir. Bu durumun septik şok, serebral malarya ve toksik şok sendromu gibi durumlarda konak için hasarlayıcı patolojilere yol açabilir (41).

### 2.2.2. TNF-α'nın temel özellikleri ve fonksiyonları

TNF-α' nın primer kaynağı makrofajlar ve monositler olup, diğer kaynaklarını T ve B lenfositler, Naturel Killer hücreleri (NK), nötrofiller, astrositler, Kupffer hücreleri, fibroblastlar, mast hücreleri, bazofiller, düz kas hücreleri, epidermal hücreler ve

endotelyal hücreler oluşturur. Bu hücrelerden salınan TNF-α, hem otokrin hem de parakrin etki gösterir (39).

TNF-α, monositler (makrofaj, histiosit, dendritik hücre, Langerhans hücresi, Kupffer hücreleri, mikroglia, osteoklastlar) ve nötrofiller üzerindeki kemotaktik aktivitesi nedeniyle inflamatuar sitokin olarak bilinmektedir (39). IL-1 ile benzer fonksiyonel özelliklere sahip olup, bu iki sitokin inflamasyonun temel mediatörleridir. Ateş, sitotoksik aktivite artışı, endotel hücresi aktivasyonu, hepatosit aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu, osteoklast aktivasyonu, araşidonik asid türevlerinin sentezinin indüksiyonu, nötrofil adezyonu, anjiyogenez, fibroblast ve mezanşimal hücre proliferasyonu ve trombomodulin ekspresyonunun inhibisyonundan sorumludur. Endotel aktivasyonuyla, endotel hücrelerinden inflamasyon aracı maddelerinin (LTB4, TXA2, PAF, IL-8 gibi) salınımı ve endotel yüzeyindeki reseptör görevi gören adezyon moleküllerinin (VCAM-1, E-Selektin, P-Selektin) ifadesi artar. Bu reseptörler sayesinde nötrofil ve monosit adezyonu gerçekleşir ve sonuçta vasküler hasarlanma ve permeabilite artışı olur (40).

Ayrıca kronik bakteriyel, viral, paraziter hastalıklar ve kanserlerde izlenen zayıflamanın dolaşımdaki mediatörü olduğu için TNF-α'ya ''kaşektin,, adı da verilir. Lipoprotein lipaz inhibisyonuna bağlı olarak ekzojen trigliseridlerin akümülasyonunu önlemesi nedeniyle kaşeksiye yol açtığı düşünülmektedir (40).

TNF-α, hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, kompleman faktör 3, haptoglobulin, C reaktif protein (CRP), α1 - asid glikoprotein gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini arttırır (43).

TNF-α, kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller lökopeniye neden olur. TNF-α bu etkisini kemik iliği progenitör hücrelerinin büyümesini engelleyerek yaptığı düşünülmektedir. Kemik iliği baskılanmasının negatif feed-back mekanizması olup olmadığına dair kesin kanıt yoktur. Ancak yapılan araştırmalar göstermiştir ki bu konuda TNF-α yalnız değildir. IFN-γ ve TGF-β ve IL'ler de kemik iliği progenitör hücrelerinin büyümesini engellemekte iken, aksine IL-6 ve IL-1 koloni stimülan faktörlerin etkinliğini arttırır (43).

TNF-α, düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon

molekülleri aracılığı ile daha yapışkan hale getirir ve bu sayede lökosit fonksiyonlarını bozmaksızın inflamasyon sahasına toplanmalarını (kemotaksisi) sağlar. Aynı zamanda nötrofillere de etki ederek mikropları öldürecek şekilde aktive eder ve endotel hücrelerine yapışma özelliklerini arttırır. TNF-α ayrıca, IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF-α'nın kendisini üretmek üzere mononükler fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir. Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. TNF-α'nın tüm bu etkileri, diğer proinflamatuar sitokinler gibi mikroplara karşı verilen inflamatuar yanıtta önemlidir (43) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Proinflamatuar sitokinlerin başlıca sistemik etkileri (40).

- Hücre aktivasyonu ve çoğalması
- Ateş ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu
- Kapiller geçirgenliğin artması
- Kemotaksis
- Kompleman aktivasyonu
- Sitokin havuzunun giderek büyümesi
- Nötrofili
- Nöropeptid salınımı ve hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenin aktivasyonu
- Adezyon moleküllerinin sentezlenmesi
- Araşidonik asid türevlerinin sentezi
- Endotelde prokoagülan aktivasyonun indüksiyonu
- Hipotansiyon ve şok

### 2.2.3. IL-6'nın Temel özellikleri ve fonksiyonları

IL-6 başlıca makrofajlar, monositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler tarafından üretilir. Aktive T hücreleri ve B hücreleri de üretime katkıda bulunur (39).

IL-6, B lenfositlerin plazma hücrelerine olgunlaşmasını ve immünglobulin yapımını uyarır. T lenfosit aktivasyonunu, gelişimini ve farklılaşmasını uyarır. Megakaryositlerin otokrin yolla terminal olgunlaşmasını indükleyerek hematopoetik koloni stimülasyonunu indükler. Karaciğerde hepatositleri aktive ederek alfa fetoprotein

sentezini uyarır. Plazmositoma, myeloma, hibridoma gibi hücrelere büyüme faktörü etkisi gösterir (39).

Ayrıca, osteoklast aktivasyonu, glukokortikoid sentezi ve ateş patogenezinde rol alır (40).

### 2.3. Dissemine İntravasküler Koagulasyon (DİK) ve Patofizyolojisi

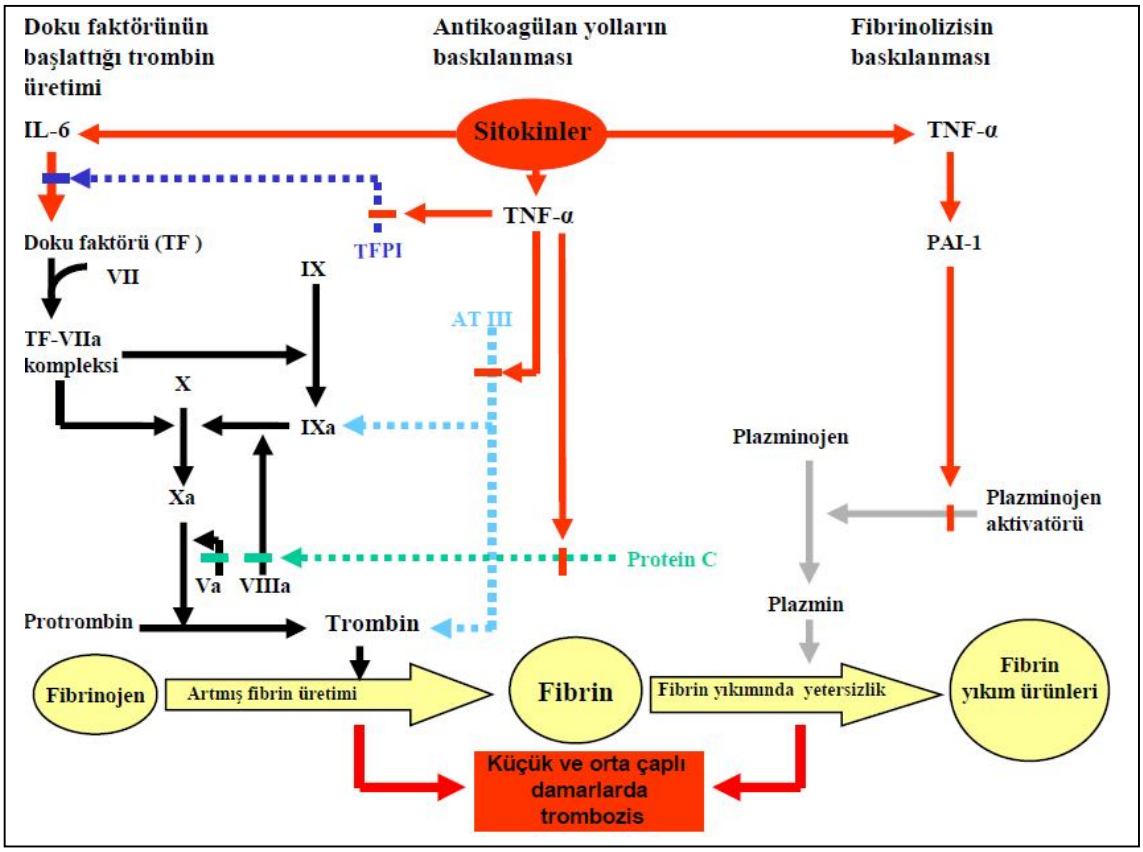
Normalde dolaşımdaki kanın sıvı halde kalmasını ve damar bütünlüğünün bozulduğu hallerde kanamanın durmasını sağlayan faktörler; doğal antikoagülan sistem, fibrinolitik sistem, trombositler ve pıhtılaşma sistemidir. Bu sistemlerin dengeli işleyişi, pıhtılaşmanın sadece ihtiyaç halinde devreye girmesini ve sadece damar hasarı olan bölgede sınırlı kalmasını sağlar (44).

DİK, bu dengenin çeşitli nedenlere bağlı olarak bozulması sonucu, pıhtılaşma sisteminin damar ağı içerisinde fibrin oluşumuna yol açacak şekilde yaygın olarak uyarılması halidir. Oluşan damar içi fibrin pıhtılarına bağlı olarak küçük ve orta çaplı damarlar tıkanabilir; organ perfüzyonu bozulabilir ve sonuçta çoklu organ yetmezliği tablosuna neden olabilir. Yaygın pıhtılaşma sonucunda, pıhtılaşma proteinlerinin ve trombositlerin tüketimine bağlı olarak şiddetli kanama komplikasyonları da ortaya çıkabilir (44).

DİK'un patogenezinde, Doku Faktörü (TF) aracılığıyla trombin olusumu ve sistemik fibrin birikimi, aynı anda fizyolojik antikoagülanların baskılanması ve PAI–1 yoluyla da fibrinolizisin bozulması yer alır (45) (Şekil 4).

Birkaç proinflamatuar sitokin (IL–6, IL–1 ve TNF-α), DİK'da koagülasyon ve fibrinolizisin bozulmasına yol açar. IL–6 koagülasyon aktivasyonundaki temel sitokindir; TNF-α çogunlukla fizyolojik antikoagülan yolları ve fibrinolizisi baskılar (45).

DİK'u tetikleyen faktörlerden bağımsız olarak fazla trombin ve plazmin oluşumu vardır. Bu nedenle etyolojiden bağımsız olarak DİK'da fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin (FYÜ) artması söz konusudur (46).




**Şekil 4**. DİK'in Patogenezi (45)

(IL= interlökin, TNF-α = Tümör nekrotizan faktör-α, AT III= Antitrombin III, PAI–1= Plazminojen aktivatörü inhibitörü –1, TFPI= Doku faktör yolu inhibitörü, Kesikli oklar = Antikoagülanları ve etkiledikleri yolakları, - = Baskılanan yolları gösteriyor.)

