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

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA SERUM β DEFENSİN-2 DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Osman AKSOY

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2012

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **IV**
TEŞEKKÜR ..... **V**
ÖZET ..... **VI**
SUMMARY ..... **VII**
KISALTMALAR ..... **VIII**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **X**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **XI**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **XII**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.3.a. Bulaş yolları 5
2.1.4. Risk grupları 6
2.1.5. Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü 6
2.1.5.a. Virüsün sınıflandırılması 6
2.1.5.b. Virüsün yapısı 7
2.1.5.c. Virüsün replikasyonu 8
2.1.5.d. Virüsün filogenetik grupları 9
2.1.5.e. Virüsün genetik rekombinasyonu ve reassortmant 9
2.1.6. Ekoloji 9
2.1.6.a. Vektör keneler 9
2.1.6.b. Kenelerin yaşam döngüsü 11
2.1.6.c. İklim ve çevresel etmenlerin rolü 12
2.1.7. Patogenez 12
2.1.8. Klinik 14
2.1.8.a. İnkübasyon dönemi 14
2.1.8.b. Prehemorajik dönem 14

2.1.8.c. Hemorajik dönem 15
2.1.8.d. İyileşme dönemi 16
2.1.9. Tanı 16
2.1.9.a. Nonspesifik testler 16
2.1.9.b. Virüs izolasyonu 17
2.1.9.c. İmmunolojik testler 17
2.1.9.d. Moleküler yöntemler 17
2.1.10. Ayırıcı tanı 18
2.1.11. Tedavi 18
2.1.11.a. Destek tedavisi 18
2.1.11.b. Antiviral tedavi 18
2.1.12. Profilaksi 19
2.1.13. Prognoz 19
2.2. Defensinler 20
2.2.1. Genel özellikleri 20
2.2.2. BD-2'nin fonksiyonları 21
2.2.3. BD-2'nin antimikrobiyal etki mekanizması 21
2.2.4. Direnç mekanizmaları 23
2.2.5. Enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda BD-2 23
2.2.5.a. Respiratuvar hastalıklar ve BD 23
2.2.5.b. İntestinal hastalıklar ve BD 24
2.2.5.c. Dermatolojik hastalıklar ve BD 25
2.2.5.d. Periodontal hastalıklar ve BD 25
2.2.5.e. Diğer hastalıklar ve BD 25
2.2.6. BD'lerin tedavideki yeri 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Hasta Seçimi 26
3.2. Hasta Verileri 26
3.3. Çalışmanın Yöntemi 26
3.4. BD-2 Düzeyinin Ölçümü 27
3.5. İstatistiksel Analiz 29

4. BULGULAR 31
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular 31
4.2. Semptomlar 32
4.3. Fizik Muayene Bulguları 33
4.4. Laboratuvar Bulguları 33
4.5. Serum BD-2 Seviyeleri 34
4.5.1. Yaş, cinsiyet, sonuç, seyir ve semptomların başlamasından çalışma kanı alınmasına kadar geçen süreye göre serum BD-2 düzeylerinin hastalar arasındaki karşılaştırılması 34
4.5.2. Hastaların bazı klinik özelliklerine göre serum BD-2 seviyelerinin karşılaştırılması 35
4.5.3. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum BD-2 seviyelerinin karşılaştırılması 35
4.5.4. Hastaların eş zamanlı çalışılan laboratuvar bulgularının serum BD-2 düzeyleri ile karşılaştırılması 38
5. TARTIŞMA 39
KAYNAKLAR 47
EKLER 55
Ek 1. 55
Ek 2. 56

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 12.08.2011 tarih ve 190 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Osman AKSOY'a verilen " Kırım-Kongo Kanamalı Ateş Hastalarında Serum β defensin - 2 Düzeylerinin Klinik ve Prognoz ile İlişkisi " isimli Tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.08.2011 tarihli 7 sayılı oturumunun 10 sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 14.09.2011 tarihli 3 sayılı oturumunun 23 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi, hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yoğun emeğini her zaman şükranla hatırlayacağım başta Anabilim Dalı Başkanı ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK'a, tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Serpil EROL'a, ve kliniğimizin değerli öğretim üyeleri 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,

Laboratuvar çalışmalarımda ve tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını ve manevi desteğini eksik etmeyen AÜTF Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY'a ve Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a,

İstatistik çalışmalarımda bilgi ve tecrübesinden faydalandığım AÜTF Tıp Eğitimi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Hamit ACEMOĞLU'na

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

Bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama,

Uzmanlık eğitimim süresince hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Meryem AKSOY'a, bu süre zarfında bir şekilde fedakarlık yapmak durumunda kalan sevgili kızlarım Aybike ve Ayça Naz'a en içten sevgilerimi sunarım.