Bakteriyel etkenlere bağlı olanlar başta olmak üzere şiddetli infeksiyonların seyrinde ortaya çıkan DİK'un patogenezinde, ağır inflamatuar yanıt ve hiper-sitokinemi rol oynar. Pıhtılaşma sisteminin sitokinlerin etkisi ve bakteriyel lipopolisakkaridlerin tetiklemesi ile uyarıldığı kabul edilmektedir. Takiben, yaygın pıhtılaşma aktivasyonuna bir yanıt olarak sıklıkla fibrinolitik sistem de uyarılır ki bu duruma sekonder fibrinoliz denilir. Doğal antikoagülan sistemin önemli komponentleri olan antitrombin III (AT III), protein C, S ve trombomodulin düzeyleri DİK sürecinde sıklıkla düşük bulunmakta ve bu durum pıhtılaşmanın dengelenmesini zorlaştırmaktadır. Bu düşüklüklerin nedeni yalnızca tüketim değildir; özellikle AT III'ün bir negatif akut faz proteini olarak davrandığı ve sitokinemi durumunda düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (44).

DİK, altta yatan başka hastalıkların bir komplikasyonudur. Birçok hastalığın seyrinde gelişebilmektedir (47) (Tablo 2). DİK'un ortaya çıkmasında rol oynadığı bilinen patolojik süreçler; pıhtılaşmanın fizyolojik ya da fizyolojik olmayan uyaranlarla tetiklenmesi, doğal antikoagülan sistemin baskılanması ve fibrinolitik sistemin baskılanmasıdır (44).

**Tablo 2.** DİK'un etyolojisi (47)

| |
|---|
| - Ağır infeksiyonlar, Sepsis |
| - Kanser (solid tümörler, myeloproliferatif veya lenfoproliferatif maligniteler gibi) |
| - Travma (politravma, kafa travması, ağır yanıklar gibi) |
| - Obstetrik komplikasyonlar (ablasyo plasenta, amniyotik sıvı embolisi gibi) |
| - Toksinler (yılan zehiri, ilaçlar gibi) |
| - Vasküler hastalıkları (aort anevrizması, Kassabach-Merritt Sendromu gibi) |
| - Organ hasarları (şiddetli pankreatit, ağır hepatik yetmezlik gibi) |
| - İmmünolojik hastalıklar (hemolitik transfüzyon reaksiyonu, akut transplant reddi gibi) |

Sepsis ve diğer ağır infeksiyon örneklerinde plazma düzeyleri bariz olarak yükselen sitokinler, fizyolojik olmayan pıhtılaşma tetikçileridir (44).

Doğal antikoagülan ve fibrinolitik sistemlerin işleyişini düzenleyen en önemli organ endoteldir. Endotel, normal şartlar altında antikoagülan aktivite gösteren, hasarlandığı ya da işlevleri bozulduğunda ise pıhtılaşmayı kolaylaştıran bir organdır. Birçok doğal antikoagülan ve fibrinoliz uyarıcı molekülün üretimi ve işlev görmeleri endotel tarafından sağlanır (44).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na Mart 2009- Ağustos 2010 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen erişkin yaştaki hastalar arasında ileriye dönük olarak yapılmıştır.

## 3.2. Hasta Seçimi

Mart-2009 ile Ağustos-2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na 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 nozookomiyal 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 ısırığı ve kenenin tırnaklar ile öldürülmesi öyküsü, hayvan teması; (2) Klinik veriler: Hastalık semptomlarının başlama tarihi, başvuru anındaki hastalık semptomları ve klinik bulguları; (3) Laboratuar verileri: Rutin kan ve biyokimyasal test sonuçları, mikrobiyolojik test sonuçları; (4) Uygulanan tedaviler: ribavirin tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı ve verilen kan ve kan ürünleri (trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, tam kan); (5) Sonuç verileri: Şifa veya ölüm (Ek 1).

Hastalar, Swanepoel kriterleri (3) ile Ergönül ve arkadaşlarının önerdiği modifiye kriterlere (34) göre ve ayrıca klinik olarak kötü prognoz kriterleri (33, 35) göz önünde bulundurularak hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı.

## 3.3. Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçilmesi

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.

### 3.4. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları

#### 3.4.1. 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 2). KKKA şüpheli her hasta hastaneye kabul edildiğinde acilen 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, TNF-α ve IL-6 seviyelerinin başvuru anı için sonradan ölçülmek üzere -70 C° 'de saklandı.

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

#### 3.4.2. Serum TNF-α ve IL-6 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-inflamatuar ilaç alanlar ile KKKA tanısı için yapılan laboratuar testleri negatif olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait önceden alınan ve -70 C° 'de saklanan serum örneklerinde TNF-α ve IL-6 seviyeleri, 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. TNF-α ölçümü için Bendermed marka (Bendermed System, Austria), IL-6 ölçümü için ise Avibion marka (Orgenium, Finland) kitler kullanıldı.

TNF-α ölçüm kitinin en düşük ölçebildiği değer 3 pg/ml, IL-6 nın ise 7 pg/ml idi. Tesbit sınırının altındaki değerler 0 olarak kabul edildi.

### 3.5. 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 laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Hastaların serum TNF-α ve IL-6 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 tanesi (% 56.7) erkek, 26 tanesi (% 43.3) kadındı. Sağlıklı kontrol grubu 25 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunda 14 erkek (% 56), 11 kadın yer alıyordu (% 44) (Tablo 3). 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 3.** 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 4'de gösterildi.

**Tablo 4**. KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri

| **n (%)** | |
|---|---|
| **Kene öyküsü** | **Var** 45 (%75)<br>**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 5'de gösterildi.

**Tablo 5.** 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 Bulguları

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 6.** 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 6'da gösterildi.

### 4.4. Genel Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları, hastaneye yatışlarında, TNF-α ve IL-6 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 7'de gösterildi.

**Tablo 7**. Ölen ve Yaşayan Hastalara Ait Çeşitli Laboratuvar Bulguları

| | **Ölen Grup (n=6)** | **Yaşayan Grup (n=54)** |
|---|---|---|
| **WBC** | 4640 (± 2880) (9900 – 2700) | 2278 (± 1003) (6300-770) |
| **PLT** | 26500 (± 23450) (73000–13000) | 68130(± 34861)(15100-1200) |
| **AST** | 802 (± 1112) (3000 – 57) | 217 (± 345) (2413 – 27) |
| **ALT** | 253 (± 319) (870 -27) | 105 (± 118) (605 – 16) |
| **CPK** | 912 (± 550) (1853 – 229) | 634 (± 659) (2408 – 34) |
| **LDH** | 2187 (± 2340) (6496 – 384) | 582 (± 467) (3186 - 199) |
| **PT** | 17. 3 (± 2. 08) (19. 6) | 14.4 (± 1. 81) (19. 4 - 11) |
| **PTT** | 44. 7 (± 5. 6) (52. 2 - 38. 6) | 34.6 (± 5. 0) (50. 7 – 21. 9) |
| **INR** | 1. 58 (± 0. 27) (1. 9 – 1. 22) | 1.14 (± 1. 18) (1. 68 - 0. 86) |

### 4.5. Serum TNF-α ve IL-6 Seviyelerine Ait Bulgular

KKKA tanısı almış toplam 60 hastanın kanında serum TNF-α ve IL-6 seviyeleri çalışıldı.

#### 4.5.1. Hastaların eş zamanlı çalışılan laboratuvar bulgularının serum TNF-α düzeyleri ile 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 TNF-α ve IL-6 düzeyleri arasında karşılaştırılma yapıldı. Her biri için yapılan ayrı ayrı karşılaştırma Tablo 8'de gösterildi. CPK yüksekliği ve PTT uzaması ile TNF-α değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (CPK için $p=0.010$ ve PTT için $p=0.029$). IL-6 ile belirtilen laboratuvar bulguları arasında herhangi bir anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

**Tablo 8.** Hastaların Eş zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Serum TNF-α ve IL-6 Düzeyleri İle Karşılaştırılması

| | **TNF-α** | | | **IL-6** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **r** | **p** | **n** | **r** | **p** | **n** |
| **WBC** | -0.146 | 0.267 | 60 | -0.014 | 0.919 | 57 |
| **PLT** | 0.158 | 0.229 | 60 | 0.121 | 0.368 | 57 |
| **AST** | -0.045 | 0.732 | 60 | 0.031 | 0.818 | 57 |
| **ALT** | 0.060 | 0.650 | 60 | 0.070 | 0.602 | 57 |
| **CPK** | 0.000 | **0.010** | 60 | -0.178 | 0.185 | 57 |
| **LDH** | -0.070 | 0.594 | 60 | 0.030 | 0.822 | 57 |
| **PT** | -0.102 | 0.438 | 60 | -0.152 | 0.260 | 57 |
| **PTT** | 0.000 | **0.029** | 60 | 0.023 | 0.863 | 57 |
| **INR** | -0.125 | 0.342 | 60 | -0.149 | 0.268 | 57 |

### 4.5.2. Hastaların başvuru günlerine göre serum TNF-α ve IL-6 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 TNF-α ve IL-6 düzeyleri tek tek karşılaştırılarak Tablo 9'da gösterildi. Bu karşılaştırmada ki gruplar arasında hem serum TNF-α düzeyleri açısından hem de serum IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu (TNF- α için p=0.801 ve IL-6 için p=0.489).

**Tablo 9.** Hastaların Başvuru Günlerine Göre Serum TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

| **Başvuru günü** | **n** | **TNF-α (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|
| 1-3 gün | 38 | 17.52±7.05 | 0.801 |
| 4-7 gün | 22 | 17.04±6.96 | |
| **Başvuru günü** | **n** | **IL-6 (pg/ml)** | **p** |
| 1-3 gün | 36 | 40.45±4.53 | 0.489 |
| 4-7 gün | 21 | 52.59±2.93 | |

### 4.5.3. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri açısından karşılaştırılması

Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF-α düzeylerinin karşılaştırılmasında. kontrol grubunun TNF-α düzeyleri ortalama 6.0246 ± 1.56099 pg/L çıktı. Hasta grubunun serum TNF-α değeri ortalama 17.3508 ± 6.96414 pg/L ile kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksekti (p=0.000). Hastalarla kontrol grubunun serum IL-6 düzeylerinin karşılaştırılmasında. kontrol grubunun IL-6 düzeyleri ortalama 1.0760 ± 0.62564 pg/L çıktı. Hasta grubunun serum IL-6 değeri ortalama 1.6490±0.59225 pg/L ile kontrol grubundan ileri derecede anlamlı yüksekti (p=0.000) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

| **Grup** | **n** | **TNF-α (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Hasta | 60 | 17.35±6.96 | 0.000 |
| Kontrol | 25 | 6.02±1.56 | |
| **Grup** | **n** | **IL-6 (pg/ml)** | **p** |
| Hasta | 57 | 44.56±3.91 | 0.000 |
| Kontrol | 23 | 11.91±4.22 | |

### 4.5.4. Hafif-orta hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması

**Tablo 11.** Hafif-orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

| **Grup** | **n** | **TNF-α (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Hafif-orta hasta | 42 | 17.71±6.85 | 0.000 |
| Kontrol | 25 | 6.02±1.56 | |
| **Grup** | **n** | **IL-6 (pg/ml)** | **p** |
| Hafif-orta hasta | 40 | 50.07±4.14 | 0.000 |
| Kontrol | 23 | 11.912±4.22 | |

Hafif-orta hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu TNF- ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre hafif-orta hasta grubunun TNF-α ve IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (TNF-α için p=0.000 ve IL-6 için p=0.000). Karşılaştırma Tablo 11'de gösterildi.