Dr. Osman AKSOY

ÖZET

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) birçok organ ve sistemi etkileyebilen ve ölümcül olabilen viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Konakçıyı mikroorganizmaların saldırısından koruyan β-defensin-2 (BD-2) başlıca deri, solunum yolları ve gastrointestinal sistem hücreleri tarafından lipopolisakkarit ve sitokin gibi çeşitli uyaranlarla sentezlenir.

Kırım-Kongo kanamalı ateşinin patogenezinin mortalite ile ilişkisi henüz yeterince açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı, KKKA hastalarındaki serum BD-2 düzeylerinin hastalığın klinik seyrindeki ve prognozundaki rolünü incelemektir.

Çalışmaya, Mart 2009 - Ağustos 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümünde yatarak takip edilen ve RT-PCR ve/veya ELISA yöntemiyle KKKA tanısı almış 60 hasta alındı.

Daha önce tanımlanmış ağırlık kriterlerine göre hastaların 18 (% 30)'i ağır, 42 (% 70)'si hafif-orta gruba dahildi. 60 hastanın 6 (% 10)'sı öldü, 54 (% 90) hasta şifa ile taburcu edildi. Hastalarla kontrol grubunun serum BD-2 düzeylerinin karşılaştırılmasında ortalama BD-2 düzeyleri hasta grubunda 4180.30±3944.19 pg/ml, kontrol grubunda 964.45±266.07 pg/ml olup, hastalarda anlamlı oranda yüksekti (p=0,000). Ölen ve sağ kalan hastaların serum BD-2 düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; ortalama BD-2 değeri ölen hasta grubunda 1529.81±1028.14 pg/ml, sağ kalan hasta grubunda ise 4474.80 ± 4041.58 pg/ml olup fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edildi (p=0,055). Ortalama BD-2 değeri ağır hasta grubunda 5507.45±4327.06 pg/ml, hafif-orta hasta grubunda 3611.52±3676.73 pg/ml olup her iki grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (her iki grup için p=0.000).

Yaptığımız çalışma sonucunda; KKKA'da serum BD-2 salınımı arttığı, BD-2 düzeylerinin artmasının da sağ kalımı olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Fakat, hasta sayımızın az olması nedeniyle bu konuda genelleme yapmak mümkün değildir.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, β-defensin-2, immünopatogenez, viral kanamalı ateş

SUMMARY

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is a viral infectious disease that can be potentially fatal and affect multiple organ and systems. The β-defensin-2 (BD-2) which defends the host towards the attacks of microorganisms is synthesized by major skin, respiratory tract and gastro-intestinal system cells with various stimulants such as lipopolysaccharides and cytokines.

The relation of Crimean-Congo haermorrhagic fever's pathogenesis with mortality has not been explained adequately, yet. The aim of this study is to investigate the role in the clinical course and the prognosis of serum BD-2 levels in patients with CCHF.

Sixty patients, who were hospitalized in Ataturk University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between March 2009 and August 2010 and diagnosed as CCHF by RT-PCR and/or ELISA methods, were included in the study.

According to the severity criteria which was dentified before, 18 of the patients (%30) were in severe, and 42 (%70) were in mild/moderate group. Out of the 60 patients, 6 (10%) died, and 54 (90%) discharged with recovery. In the comparison of the serum BD-2 levels of the patients and control group; mean BD-2 levels was 4180.30±3944.19 pg/mL in the patient group, 964.45±266.07 pg/mL in the control group, and were significantly higher in the patient group (p=0,000). In the comparison of the serum BD-2 levels of the fatal and nonfatal patients; mean BD-2 level was 1529.81±1028.14 pg/mL in the fatal group, 4474.80±4041.58 pg/mL in the nonfatal patient group, and the difference was considered as statistically borderline significant (p=0,055). The mean BD-2 level was 5507.45±4327.06 pg/mL in the severe patients group, 3611.52±3676.73 pg/mL in the mild/moderate group, and were significantly higher in both groups compared to the control group (for both groups p=0.000).

The results of this study implies that CCHF increases the expression of serum BD-2 levels and this increase affect the survival positively. But, the patient number in the study was not sufficient to make a generalization.

Key Words: The Crimean-Congo haemorrhagic fever, β-defensin-2, immunopatogenesis, viral haermorrhagic fever

KISALTMALAR

A : Amblyomma
ALT : Alanin aminotransferaz
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST : Aspartat aminotransferaz
BD : β-defensin
C : Kompleman
c : Komplementer
CCR : Kemokin reseptör
CPK : Kreatin fosfokinaz
D : Dermacentor
DIC : Yaygın damar içi pıhtılaşma
DNA : Deoksiribonükleik asit
ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FDA : Food and Drug Administration
H : Hyalomma
HIV : Human immunodeficiency virus
HNP : İnsan nötrofil peptid
IFA : Immunofluorescence assay
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
INR : International normalization ratio
KKKA : Kırım-Kongo kanamalı ateşi
KKKAV : Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu
L : Large
LAM : Lipoarabinomannan
LDH : Laktat dehidrogenaz
LPS : Lipopolisakkarit
LTA : Lipoteikoikasit
M : Medium
m : Mesajcı

MODS : Çoklu organ yetmezlik sendromu
N : Nükleokapsit protein
PAI : Plazminojen aktivatör-inhibitör
PLT : Trombosit
PT : Protrombin zamanı
R : Rhipicephalus
RM : Recombinant Mouse
RNA : Ribonükleik asit
RT-PCR : Real Time Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction
S : Small
SIRS : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TDP : Taze donmuş plazma
TLR : Tool-like reseptör
TMB : Tetramethylbenzidine
TNF : Tümör nekrozis faktör
VKA : Viral kanamalı ateş
WBC : Beyaz küre
WG : Wegener's Granulomatosis

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. KKKA ile ilişkili başlıca kene türleri ve görüldüğü ülkeler ve bölgeler 10
Tablo 2. Ülkemizde 2011 yılına kadar izlenen KKKA hastalarının başlıca semptomları 15
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı 31
Tablo 4. KKKA hastalarının demografik özellikleri 32
Tablo 5. KKKA tanısı ile takip edilen hastaların semptomları 32
Tablo 6. KKKA olgularının fizik muyene bulguları 33
Tablo 7. Fatal ve nonfatal seyreden hastalara ait çeşitli laboratuvar bulguları 34
Tablo 8. Hastaların cinsiyet, klinik seyir ve çalışma gününe göre BD-2 değerlerinin karşılaştırılması 35
Tablo 9. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki BD-2 değerlerinin karşılaştırılması 36
Tablo 10. Ölen ve sağ kalan hastaların serum BD-2 seviyeleri ile kontrol grubu BD-2 değerlerinin karşılaştırılması 36
Tablo 11. Klinik şiddete göre hasta gruplarının ve kontrol grubunun BD-2 değerlerinin karşılaştırılması 37
Tablo 12. Hastaların eş zamanlı çalışılan laboratuvar test sonuçlarının serum BD-2 düzeyleri ile korelasyonu 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. *Bunyaviridae* viriyonunun kesitsel görünümü 7
Şekil 2. KKKAV replikasyonu 8
Şekil 3. *Hyalomma marginatum marginatum*'un yaşam döngüsü 11
Şekil 4. KKKA'nin klinik ve laboratuar seyri 16
Şekil 5. Defensinlerin etki mekanizması 22
Şekil 6. BD-2 ölçümü için kullanılan ELISA testinin prensibi 28