### 4.5.5. Ağır hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması

Ağır hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu serum TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırıldı ve Tablo 12'de gösterildi. Ağır hasta grubunda kontrol grubuna göre TNF-α seviyeleri ileri derecede anlamlı olarak yüksekti (p=0.000). Ağır hastalardaki serum IL-6 düzeylerinin de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0.02).

**Tablo 12.** Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

| **Grup** | **n** | **TNF-α (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Ağır hasta | 18 | 16.49±7.33 | 0.000 |
| Kontrol | 25 | 6.02±1.56 | |
| **Grup** | **n** | **IL-6 (pg/ml)** | **p** |
| Ağır hasta | 17 | 33.86±3.35 | 0.020 |
| Kontrol | 23 | 11.91±4.22 | |

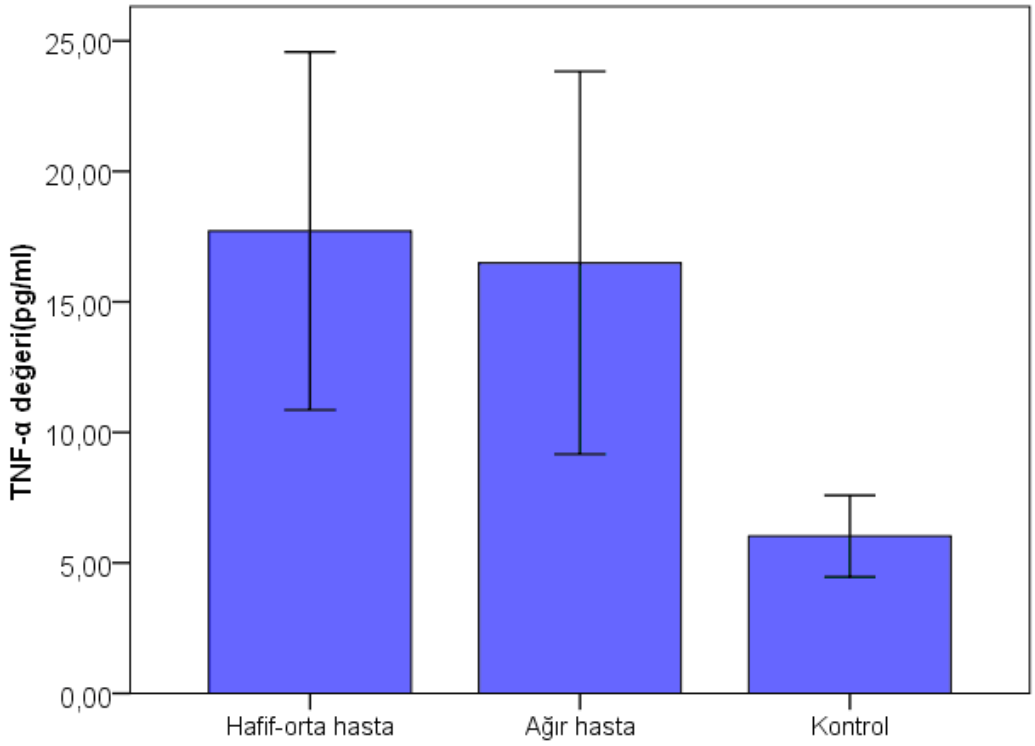
### 4.5.6. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması

Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının serum TNF-α ve IL-6 seviyeleri ile açısından karşılaştırılması Tablo 13'te gösterildi. Hafif-orta ve ağır hasta grupları serum TNF-α seviyeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.538). Gruplar arasında serum IL-6 seviyeleri açısından da anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.326).

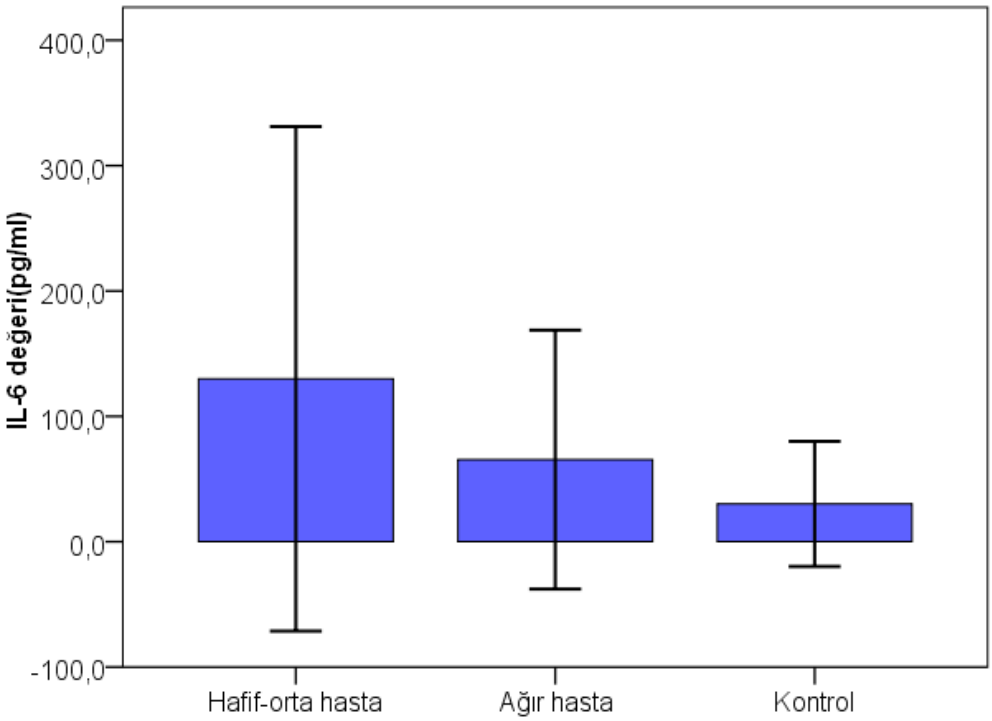
Hafif-orta hasta, Ağır hasta ve Sağlıklı Kontrol gruplarının TNF-α ve IL-6 seviyeleri Tablo 14 ve Tablo 15'de gösterildi.

**Tablo 13.** Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

| | **n** | **TNF-α (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Hafif-orta hasta** | 42 | 17.71±6.85 | 0.538 |
| **Ağır hasta** | 18 | 16.49±7.33 | |
| | **n** | **IL-6 (pg/ml)** | **p** |
| **Hafif-orta hasta** | 40 | 50.07±4.14 | 0.326 |
| **Ağır hasta** | 17 | 33.86±3.35 | |




**Grafik 1.** Hafif-Orta Hasta, Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TNF-α Seviyeleri




**Grafik 2.** Hafif-orta Hasta, Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum IL-6 Seviyeleri

### 4.5.7. Yaşayan hastalarla sağlıklı kontrol grubunun TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması

Yaşayan hastalarla sağlıklı kontrol grubu serum TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırıldı ve Tablo 14'de gösterildi. Buna göre yaşayan hastalarda hem TNF-α hem de IL-6'nın serum seviyeleri. Kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksekti (TNF-α için p=0.000 ve IL-6 için p=0.000).

**Tablo 14.** Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun TNF-α ve IL-6 seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

| | | n | Seviye (pg/ml) | p |
|---|---|---|---|---|
| **TNF-α** | Yaşayan | 54 | 17.92±7.02 | 0.000 |
| | Kontrol | 25 | 6.02±1.56 | |
| **IL-6** | Yaşayan | 52 | 43.91±4.10 | 0.000 |
| | Kontrol | 23 | 11.91±4.22 | |

### 4.5.8. Ölen hastalarla sağlıklı kontrol grubunun serum TNF-α ve IL-6 seviyeleri açısından karşılaştırılması

Ölen hastaların serum TNF- α ve IL-6 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (TNF-α için p= 0.01 ve IL-6 için p=0.037) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun TNF-α ve IL-6 Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

| | | n | Seviye (pg/ml) | P |
|---|---|---|---|---|
| **TNF-α** | Ölen | 6 | 12.22±3.80 | 0.010 |
| | Kontrol | 25 | 6.02±1.56 | |
| **IL-6** | Ölen | 5 | 51.90±2.16 | 0.037 |
| | Kontrol | 23 | 11.96±4.22 | |

### 4.5.9. Serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinin ölen ve yaşayan hastalarda karşılaştırılması

Ölen ve yaşayan hastalardaki serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 16'da gösterildi. Sonuçlara göre yaşayan hastalardaki serum TNF-α düzeylerinin ölen hastalardaki serum TNF-α düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0.012). Ölen ve yaşayan hastalar arasında serum IL-6 düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada. Yaşayan hastalarda ki serum IL-6 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.551).

**Tablo 16.** Ölen ve Yaşayan Hastalardaki Serum TNF-α ve IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | SONUÇ | n | Seviye (pg/ml) | P |
|---|---|---|---|---|
| **TNF-α** | Ölen | 6 | 12.2±3.8 | 0.012 |
| | Yaşayan | 54 | 17.9±7.0 | |
| **IL-6** | Ölen | 5 | 51.90±2.16 | 0.551 |
| | Yaşayan | 52 | 43.91±4.10 | |

### 4.6. Hastaların bazı klinik özelliklerine göre serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin Karşılaştırılması

Klinik olarak hastalardan kanaması olanlarla olamayanlar (TNF-α için p=0.185 ve IL-6 için p=0.988), akciğer dinleme bulgusu mevcut olanlarla olmayanlar (TNF-α için p=0.093 ve IL-6 için p=0.987) ve şuur değişikliği bulunanlarla bulunmayanlar (TNF-α için p=0.351 ve IL-6 için p=0.870) arasında serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinin ayrı ayrı karşılaştırılmaları yapıldı ve bu klinik bulgularla aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 17, Tablo 18, Tablo 19).