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hafif-orta grup, ağır hasta grubu ve kontrol grubu hastalarının ortalama serum BD-2 seviyeleri.....37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKAV) ile oluşan, temelde ateş ve kanama ile seyredebileceği gibi şok ve ölüme kadar değişebilen klinik tablolarla da seyredebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Etken, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* türündendir. Vektörü *Hyalomma* (H) türünden keneler, özellikle de *H.marginatum marginatum* cinsi kenelerdir. KKKA ülkemizde en sık ilkbahar-yaz döneminde görülmekte ve mevsim boyunca önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Tüm dünyada vaka sayısının en fazla olduğu bölge ülkemizdir. Viral kanamalı ateş (VKA) enfeksiyonlarının seyri sırasında inflamatuvar mediatörler, immün cevabın anahtar elementleri olarak rol oynarlar. Hastalıkta fibrinoliz ve pıhtılaşma anormallikleri, peteşi, ekimoz, mukozal kanama ve venöz ponksiyon bölgelerinde kontrol edilemeyen kanamalar şeklinde kendini gösterir. Naturel killer hücre aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve hemofagositoz olası patolojik süreçlerdir ve damar endotel hasarı nedeniyle başlayan koagülopati kanamalara yol açmaktadır. Kanama ölümlerin en sık sebebidir. KKKA'nde immünoloji, fizyopatolojik özellikler, virus kinetiği ve tedavisi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü önemli oranda ölümcül olabilen bu hastalığın günümüzdeki tedavisi palyatif olarak destek tedavisi şeklindedir, aşısı yoktur.

Konakçıyı mikroorganizmaların saldırısından koruyan ve bir çok hücre tarafından santezlenen küçük katyonik peptit yapıdaki moleküller antimikrobiyal peptitlerdir. β-defensin (BD) -2 başlıca deri, solunum yolları ve gastrointestinal sistem hücreleri tarafından lipopolisakkarit ve sitokin gibi çeşitli uyaranlarla sentezlenir.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığının patogenezinin aydınlatılabilmesine yardımcı olabilecek az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı viral hastalıklarda BD-2 düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır, fakat VKA'larda BD-2 düzeyleri ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Çalışmamızın amacı, KKKA hastalarında serum BD-2 düzeylerini sağlıklı kişilerle karşılaştırmak, hafif-orta ve ağır seyirli hastalık bulguları gösteren KKKA hasta grupları arasında karşılaştırarak, bu testin hastalığın klinik seyrindeki ve

prognozundaki rolünü ortaya çıkarmak, hastalık ve sürecin anlaşılmasına katkı sağlamaktır.

Böylece henüz etkin bir tedavisi olmayan hastalıkta hem daha sonra yapılacak çalışmalara yön verme konusunda faydalı olunacağı, hem de hastalığın tanı ve tedavisinin gelişimine katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Viral kanamalı ateş birçok virüs ile ilişkili, ateş ve kanama ile seyreden, akut sistemik tutulum ile karakterli klinik bir sendromdur. VKA etkenleri, *Arenaviridae* (Lassa virüs, Junin, Machupo, Sabia, Guanarito virüsleri), *Bunyaviridae* (Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, Rift Vadisi ateşi virüsü ve Hanta virüs), *Flaviviridae* (Yellow fever virüsü ve Deng virüsü) ve *Filoviridae* (Marburg, Ebola virüs) 'dir (1). VKA etkeni virüsler arasında sadece Lassa ateşi, Marburg, Ebola ve KKKA ajanları insandan insana bulaş ile önemli salgınlar oluşturur. Salgın yapabilme potansiyeline sahip bu ajanlar hastane ve laboratuvar çalışanları arasında da yayılabilir (2).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* türüne dahildir ve insanlarda % 3-30 arasında mortalite ile seyreden ciddi bir hastalığın etkenidir (3).

2.1.2. Tarihçe

İran ve eski Sovyet literatürlerine göre KKKA 12. Yüzyıl'da Orta Asya'da şimdiki Tacikistan'da yaşayan bir hekim tarafından, idrarda, dışkıda, balgamda, kusmukta, kan ve karın boşluğunda kanama ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. İlk kez II. Dünya Savaşı yıllarında, 1944-1945 yaz aylarında, Kırım'da Nazi işgalinden kurtulan köylülere Batı Kırım steplerinde ürün toplamaya yardım eden eski Sovyet ordusu mensuplarında görülmüş ve 200'den fazla askeri etkilemiştir. Hastalığın kene ile ilişkisi tespit edilmiş ve Kırım kanamalı ateşi adı verilmiştir. Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. On bir yıl aradan sonra 1967 yılında Simpson ve ark. (4), 5'i laboratuvar kaynaklı 12 hasta tanımlamış ve virüs, yenidoğan farelere enjekte edilerek soyutlanmıştır. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında izole edilen virüs ile sonradan izole edilen virüslerin aynı virüs olduklarını bildirmişlerdir. Bin dokuz yüz altmış dokuz yılında ise Kongo virüsü ile Kırım kanamalı ateşi virüslerinin biyolojik olarak benzer virüsler olduğunu bildirmişler ve bugünkü adı olan KKKAV adını vermişlerdir (3).