**Tablo 17.** Kanama Bulguları Olan ve Olmayan Hastaların TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

| | **Kanama** | **n** | **Seviye (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| **TNF-α** | Yok | 47 | 16.61±1.5 | 0.185 |
| | Var | 13 | 14.00±1.49 | |
| **IL-6** | Yok | 46 | 44.62±3.63 | 0.988 |
| | Var | 11 | 44.31±5.51 | |

**Tablo 18.** Şuur Değişikliği Olan ve Olmayan Hastaların TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

| | **Şuur değişikliği** | **n** | **Seviye (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| **TNF-α** | Yok | 53 | 17.65±7.11 | 0.351 |
| | Var | 7 | 15.02±5.51 | |
| **IL-6** | Yok | 51 | 44.10±3.90 | 0.870 |
| | Var | 6 | 48.63±4.51 | |

**Tablo 19.** Akciğer Dinleme Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların TNF-α ve IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

| | **Akciğer Dinleme Bulgusu** | **n** | **Seviye (pg/ml)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| **TNF-α** | Yok | 38 | 18.50±7.014 | 0.093 |
| | Var | 22 | 15.36±6.56 | |
| **IL-6** | Yok | 36 | 44.66±3.99 | 0.987 |
| | Var | 21 | 44.39±3.89 | |

# 5. TARTIŞMA

Viral Kanamalı Ateş'ler (VKA) isminden de anlaşılacağı gibi ateş ve kanamalarla seyredebilen, hatta bazen ölümle sonuçlanabilen sistemik tutulumla karakterize viral hastalıklardır.

Günümüze kadar farklı VKA hakkında birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen bu hastalıkların patogenezi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunlar arasında için ülkemizi ilgilendiren en önemli sorun Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'dir. KKKA'nin patogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca, Ebola virüs ve diğer VKA etkenleri üzerinde yapılan araştırmalar neticesinde KKKA'nin patogenezine de yol gösterecek birçok sonuca ulaşılmıştır.

Virüs konağa deriden kenenin ısırması sırasında verildiğinde deri ve deri altı dokuları ile bölgesel lenf dokusundaki lokal replikasyonu takiben kısa bir viremi ile karaciğer, lenfoid dokular, kaslar ve bağ dokusu gibi majör organlara yayılır. Buradaki ikincil replikasyonun ardından sekonder viremi oluşmaktadır. Hastalığa özgül klinik tablo da bu viremi süresince oluşmaktadır (48).

VKA'lerde olduğu gibi KKKA'nin patogenezinde bilinen en önemli gerçek virüsün endotel hücreleri, mononükleer hücreler ve hepatositler başta olmak üzere birçok hücreyi infekte etmesi ve çoğalarak sistemik yayılımıdır. Ölüme giden süreçte patogenezi oluşturan asıl olay damar geçirgenliğinde artış ve kanamaya yol açan endotel hücre fonksiyon bozukluğudur. Bodur ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada KKKA infeksiyonlu 75 hastada endotel hücrelerinden salınan ve endotel aktivasyonunun göstergesi olan adezyon moleküllerinden olan sVCAM-1'in serum seviyelerini ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit etmiş ve bu durumun KKKA infeksiyonlarında endotel aktivasyonunun göstergesi olduğunu raporlamışlardır (49). 2011 yılında Connolly-Andersen ve ark. (50) yaptıkları deneysel çalışmada, KKKA infekte endotelde virüs miktarına bağlı olarak lökosit adezyon molekülleri olan VCAM-1, ICAM-1 ve E-selectin üretiminden sorumlu mRNA seviyelerinin arttığını göstermişler ve endotel hasarının hem virüsün direkt etkisiyle hem de infekte monosit ve lenfositlerden salınan sitokinlerinde rol aldığı karmaşık immün cevabın uyarısıyla indirekt olarak oluştuğunu rapor etmişlerdir. Son dönemde

KKKA hastalarında sitokin düzeyleri ile ilişkili çalışmalar proinflamatuar sitokinlerin hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.

KKKA'inde oluşan endotel hasarı, intrensek koagulasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyon ve degranülasyonunun da aktive olmasıyla hemostatik dengenin bozulmasına katkıda bulunur, sonuçta koagulasyon faktörlerinin aşırı tüketimi sonucu DİK ve yaygın kanamalara yol açar (6). Nitekim bizim çalışmamızda izlenen 60 hastanın takipleri esnasında 6 hastada (%10) DİK'e bağlı yaygın kanamalar gözlenmiş ve hastaların 4'ü bu kanamalara bağlı olarak kaybedilmiştir. KKKA'inde DİK gelişimi prognozu önemli ölçüde kötüleştirmekte ve hastaların mortaliteye gidişini hızlandırdırmaktadır.

Viral infeksiyonla savaşta, infekte hücreler değişik bir strateji uygulamak zorundadır. Bu stratejinin bir kolunu, virüsün hücredeki replikasyon yollarına ulaşmasını engellemek üzere doğal interferon mekanizmasının çalıştırılması oluşturur. IFN-γ, TNF-α ve lenfotoksin virüsten korunmada görev alan 2'-5'(A) sentetaz proteinini uyarırlar. Ayrıca TNF-α'nın belirli hücreleri öldürme yeteneği de bulunmaktadır. Viral replikasyon gerçekleşmeden önce infekte hücrenin hızla öldürülmesinin konağa yararı açıktır. TNF-α'nın sitotoksik potansiyeli ilk olarak tümör hücrelerinin hedeflenmesiyle gösterilmiş ve bundan dolayı bu isim verilmiştir. Hücrelerin öldürülmesi sırasında IFN- γ ve lenfotoksin, TNF-α ile sinerjistik hareket ederler. Örneğin IFN-γ hücrenin yok edilmesine hazırlık olarak TNF reseptörü oluşumunu uyarmaktadır. Bu mekanizmalar sayesinde TNF-α hücreleri yok eder. TNF-α'nın hücreleri yok etme mekanizması nekrozdan ziyade apopitozis oluşturarak olur (51). Tüm hastalarımızdaki ve hasta alt gruplarındaki (ağır, hafif-orta, ölen, yaşayan) serum TNF-α seviyelerinin yükselmesi KKKA infeksiyonuyla savaşan immün cevabın bir gereğidir ve hastalığın ağırlığı ne düzeyde olursa olsun, bu sitokinin yükseldiğini ve hastalığın patofizyolojisinde çok önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.

Viral Kanamalı Ateş'lerde son iki dekadda inflamatuar mediatör düzeyleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Kongo Cumhuriyeti'nde 1995 yılındaki Ebola Viral Kanamalı Ateşi salgını sırasında 7'si ölen 2'si yaşayan 9 Ebola VKA hastası serum sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve ölenlerde serum TNF-α, IL-2, IL-10, IFN-γ düzeylerinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı

çalışmada IL-6 ve IL-4 serum seviyelerinin ölen ve yaşayan hastalar arasındaki karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır (52). Yapılan bir başka çalışmada ise Ebola virüsün yalnızca matriks proteinlerinin (VP40, GP1, GP2) invitro olarak endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonlarını bozduğu ve hatta bu bozulmanın TNF-α'nın etkisiyle ile arttığı raporlanmıştır (53). Ayrıca Feldmann ve arkadaşlarının (54) 1996'da yaptığı bir çalışmada Ebola virüsün de aynı aileden olduğu Flavivirüs infeksiyonlarında endotel hasarını tetikleyen mekanizmanın monosit/makrofaj ilişkili sitokin cevabı olduğu bildirilmiştir. Bu üç çalışmadaki hastalarda sitokin düzeylerinin farklılık göstermesi hasta sayılarının yetersiz olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak bu çalışmalar bize genel olarak Ebola virüs infeksiyonlularda inflamatuar yanıtın varlığını ve oluşan vasküler hasarın, hastalık sonucu ortaya çıkan sitokin cevabına bağlı olabileceğini göstermektedir. Deng ateşinde de sitokin düzeylerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Levy ve ark. (55), 36 Deng ateşli hastada serum sitokin seviyelerini araştırmış ve TNF-α, IL-6'nın ağır seyreden hastalarda daha yüksek olduğunu raporlamışlardır. Hober ve ark. (56) 47'si çocuk, 18'i erişkin toplam 65 Deng ateşli hastada serum TNF-α, IL-6, IL-1β düzeylerini araştırmışlar ve dolaşım bozukluğu ve derin şok bulguları gösteren ağır hastaların serum TNF-α ve IL-6 seviyelerinin anlamlı yükseldiği raporlamışlardır. Deng ateşi ile ilgili yapılan çalışmalarda da hastalık sürecinde sitokinlerin patogeneze katkıda bulunduğu hipotezi genel kabul görmektedir. Lassa Ateşi ile ilgili yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda da ölümcül seyreden hastalardaki serum TNF-α ve IL-6 düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve bu durumun hastalığın progresyonuyla gelişen çoklu organ yetmezliği ve şok tablosunun patofizyolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (57). Bu çalışmalardaki genel kanı, sitokin düzeylerinin abartılı yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu yönündedir. Sonuçta; KKKA etkeniyle aynı kökenden olan diğer VKA'lerle yapılan birçok çalışma, immün sistemin karmaşık yapısı içinde önemli bir role sahip olan TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, interferonlar, nitrik oksit (NO), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi birçok inflamatuar mediyatörün VKA'lerin patogenezde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ağırlık kriterlerine göre 18'i ağır, 42'si hafif-orta, toplam 60 hastada TNF-α ve IL-6 sitokinlerinin hastaların yatışı esnasındaki serum seviyelerini kendi aralarında ve 25 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. TNF-α'nın hasta gruplarındaki serum seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre ileri