Bin dokuz yüz altmış yedi yılında, Astrakhan'da Drosdov adlı bir hastadan izole edilen Drosdov suşu deneysel çalışmalarda prototip suş olarak kullanılmaya başlanmış olup, izole edilen bu suş araştırmacılara deneysel çalışmalarında gerçek bir virüs ile çalışma imkanı sağlamıştır. Ayrıca bu suş, serolojik araştırmalar için gerekli olan ayraçların üretimi, çeşitli coğrafik bölgelerden elde edilen virüslerin tanımlanması ve sınıflandırılması için imkan vermiştir (5).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hemorajik virüsler arasında halk sağlığı açısından önemli bir virüs olan KKKAV kene kaynaklı olup, kenelerin yaygın dağılımı ile doğrudan ilişkilidir ve geniş bir coğrafyayı etkilemektedir (3, 5).

Hastalık ilk defa Rusya'nın Kırım bölgesinde tespit edilmiş olup, günümüzde Afrika, Orta Doğu, Asya ve Güneydoğu Avrupa gibi dünyanın birçok bölgesinden bildirilmektedir. Bin dokuz yüz yetmiş yılından önceki vaka bildirimlerinin çoğu eski Sovyetler Birliği ülkeleri (Kırım, Astrakhan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan ve Tacikistan), Afrika'nın bazı bölgeleri (Uganda ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti) ve Bulgaristan'dan yapılmıştır. Bilinen ilk salgın ise 1965 yılında Çin'de meydana gelmiş ve % 80 oranında ölüm bildirilmiştir (3).

Türkiye, İran, eski Yugoslavya, Bulgaristan, Senegal, Arnavutluk, Kenya, Moritanya ve Pakistan'dan 2000'li yıllarda salgınlar bildirilmiş olsa da, KKKA virüsünün serolojik olarak varlığı Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa, Benin ve Yunanistan'dan bildirilmiştir (3).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığı, eski Yugoslavya, Arnavutluk ve Bulgaristan'ın da aralarında bulunduğu Balkan ülkelerinde endemiktir. Yunanistan'daki tek olgu ise laboratuvar kaynaklı bir virüs enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Yunanistan'daki laboratuvar kaynaklı enfeksiyonun hafif seyretmesi, virüsün diğer KKKA virüslerinden poligenetik farklılığı saptanması nedeniyle farklı bir suş olabileceğini düşündürmüştür (3).

İki bin iki yılının ilkbahar ve yaz aylarında başta Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz bölgesinin güney kesimlerini kapsayan geniş

bir coğrafik alanda kene teması öyküsü olan, ateş ve kanama ile seyreden bir salgın dikkati çekmiş, 2003 yılında da hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır (6). M segmentinin filogenetik analizine göre, Türkiye'de KKKAV'nün iki farklı genetik soyunun bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar Güneydoğu Rusya ve Kosova'da bulunan virüs soylarına benzemektedir. Bu suşlar 2002 yılında İran'da meydana gelen KKKAV'ü salgınından izole edilen suşlardan farklı olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı bu virüslerin Türkiye'de bölgesel olduğu, İran'dan gelen enfeste kene veya çiftlik hayvanı ithalatından kaynaklanmadığı düşünülmüştür (3). Fakat 2007 yılında KKKAV'nin S segment sekans analizine göre yapılan filogenetik sınıflamada Drosdov suşu beşinci takımın birinci koluna yerleşirken, ikinci koluna Kosova, İran ve Türkiye'deki suşlar yerleştirilmiştir (7).