derecede anlamlı yüksek olduğunu belirlendi. TNF-α serum seviyelerinin ağır ve hafif hastalar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi. Ancak ölümcül seyreden hastalarla seyretmeyenler arasında anlamlı fark olması, bize TNF-α'nın KKKA'inde bir yol gösterici olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular KKKA'de immünolojik cevapta TNF-α'nın önemli bir role sahip olduğunu ve prognostik bir değeri olduğunu ortaya koymaktadır. Her ne kadar daha önce bahsettiğimiz çalışmalarda TNF-α serum seviyeleri ölen hastalarda daha yüksek tespit edilmiş olsa da, bizim çalışmamızda bu sitokinin belirli düzeylere ulaştığı hastaların yaşaması ve yükselemeyen hastaların mortaliteyle sonuçlanması, virüse karşı etkin bir immün yanıt için TNF-α cevabının gerekli olduğunu göstermektedir. Ölen hastalarımızda TNF-α'nın yaşayanlar kadar yükselememesinin bize göre iki olası sebebi vardır. Bunlardan birincisi virüsün bizzat infekte monosit ve lenfositlerdeki hücresel immün cevabı geçici olarak baskılamasıdır. Diğer bir olasılık, hastalığın erken döneminde oluşacak güçlü vireminin bir immünojen olarak immün sistemi uyarması beklenirken, immün tolerans oluşumuna yol açması ve sonuçta immün sistemi geçici olarak felç edici etki göstermesidir. Bilindiği üzere VKA'lerde hastalığın üstesinden gelinmesinde vireminin kontrol edilmesi önemlidir. Viremi kontrol edilemediğinde Ebola Kanamalı Ateşi, Lassa ateşi, Rift Vadisi ateşinde olduğu gibi KKKA'inde de ölüm kaçınılmazdır. Vireminin kontrol edilmesinde infeksiyonun başlangıcında viral doğal immün yanıt, daha sonra da virüse özgül immün yanıt önemlidir. Aslında VKA etkenleri arasında ortak patojenik özellik, etken virüslerin konaktaki antiviral yanıtı başlatacak hücrelere saldırması ve bunların fonksiyonlarını bozmak suretiyle konak immün yanıtını etkisiz hale getirmeleridir. Doğal immün yanıt interferon (IFN) salınımını kontrol eden genlerin düzenlenmesi ve tip I IFN, IFN-α, IFN-β salınmasını arttırarak virüslere karşı konakta ilk savunmayı oluşturur (48). VKA'ler hakkında daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlarla KKKA patogenezinin benzer olduğu kabul edildiğinde, virüsün bizzat immün sistemi baskılayıcı etki göstermesi daha olasıdır. Sebep ne olursa olsun sonuç olarak virüse karşı antikor cevabının oluşumu gecikecek ve viremi kontrolden çıkarak hastalık mortaliteyle sonuçlanacaktır. Viral immünitede önemli bir rolü olan TNF-α'nın, gecikmiş ve yetersiz immün cevabın bir göstergesi olarak mortal seyreden hastalarda hastalığın erken safhalarında yaşayanlara göre düşük bulunması beklenebilir.

KKKA'inde immünitenin baskılanması sonucu oluşan vireminin mortalite ile ilişkili olduğuna dair daha önce yapılmış çalışmalar mevcuttur. Saksida ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (58), KKKA hastalığıyla infekte olup yaşayan hastalarda etkin bir immün cevabın viral replikasyonu baskıladığı, ölen hastalarda ise immünitenin yetersiz kalması sonucu vireminin kontrol edilemediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada $10^8$ kopya/ml üzerindeki viral yükün mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Duh ve ark (59) da 24 KKKA hastasında hastaların akibetiyle viral yükün düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu ve viral yükün mortaliteye gidişi belirleyen bir faktör olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada ölenlerdeki viral yük ortalaması $1.7 \times 10^9$ kopya/ml, yaşayanlardaki viral yük ortalaması ise $8x10^6$ kopya/ml olarak ifade edilmiştir. Wölfel ve arkadaşları 31 hastada yaptıkları çalışmada yine viral yükün mortaliteyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (60). Türkiye'den Çevik ve arkadaşları 36 KKKA hastasında yaptıkları çalışmada, viral yükün KKKA'nin akibetini gösteren bir faktör olduğunu iddia etmişlerdir (61). Tüm bu çalışmalar viral replikasyonun immün sistem tarafından baskılanamaması durumunda hastalığın mortal seyredeceğini destekler.

Patogenezi otörlerce KKKA'ne benzetilen bir diğer VKA olan Ebola Virüs infeksiyonu ile yapılan bazı çalışmalardaki bulgular, mortal seyreden hastalarda virüse karşı immünitede önemli olan proinflamatuar sitokinlerin serum seviyelerinin yaşayanlara göre daha düşük ve antiinflamatuar sitokin olan IL-10 serum seviyelerinin daha yüksek bulunması nedeniyle çalışmamızla paralellik göstermektedir. Gupta ve ark. (62) 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Bundibugyo Ebolavirüs infekte 44'ü fatal seyreden 131 hastanın serumunda viral antijen düzeyi, IL-1α, IL-1 β, TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler ve immünsüpresör etkinliği olan IL-10'un seviyeleri incelenmiş ve proinflamatuar sitokinlerin düşüklüğünün, antiinflamatuar sitokin IL-10'nun yüksekliğinin ve viral antijen yüksekliğinin fatal seyirle korele olduğunu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada infekte monosit ve lenfositlerde virüsün, antinflamatuar ve immünsüpresör bir sitokin olan IL-10'un üretimini aktive ettiği rapor edilmiştir. Bu sayede infekte monosit ve lenfosit apopitozunun geciktiği, Th1 cevabınının inhibe edildiği, proinflamatuar sitokinlerin baskılandığı belirtilmiş ve IL-10'un yüksek olmasının potansiyel ölüm göstergesi olduğu raporlanmıştır. Hutchinson ve ark. (63) Sudan Ebola virüsle infekte 34'ü ölen 53'ü yaşayan 87 hasta üzerinde yaptıkları bir

çalışmada ise, proinflamatuar TNF-α, IFN-γ ve IL-2 sitokinlerinin ölümcül seyreden hastalarda yaşayanlar kadar yükselemediğini, antiinflamatuar ve immünosüpresör sitokin olan IL-10'un ise ölümcül hastalarda önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yaşayan hastalarda erken, güçlü ve geçici bir proinflamatuar sitokin cevabının olduğu, ölen hastalarda ise sitokin cevabının geciktiği ve ölüme kadar olan süreçte ise çok yükseldiği ifade edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada proinflamatuar sitokin yanıtının direkt ya da dolaylı olarak hedef hücrelerdeki viral replikasyonu inhibe ettiği raporlanmıştır. Baize ve ark. (64), 2001 yılında yayınladıkları çalışmada Ebola infeksiyonu nedeniyle ölen hastalarda TNF-α düzeylerinin, yaşayanlar kadar yükselmediğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada Ebola infeksiyonlarında yaşamın erken ve iyi regüle edilmiş bir immün cevapla mümkün olabileceğini savunulmuştur. Martinez ve ark. (65) yaptığı Ebola virüs ile ilişkili deneysel çalışmada insan monosit derive dendritik hücrelerine TNF-α verilmesiyle, hücrelere virüs girişinin ve hücrelerin virüse duyarlılığının azaldığını göstermişlerdir. Leroy ve ark. (66) 24 Ebola infekte hasta üzerinde yaptıkları araştırmada sitokin ve kemokin düzeylerinin asemptomatik hastalarda semptomatik hastalara göre daha yüksek olduğunu ve bu durumun erken ve etkin immün cevabın bir sonucu olduğunu raporlamışlardır.

Bunyavirüs ailesinin KKKAV'ne yapısal ve klinik özellikleriyle en çok benzeyen üyesi olan Rift Valley ateşi virüsü ile ilişkili olarak McElroy ve ark. (67) 2011 yaptıkları çalışmada, virüsle infekte makrofajlarda proinflamatuar sitokinler olan TNF-α, IFN-α2 ve IFN-β cevabının baskılandığı ve proinflamatuar sitokinlerin salınımının yaşamla bağdaştığı rapor edilmiştir.

KKKA infeksiyonunda da ölümcül seyreden hastalarda proinflamatuar sitokinlerin geçici baskılandığını ve antiinflamatuar sitokinlerin aktive edildiğini gösteren yayınlar mevcuttur. Peyrefitte ve ark. (68) 2010 yılında yayınladıkları çalışmada KKKAV'le infekte antijen sunan hücrelerde (APC) indüklenebilir konak hücre sitokin cevabının virüs tarafından inhibe edildiği invitro olarak gösterilmiş ve bunun mortaliteye neden olabileceği bildirilmiştir. Andersson ve ark. (69) 2008 yılında yayınladıkları çalışmada replike olan KKKAV'nün IFN cevabını önemli ölçüde geciktirdiğini ispat etmiş ve virüsün konak defansını geciktiren bir virülans faktörü olduğunu düşünmüşlerdir. Saksida ve arkadaşları (58), 2010 yılında yaptıkları çalışmada ölümcül seyreden KKKA hastalarında serum IL-10 seviyelerini yüksek tespit

etmiş ve hastalığın ağırlığıyla pozitif yönde korelasyon gösterdiğini raporlamışlardır. Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak, KKKAV'nün de Ebola virüsüne benzer şekilde immünite üzerine patojenik etkilerine bağlı olarak Th1 hücrelerini, proinflamatuar sitokinlerin üretimini ve dolayısıyla infekte monosit ve lenfositlerin apopitozunu baskılaması olasıdır. KKKA nedeniyle ölen hastalarımızdaki serum TNF-α düzeylerinin, hastalığın erken döneminde virüsün immün sistemi geçici olarak baskılaması ve/ya da immün sistemin oluşan yüksek viremi nedeniyle geçici immün felci sonucu oluşan gecikmeye bağlı olarak yaşayan hastalardan daha düşük bulunduğunu düşünmekteyiz. Yaşayan hastalarımızda TNF-α'nın erken ve dengeli üretiminin yaşamla bağdaşmaktadır. Aynı mantıkla TNF-α'nın hastalığın erken döneminde yeterli yükselememesinin potansiyel kötü prognoz göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hastalığın erken döneminde, virüs yükü yüksek olan hastalara TNF-α verilerek TNF-α'nın belirli serum seviyelerine çıkarılmasının hastalığın prognozunu olumlu yönde etkileyecek bir tedavi yöntemi olduğu kanaatindeyiz.

KKKA'nde TNF-α serum düzeyleri bakılmış ve bizim çalışmamızla çelişiyor gibi görünen yayınlar da mevcuttur. Ülkemizden Ergönül ve ark.(18) 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, serolojik ve virolojik olarak doğrulanmış 3 ölen ve 27 yaşayan, toplam 30 KKKA hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastalık semptomlarının başlamasından sonraki ilk 7 gün içerisindeki ortalama serum TNF-α seviyelerine bakılmış ve ölenlerde yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada yatışın ilk bir haftasındaki serum TNF-α düzeyi ortalamalarına bakılmış ve ölenlerde 37.9 pg/ml tespit edilmiştir. Yunanistan'dan Papa ve ark.(19) 2006 yılında yaptığı bir diğer çalışmada, serolojik ve virolojik olarak doğrulanmış ağır, orta ve hafif olarak gruplandırılmış 25 KKKA hastasındaki serum TNF-α seviyesini araştırılmış, aynı çalışmada yalnız 1 hasta ölümle sonuçlanmış ve yalnızca bu hastadaki serum TNF-α seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ölen hastanın egzema nedeniyle birkaç yıldır oral ve topikal steroid kullandığı da belirtilmiştir. Bu çalışmada ölen hastadaki serum TNF-α yatış değeri 68.5 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Biz bu çalışmada ölen hastanın immün sisteminin steroide bağlı olarak baskılanmış olduğunu, bu durumun oluşacak viremiye ve mortal seyire neden olduğunu düşünmekteyiz. Saksıda ve ark.(58) yaptıkları çalışmada, tanısı serolojik ve virolojik olarak tanısı doğrulanmış 46 KKKA hastasındaki TNF-α serum seviyeleri araştırılmış

ve tüm hastalarda TNF-α düzeylerinin yüksek olduğu, ölümle seyreden hastalardaki TNF-α serum seviyelerinin yaşayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ancak ağır ve orta-hafif hastalar arasında anlamlı fark bulunmadığını rapor edilmiştir. Aynı çalışmada ölenlerdeki TNF-α serum düzeyi ortalamasını 22.6 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalardaki ölen hastalarda TNF-α serum seviyelerinin reel değerlerinin (pg/ml), bizim çalışmamızda ki yaşayan hastalardan dahi yüksek olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bu sonuç bize TNF-α'nın erken ve belirli bir aralıktaki serum seviyelerinde üretildiğinde hücresel immüniteyi aktive ederek virüs replikasyonunu ve dolayısıyla hastanın ölümünü engellediğini düşündürmektedir. Bu aralığın üstüne çıkan aşırı yüksek değerlerde TNF-α, immünitenin aşırı cevabına yol açarak sepsis patogenezine benzer şekilde endotel hasarı ve DİK'e giden bir süreçle ölüme sebep olmaktadır. Bize göre KKKA ateşinde TNF-α ilişkili patogenezin özü dengedir. TNF-α'nın çok fazla ya da çok az salgılanması hastanın yaşamasını sağlamaz. TNF-α'nın hastalığın erken safhasında ve belirli düzeylerde salgılanmasının yaşamla bağdaşmaktığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda IL-6 için ortalama serum seviyeleri tüm hastalarda 44.5 pg/ml, ağır hastalarda 33.8 pg/ml, hafif-orta hastalarda 50 pg/ml, ölenlerde 51.9 pg/ml ve yaşayanlarda 43.9 pg/ml olarak tespit edildi. Hastaların tümünün ve alt grupların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasında serum IL-6 seviyelerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre tüm hasta gruplarında ileri derecede anlamlı yüksek olduğunu belirledik. Hasta gruplarının (ağır ve hafif-orta ya da yaşayan ve ölen) kendi aralarındaki karşılaştırılmalarında ise IL-6'nın serum seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

VKA infeksiyonlarında da IL-6 düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Ströher ve ark.(70) yaptıkları deneysel çalışmada, Filovirüs ailesinin iki üyesi olan Marburg ve Ebola virüsle infekte monositlerde IL-6 sitokin üretiminin arttığı ve bu infeksiyonların patogenezinde monositlerin ve bunlardan salınan IL-6'nın önemli bir rolü olduğu rapor etmişlerdir. Villinger ve ark.(52), Ebola virüs infekte 2'si ölen, 7'si yaşayan toplam 9 hastayla yaptıkları çalışmada IL-6'nın kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm hastalarda yükseldiğini, ancak yaşayan ve ölenler arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir. Baize ve ark.(64), yaptıkları çalışmada Ebola infekte ve yaşayan hastalarda geçici bir IL-6 salgılanması olduğunu belirtmişler ve ölen hastalarda defektif immün sistemin bir sonucu olarak IL-6 düzeylerinin

düştüğünü rapor etmişlerdir. Hutchinson ve ark.(63) Ebola virüsle infekte hastalarda IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve yaşayan hastalarda ölen hastalara göre daha da yüksek olduğunu raporlamışlardır. Mahanty ve ark.(71) yayınladıkları çalışmada Ebola ve Lassa virüs infeksiyonlarında, hastalığın erken dönemlerinde IL-6, TNF-α, IL-1β sitokinlerinin salınımının arttığını ve geç dönemlerinde ise azaldığını ve bunun nedeninin virüsün monosit türevi dendritik hücreleri infekte ederek bu hücrelerden sitokin yapımını ve dolayısıyla bu virüslere karşı adaptif immüniteyi bloke ettiklerini rapor etmişlerdir. Lin ve ark.(72) yaptıkları deneysel çalışmada Deng virüsle infekte insan B lenfositlerinin IL-6 cevabı araştırılmış ve infekte B Lenfositlerde IL-6 üretiminin monositlerde olduğu gibi arttığı ve bu durumun hastalığın patogenezinde etkili olduğu rapor edilmiştir. KKKA'li hastalarda yapılan sınırlı çalışmada IL-6 serum seviyeleri araştırılmış ve hastalığın prognozu ve patogenezdeki rolü araştırılmıştır. Örneğin Papa ve ark.(19) yaptığı çalışmada IL-6, TNF-α gibi mortaliteyle ilişkili bulunmuş ancak hastalığın ağırlık kriteri olmadığı raporlanmıştır. Connolly-Andersen ve ark.(50), yaptıkları deneysel çalışmada KKKAV ile endotel aktivasyonunda rolü olan infekte monosit derive dentritik hücrelerden IL-6 ve TNF-α salınımının arttığını belirlemişlerdir. Ergönül ve ark.(18), KKKA hastalarında bazı sitokinlerin serum düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada ölümcül seyreden hastalarda IL-6 ve TNF-α'nın anlamlı yüksek olduğunu ve DİK skoruyla korele olduğunu rapor etmişlerdir. Ergönül ve arkadaşları kontrolsüz sitokin salınımı sonucu oluşacak sitokin fırtınasının sepsisteki gibi DİK gelişimine yol açtığını düşünmüşlerdir.

Bulgularımıza dayanarak, IL-6'nın KKKA patogenezinde yalnızca mortal süreçte DİK oluşumuna katkısı olan bir sitokin olmadığını düşünmekteyiz. Bize göre, IL-6'nın virüse karşı oluşacak hücresel immünitede önemli bir rolü vardır. Biz KKKA'inde immün cevabın bir gereği ve doğal sonucu olarak serum IL-6 seviyelerinin de yükseldiğini ve TNF-α ile birlikte hareket ettiğini düşünmekteyiz. Her ne kadar IL-6'nın proinflamatuar sitokin olduğu klasik bilgisinin dışında antiinflamatuar özelliklerinin de olduğu bazı otörlerce ifade edilse de (73), biz IL-6'nın viral infeksiyona karşı immünitede anahtar rolü olan T lenfositleri aktive etmesi sayesinde (38, 51), TNF-α ile birlikte hareket ederek virüse karşı hücresel immünitede bizzat rol oynadığı kanaatindeyiz. Ayrıca IL-6'nın immün sistemi uyarıcı bu etkileri yanında, TNF-α'nın etkinliğini azalttığı bilinen çözünür TNF-α reseptörlerini aktive etmekle

oynadığı antiinflamatuar rol de (73), bize göre bir paradoks değildir. Bizim düşüncemiz, VKA'lerin patogenezinde immün sistemin bir gereği olarak TNF-α ile beraber üretilen ve hareket eden IL-6'nın, TNF-α'nın kontrolsüz üretimi durumunda yapacağı zararlı etkilerden konağı korumak amacıyla immünomodülatör bir etki yaptığıdır. Bu nedenle geniş bir perspektifle VKA'ler hakkında yapılan çalışmaların tümü incelendiğinde, birçoğunda bu iki sitokinin serum düzeylerinin aynı yönde hareket ettiklerini görürüz. Biz çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, IL-6'nın TNF-α'ya göre daha ılımlı bir sitokin olduğunu ve KKKA hastalığında yeterli ve uygun bir immün cevabın gereği olarak yükseldiğini, virüsle savaşta TNF-α'ya yol arkadaşı olan bir immünomodülatör olduğunu, ancak TNF-α kadar kesin sınırlarla hastalığın ağırlığını ve mortaliteye gidişi belirleyen bir kriter olmadığını düşünüyoruz.

KKKAV insanlara infekte kenelerin ısırmasıyla veya infekte hayvanlara ait kan, vücut sıvıları ve diğer infekte dokuları ile perkütan ya da permukozal yolla direkt temasla da bulaşabilmektedir. İnsandan insana geçiş, hasta kanı veya vücut sıvılarıyla cilt ve mukoza teması durumunda mümkündür ve nozokomiyal bulaşmada önemli bir yoldur (7). Bakır ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları çalışmada KKKA vakalarında kene temas öyküsü % 60 olarak raporlanmıştır (27). Ülkemizden 2009 yılında yayınlanan bir başka çalışmada KKKA hastalarındaki kene teması oranı % 68.9 olarak rapor edilmiştir (74). Kadanalı ve arkadaşlarının kliniğimizde 2004-2006 yılları arasında takip edilen KKKA hastaları üzerinde yaptığı bir başka çalışma 2009 yılında yayınlanmış ve hastalardaki kene temas öyküsü %50.8 olarak raporlanmıştır (75). Bizim çalışmamızda ki kene teması olan hasta sayısı 45 (%75) idi. Bu sonuçlar bize bölgemizdeki KKKA'nin bulaş yolları açısından kene temas öyküsünün çok önemli olduğunu ve KKKA şüpheli hastaların anamnezi alınırken mutlaka sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

KKKA hastalığı epidemiyolojik olarak keneye karşı korunmasız ve aktif çalışma yaşında olanlarda görülür. KKKA hastalığı için çiftçiler, hayvancılıkla uğraşanlar, veterinerler, askerler, kamp yapanlar ve sağlık çalışanları yüksek risk altındadır (9). 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 (14, 20). Bizim çalışmamızda KKKA hasta grubu risk faktörleri açısından incelendiğinde, 60 hastanın

tamamı kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. Hastalar meslek grupları incelendiğinde 29'u (%48) çiftçilikle uğraşırken, 18'i (%30) ev hanımı (bunlardan 11'i aynı zamanda çiftçilik ve 7'side hayvancılıkla uğraşıyor), 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 tanesi (% 56.7) erkek, 26 tanesi (% 43.3) kadındı ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılmış kısıtlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik göstermektedir (27, 74, 75). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular bize bölgemizdeki KKKA vakalarının yaş, meslek gibi epidemiyolojik özellikler açısından ülkemizin diğer bölgelerinden farklılık göstermediğini düşündürmektedir. Ayrıca bulgularımıza dayanarak, kırsal alanda yaşama ve çiftçilik-hayvancılık mesleklerinin hastalık için önemli epidemiyolojik risk faktörleri olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalığın semptomları genellikle üşüme titreme, ateşlenme, halsizlik, yorgunluk, başağrısı, yaygın kas-eklem ağrıları ve boğaz ağrısıdır. Hastaların yüzünde malar raş, gövdesinde basmakla solan maküler döküntü ve konjontivalarında hiperemi oluşabilir. Bazen peteşi ve ekimoz eşlik edebilir. Hastalar kanamaya eğilimli olup hematemez, melena, epistaksis, hematüri, diş eti kanaması, vaginal kanama ve hatta ağır seyreden kliniği olan hastalarda iç organ masif kanamaları olabilir. Bazen bulantı, kusma, karın ağrısı ve bol sulu ishal bu şikayetlere eşlik edebilir. Ayrıca şiddetli kliniği olan hastalarda şuur bulanıklığı, ajitasyon ve konfüzyon şeklinde şuur değişiklikleri görülebilir. Fizik muayene bulguları arasında en sık görülenler konjonktival hiperemi ve ateştir (2, 3, 27). Çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru esnasındaki semptom ve muayene bulguların sıklık sırasıyla ateş (%96.6), halsizlik (%95), iştahsızlık(%80), yaygın vücut ağrısı (%70), baş ağrısı (%65), fasiyal hiperemi (%65), orofarenkste hiperemi (%55) olduğu gözlendi.

KKKA hastalarının çoğunda karaciğer enzimlerinde yükselme ve yaklaşık yarısında hepatomegali gibi hepatit bulguları saptanabilir. Daha az oranda splenomegali kliniğe eşlik edebilir (3). Burt ve ark.(21) yaptıkları çalışmada KKKA hastalarının karaciğer dokusunda immunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemiyle hepatositlerde virüsün varlığını tespit etmiş ve karaciğer parenkimindeki hasarın virüsün direkt sitopatik etkisine bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Postmortem histopatolojik inceleme yapılan olgularda karaciğerde yaygın nekrotik fokuslar, yağlanma, Kupffer

hücre hiperplazisi, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme ve safra stazı gözlenmiştir. Dalakta hücre azalması ve fokal nekroz alanları görülmüştür. (76). Rodrigues ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada KKKAV'nün hepatositlerdeki replikasyonunun, oluşturduğu sitopatik etkiyle apopitozisi indüklediğini rapor etmişlerdir (77). Tüm bu çalışmalar, KKKA infeksiyonunda karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmanın virüse karşı oluşan immün cevaptan ziyade virüsün oluşturduğu direkt sitopatik etkinin bir sonucu olduğunu desteklemektedir. Karaciğerdeki hasara bağlı olarak serum transaminazlarında değişen derecelerde yükselme görülür. Biz çalışmamızda fizik muayeneyle 60 hastanın 21'inde (%35) hepatomegali, ve 14'ünde (%23.3) splenomegali saptadık. Mortal seyreden hastalarımızın tümünde fizik muayenede hepatomegali ve splenomegali birlikteliği mevcuttu. Hastalarımızın hemen hepsinde transaminaz seviyelerini yüksek saptadık. Ölen hastalarımızın serum AST ve ALT düzeyleri yaşayanlardan anlamlı yüksekti. Biz, KKKA hastalığındaki fizik muayene bulguları arasında hepatomegali ve splenomegalinin önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar bu çalışmadaki hastaların viral yükleri ölçülmemiş olsa da, organomegali bulgularının varlığı, boyutlarının ileri derecelerde olması ya da günlük muayene kontrollerinde boyut artışı saptanmasının, virüsün direkt sitopatik etkiyle bu organlara zarar verdiği düşünülecek olduğunda, virüs yükü ile korele olduğunu ve bu nedenle hastalığın ağırlığı açısından prognostik önem arzettiğini bize düşündürmektedir. Ayrıca transaminaz yüksekliğinin KKKA hastalarında mutad bir laboratuvar bulgusu olduğunu ve prognostik önemi olduğunu düşünmekteyiz.

KKKA hastalarında hematolojik bulgularda değişiklik beklenen bir laboratuvar bulgusudur. Özellikle de lökopeni ve trombositopeninin birlikteliği ile karakterize bisitopeni sıklıkla görülür, hastaların bazılarında olaya anemi de eşlik ederek pansitopeni şeklinde de ortaya çıkabilir (3). KKKA hastalarında görülen sitopeninin, virüs ilişkili hemofagositik sendroma bağlı olabileceği düşünülmekte olup, bu hipotezi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Hemofagositik sendrom, belirgin aktive makrofaj ve Th1 hücre kaynaklı TNF-α**,** IL-6, IL-1 ve IFN-γ gibi sitokinlerin yüksekliğine bağlıdır. Hemofagositik sendromun görülebildiği diğer hastalıklar KKKA ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Bunlar EBV, CMV, Parvorirüs B19, Leishmania gibi infeksiyonlar, lösemi, lenfoma gibi malignensiler, otoimmün, metabolik veya diğer histiositoz grubu

hastalıklardır. Bu nedenle Hemofagositik sendrom düşünülen hastalar anamnez, fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri, trigliserid, ferritin, fibrinojen, diğer koagulasyon testleri, kemik iliği aspirasyonu yanısıra NK hücre sayımı ve fonksiyonları, sCD25 düzeyi gibi ileri tetkikler ayırıcı tanıda yardımcı tetkiklerdir (78). KKKA hastalığında hemofagositik sendromun varlığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KKKA tanısı alan 5 hastanın kemik iliği incelemesinde hemofagositozla uyumlu histopatolojik bulgulara rastlanmıştır (79). Dilber ve arkadaşlarının (80) KKKA'li 21 çocuk hastayla yaptıkları başka bir çalışmada, hastaların yaklaşık %30'unda hemofagositozla uyumlu bulgular saptamıştır. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise 14 KKKA hastasının 7'sinde (%50) reaktif hemofagositoz tespit edilmiştir (20).

KKKA kliniğinde görülen hemoraji ve artan vasküler geçirgenlik artışı virüsün majör hedefinin endotel olduğunu destekleyen klinik özelliklerdir. KKKA patogenezinde endotelin viral tutulumu anahtar rol üstlenir. KKKAV ile endotel arasındaki ilişkinin iyi anlaşılması KKKA hastalığının patogenezini anlamak açısından önemlidir. Günümüze kadar KKKA ve diğer VKA'lerin endoteli nasıl etkilediğini açıklayan iki teori mevcuttur. Bunlar, virüsle infekte endotelin direkt aktivasyonu ve infekte lökositlerden salınan inflamatuar mediatörlerin etkisiyle endotelin dolaylı olarak aktivasyonudur (81). Daha önce yapılan çalışmalar, KKKA infekte dendritik hücreler ve makrofajlardan salınan inflamatuar mediatörlerin endoteli aktive etmesi ile endotelin dolaylı aktivasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır (68, 82). Diğer VKA'lerde TNF-α'nın, endotel aktivasyonunda anahtar rolü olduğunun gösterilmesi endotelin dolaylı tutulumunu daha da destekler niteliktedir (54, 83, 84). Ancak KKKA nedeniyle ölen hastalarda yapılan otopsi bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada endotelde virüs antijeni gösterilmiş ve virüsün direkt sitopatik etkisinin hastalığın patogenezinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (21). Yapılan immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar KKKAV, Hanta virüs ve Lassa virüsü'nün insan endotel hücrelerinde bulunduğunu ve hasara neden olduğunu göstermiştir (85, 86, 87). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise Hanta virüslerin endotel üzerine direkt etki ile endotelyal bariyerin yapısında bulunan hücreler arası sıkı bağlantı molekülü olan cadherinin azalmasına yol açarak vasküler permeabiliteyi arttırdığı rapor edilmiştir (88).

Tüm bu çalışmalar doğrultusunda KKKA'inde vaskülitin oluşum mekanizması hala netlik kazanmamakla beraber, genel kanı hem direk hem de indirek yolun birlikte etkili olduğu yönündedir (58).

Çalışmamızdaki hastaların hastaneye kabulü sırasındaki hematolojik parametrelerinin değerlendirmesinde, hastaların tümünün trombositopenik ve çoğunun lökopenik olduğu gözlendi. Bazı hastaların takipleri esnasında kliniğe anemi eşlik etti. Bununla korele olarak tüm hastalarda çalışılan serum sitokin seviyelerinin (TNF-α ve IL-6) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, histopatolojik değerlendirme yapılmamakla birlikte, bize hastalardaki sitopeni bulgularına hemofagositozun da katkısının olduğunu düşündürmüştür. Vaskülite sekonder endotel hasarının da trombosit yıkımını arttırarak trombositopeniye katkıda bulunduğu bilinmektedir (10). Dolayısıyla biz KKKA'inde görülen vaskülitin de trombositopeni gelişimine katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Ölen hastalarla yaşayan hastalar hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılan hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin (WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, PT, PTT, INR) ölen hasta grubunda daha bozuk olduğu gözlendi. Pıhtılaşma fonksiyonlarını ve fibrinolizi gösteren testlerin (PT, PTT, INR) ölen hastalarda daha bozuk olması dikkat çekiciydi. Hastalardaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden, PTT ve CPK ile TNF-α arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ancak, IL-6 ile hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında pozitif ya da negatif yönde anlamlı korelasyon yoktu. PTT, intrensek ve ortak koagulasyon yolunun göstergesi olup, dolaylı olarak koagulasyon faktörlerinin eksikliğini gösteren bir parametredir. Çalışmamızdaki hastalarda PTT değerlerinin uzaması, karaciğer hasarı nedeniyle koagulasyon faktörlerinin yeterince sentezlenememesine ve aşırı salgılanan TNF-α'nın tetiklediği DİK sonucunda koagulasyon faktörlerinin aşırı tüketimine bağlı olabilir. TNF-α ile CPK değerinin pozitif yönde korelasyonu, hastalığın patogenezinde önemli yeri olan vaskülitin sebep-sonuç ilişkisi olarak bu değerlerin arttığını düşündürmektedir. KKKA hastalarındaki vaskülitin patogenezinde infekte olan endotel hücreleri, monosit ve dendritik hücrelerden fazla miktarda salgılanan TNF-α, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin katkısı vardır (51). Günümüze kadar KKKAV'nün çizgili kas düzeyinde reseptörünün varlığına dair bir çalışma yapılmamıştır. Bu konuda daha çok kabul gören hipotez, KKKA'nde

sitokin düzeylerinin yükselmesiyle artan vaskülite bağlı dolaşım yetmezliği ve iskeminin kas enzim düzeylerinde artışa yol açmasıdır (3). Hastalarımızda IL-6 için böyle bir korelasyon varlığı saptanmamıştır.

Sonuçta TNF-α KKKA patogenezinde önemli bir role sahip olup ve immün cevabın bir gereği olarak yükselmektedir. Ölen hastalarımızda TNF-α seviyelerinin yaşayanlardan düşük olması, TNF-α üretiminin virüse karşı savaşta uygun immün cevabın oluşmasını sağlayacak düzeylere erişemediğini göstermektedir. Hastalıkta TNF-α prognostik bir değere sahiptir. KKKA'da IL-6 immün cevabın bir gereği olarak yükselmektedir, ancak prognostik değere sahip değildir.

Sitokinlerin KKKA patogenezindeki rolünün ve prognostik değerinin daha iyi anlaşılması için tüm immunolojik parametrelerin, viral yükü ve sitokin düzeylerinin hastalığın dönemlerine göre kinetik olarak bakıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR


**1.** 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.

**2.** Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Antiviral Res 2004; (64):145-160.

**3.** 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

**4.** Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S110-21.

**5.** Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br. J. Haematol.2004;124(5):567-76.

**6.** Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation. Clin Lab. Sci. 2000;13:239-245.

**7.** Appannanavar SB, Mishra B.J Glob Infect Dis. 2011 Jul;3(3):285-92.

**8.** Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Rewiew. Lancet Infect Dis. 2006; 6:203–14

**9.** Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2004;17 (3):151-156.

**10.** 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

**11.** Özkul A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü. II.Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 2008; 49-53

**12.** Andersson I, Simon M, Lundkvist A, Nilsson M, Holmström A, Elgh F, Mirazimi A. Role of actin filaments in targeting of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. J Med Virol 2004; 72:83-93.

**13.** Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007; 509-20.

**14.** 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.

**15.** Kara A. Kırım Kongo hemorajik ateşi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;2006; 49;175-184

**16.** Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2000,11: 461-483.

**17.** Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic Fever. Rev Infect Dis 1989; (Suppl 4): 801-6.

**18.** Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Infect Dis 2006; 193: 941-4.

**19.** Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Clin Virol 2006; 36 (4): 272-6.

**20.** Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yılmaz M, Sonmez M, Caylan R, Akdogan E, Eren N, Koksal I, Ovalı E, Erickson BR, Vincent MJ, Nichol ST, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10 (8): 1379-84.

**21.** Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, Coffield LM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Zaki SR. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 1997; 121(8): 839-46

**22.** Van Eeden PJ, Joubert JR, Van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I.Clinical features. S Afr Med J 1985; 68 (10): 711-7.

**23.** World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Fact Sheet No. 208

**24.** CDC. Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected an confirmed cases. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1983; 32 (Suppl 2): 27S-38S.

**25.** Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37(Suppl 3): 1-16.

**26.** Ergonul O, Whitehouse CA. (eds.) Crimean Congo Hemorhagic Fever: A Global Perspective. Dortrect (NL): Springer; 2007: 207-20.

**27.** Bakır M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran M.T, Vahaboglu H. And the Turkısh CCHF Study Group. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak ın middle anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol 2005; 54: 1-5.

**28.** Ergonul O, Whitehouse CA. Crimean Congo Hemorhagic Fever: A Global Perspective. Dortrect (NL): Springer; 2007: 233-43.

**29.** TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (yayını) Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Ankara-2004: 1-23.

**30.** Duh D, Saksida A, Petrovec M, Dedushaj I, Avsic-Zupanc T. Novel one-step real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans. J Virol Methods 2006;133(2):175-9.

**31.** Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB: Crimean Congohaemorrhagic fever treated with oral ribavirin, Lancet 1995;346(8973):472-5.

**32.** 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(12):1613-8.

**33.** 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

**34.** 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.

**35.** Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, Burton J, Hewson R, Clegg C. Crimean-Congo hemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005;99(8):577-84.

**36.** Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P: Estimates and Prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabında s.281-94, Springer, Dordrecht (2007).

**37.** Watts DM, Ksiasek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H: Crimean-Congo hemorrhagic fever, "Monath TP (ed): The Arboviruses: Epidemiology and Ecology", CRC, Boca Raton, FL (1988).

**38.** Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B: The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region, Int J Infect Dis 2007;11(1):48-51.

**39.** Stefan H.E. Kauffman, Michael W. Steward. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Immunology. 10th Edition (2007)

**40.** Kılıçturgay K. Sitokinler. In: Immünoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2000;175-215.

**41.** Tramont EC. General or nonspecific host defense mechanisms. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE (eds). 6th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 34-42.

**42.** Fresno M, Kopf M, Rivas L. Cytokines and infectious diseases. Immunol Today 1997; 18: 56-8.

**43.** Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Cytokines. T Klin J Med Sci 1997; 17: 65-74.

**44.** Büyükaşık Y. Dissemine İntravasküler Koagülasyon. Yoğun Bakım Dergisi 2004, 4, 1, 5-12.

**45.** Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341:586–592.

**46.** Bakhshi S. Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravasculer Coagulation Indian Pediatri 2003; 40:721–30.

**47.** M. Franchini, G. Lippi, F. Manzato. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation**.** Thrombosis Journal 2006, 4:4

**48.** Elaldı N. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H. (eds) Önemli ve Sorunlu Viral İnfeksiyonlar, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2011; 215-17

**49.** Bodur H, Akinci E, Ongürü P, Uyar Y, Baştürk B, Gözel MG, Kayaaslan BU. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Int J Infect Dis. 2010 Aug;14(8):e704-7.

**50.** Connolly –Andersen AM, Moll G, Andersson C, Mirazimi A. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus activated endothelial cells. J Virol 2011; 85(15) 7766-74.

**51.** 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.

**52.** Villinger F, Rollin PE, Brar SS, Chikkala NF, Winter J, Sundstrom JB, Zaki SR, Swanepoel R, Ansari AA, and Peters CJ. Markedly elevated levels of IF-γ, IF-α, IL-2, IL-10 and TNF-α assosiated with fatal Ebola virus infection. J Infect Dis.1999;179 (Suppl 1):S188-S191.

**53.** Wahl-Jensen VM, Afanasieva TA, Seebach J, Ströher U, Feldmann H, Schnittler HJ. Effects of Ebola virus glycoproteins on endothelial cell activation and barrier function. J Virol 2005; 79 (16): 10442-50.

**54.** Feldmann H, Bugany H, Mahner F, Klenk HD, Drenckhahn D, Schnittler HJ. Filovirus-induced endothelial leakage triggered by infected monocytes/macrophages. J Virol 1996; 70: 2208–14.

**55.** Levy A, Valero N, Espina LM, Añez G, Arias J, Mosquera J. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010 Jan;104(1):16-23. Epub 2009 Sep 4.

**56.** Hober D, Poli L, Roblin B, Gestas P, Chungue E, Granic G, Imbert P, Pecarere JL, Vergez-Pascal R, Wattre P, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in dengue-infected patients. Am J Trop Med Hyg. 1993 Mar;48(3):324-31

**57.** Schmitz, H., B. Kohler, T. Laue, C. Drosten, P. J. Veldkamp, S. Gunther, P.Emmerich, H. P. Geisen, K. Fleischer, M. F. Beersma, and A. Hoerauf. 2002. Monitoring of clinical and laboratory data in two cases of imported Lassa fever. Microbes Infect. 4:43–50.

**58.** 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. Epub 2010 May 19.

**59.** Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, Drosten C, Avsic-Zupanc T. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. Emerg Infect Dis. 2007 Nov;13(11):1769-72.

**60.** Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, Georges-Courbot MC, Papa A, Günther S, Drosten C.Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients.Emerg Infect Dis. 2007 Jul;13(7):1097-100.

**61.** Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, Ongürü P, Kubar A.Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):e 96-100. Epub 2007 Aug

**62.** 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. Epub 2011 Dec 23.

**63.** Hutchinson KL, Rollin PE. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. J Infect Dis. 2007 Nov 15;196 Suppl 2:S357-63.

**64.** 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.

**65.** Martinez O, Johnson J, Manicassamy B, Rong L, Olinger GG, Hensley LE, Basler CF.Zaire Ebola virus entry into human dendritic cells is insensitive to cathepsin L inhibition. Cell Microbiol. 2010 Feb;12(2):148-57. Epub 2009 Sep 22.

**66.** Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. Lancet 2000;355:2210-5.

**67.** McElroy AK, Nichol ST. Rift Valley fever virus inhibits a pro-inflammatory response in experimentally infected human monocyte derived macrophages and a pro-inflammatory cytokine response may be associated with patient survival during natural infection. Virology. 2012 Jan 5;422(1):6-12. Epub 2011 Oct 22.

**68.** 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. Epub 2009 Oct

**69.** 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 Aug;80(8):1397-404.

**70.** Ströher U, West E, Bugany H, Klenk HD, Schnittler HJ, Feldmann H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. J Virol. 2001 Nov;75(22):11025-33.

**71.** Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. J Immunol. 2003 Mar 15;170(6):2797-801.

**72.** Lin YW, Wang KJ, Lei HY, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC, Chen SH. Virus replication and cytokine production in dengue virus-infected human B lymphocytes. J Virol. 2002 Dec;76(23):12242-9.

**73.** Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. Blood. 1994 Jan 1;83(1):113-8.

**74.** Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, Torunoglu MA. he epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. Int J Infect Dis 2008;13: 380-6.

**75.** Kadanali, A, S. Erol, Ozkurt Z.ve Ozden K. Epidemiological Risk Factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever Patients. Turkish Journal of Medical Sciences,39(6): 829-32 (2009).

**76.** Elaldı N. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'nde Patogenez ve Klinik. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kene kaynaklı Hastalıklar Bildiri Kitabı. 27-28 Kasım 1998. Syf; 61

**77.** Rodrigues R, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Peyrefitte CN. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. PLoS One. 2012;7(1):e29712. Epub 2012 Jan 6.

**78.** Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:178-83. Review.

**79.** 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.

**80.** 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 Pediatr. 2009;29(1):23-8.

**81.** Schnittler, H. J., and H. Feldmann. 2003. Viral hemorrhagic fever—a vascular disease? Thromb. Haemost. 89: 967–972.

**82.** Connolly-Andersen, A. M., I. Douagi, A. A. Kraus, and A. Mirazimi. 2009. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. Virology 390:157–162.

**83.** Anderson R., S. Wang, C. Osiowy, and A. C. Issekutz. 1997. Activation of endothelial cells via antibody-enhanced dengue virus infection of peripheral blood mocytes. J. Virol. 71:4226–4232.

**84.** Cardier, J. E., et al. 2005. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. Cytokine 30:359–365.

**85.** Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21 (8): 603-6

**86.** Goad JA, Nuyen J. Haemorrhagic fever viruses. Trop Emerg Med 2003; 25(1): 66-72.

**87.** Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez AJ, Wagoner KD, Rollin PE. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, viral load, and nitric oxide levels. J Virol 2004; 78: 10370-7.

**88.** Shrivastava-Ranjan, P., P. E. Rollin, and C. F. Spiropoulou. 2010. Andes virus disrupts the endothelial cell barrier by induction of vascular endothelial growth factor and downregulation of VE-cadherin. J. Virol. 84:11227–11234.

**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:

TNF-ALFA:

IL-6:

**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

# KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA SERUM TNF-ALFA VE IL-6 SEVİYELERİNİN KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZDAKİ ROLÜ

Dr. Alihan Kubilay GÜLER

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 01.06.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 01.11.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 01.11.2012
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Serpil EROL
Jüri üyesi : Prof. Dr. Fuat ERDEM
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN

Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

KASIM-2012
ERZURUM