2.1.3.a. Bulaş yolları (3, 5)

1. Kene ile bulaş
    a. Kene tutunması: En sık bulaş yoludur
    b. Kene parçalanması/koparılması
2. Enfekte hayvanlardan bulaş
    a. Viremik dönemde enfekte hayvanların kanı ile temas
    b. Enfekte hayvanın dokuları ile temas
3. Hasta insandan bulaş
    a. Kan ve vücut sıvıları ile temas
    b. Enfekte doku ile temas
    c. Mukozal temas
    d. Anne sütü ile bulaş
    e. Ev içi yakın temas
4. Bilinmeyen bulaş

Enfekte hastalarla temastan sonra gelişen nozokomiyal KKKA olgularında mortalite oranları kene ısırığından sonra gelişmiş olgulara göre daha yüksektir. Bulgaristan'da 1960'lı yıllardaki bir epidemide 14 sağlık çalışanından % 40'ının KKKA nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir (1). Türkiye'de resüsitasyon esnasında bir sağlık personeli ve iki doktorun enfekte oldukları bildirilmiş. Bu olgular aerosol oluşturan işlemler ve özellikle kanamalı hastalarda resüsitasyon esnasındaki saçılmalarla da hastalığın bulaşabildiğini göstermektedir (3).

2.1.4. Risk grupları

1. Tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar
2. Veterinerler
3. Endemik bölgede görev yapan sağlık çalışanları
4. Kasaplar ve mezbahane çalışanları
5. Açık arazide görev yapanlar
6. Göçebeler
7. Deri fabrikası çalışanları

Endemik bölgede yaşayan çiftçiler risk altındaki en önemli grubu oluşturur. Bu gruptaki kişilerin çoğu tarım ya da hayvancılık ile uğraşmaktadır. Zaten ülkemizde tespit edilen vakaların % 90'ını da çiftçiler oluşturmaktadır (3).

En fazla etkilenen ikinci grup ise sağlık çalışanlarıdır. KKKAV ile enfekte hastanın vücut sıvılarında yüksek düzeyde virüs olması nozokomiyal bulaş için ciddi risk oluşturmaktadır (3).

2.1.5. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü

2.1.5.a. Virüsün sınıflandırılması

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* cinsinin bir üyesidir. *Nairovirus*'ların *Ixodidae* veya *Argasidae* keneleri tarafından bulaştırıldığına inanılmaktadır (5).

Bunyaviridae (8):

1. *Hantavirus*
2. *Nairovirus*
    a. *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*
    b. *Dera Ghazi Khan virus*
    c. *Dugbe virus*
    d. *Hughes virus*
    e. *Qalyub virus*
    f. *Sakhalin virus*
    g. *Thiafora virus*
3. *Orthobunyavirus*
4. *Phlebovirus*
5. *Tospovirus*

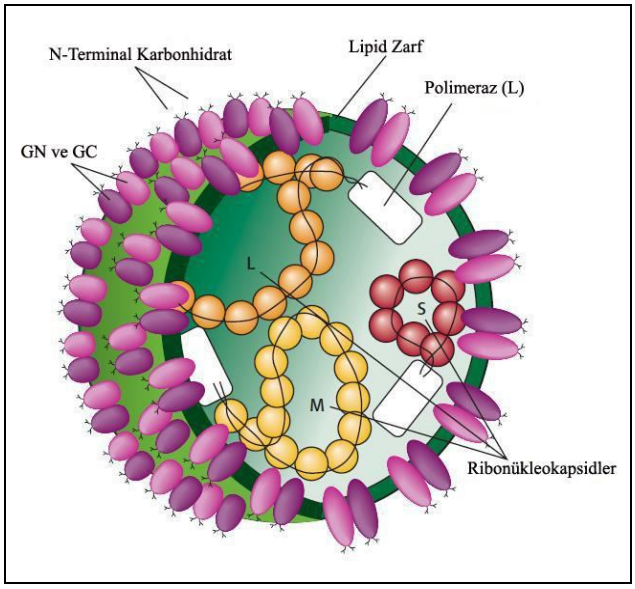
2.1.5.b. Virüsün Yapısı

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, 80-120 nm çapında, tek sarmallı, üç parçalı, yaklaşık 5-7 nm kalınlığında zarfa sahip, negatif yüklü bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Bu üç parça large (L), medium (M), small (S) olarak adlandırılır (5).

L segment: Viral RNA bağımlı polimerazı kodlar.

M segment: İki önemli glikoprotein (Gc ve Gn)'i kodlar. Bu glikoproteinler virüs zarfında çıkıntı şeklinde yapılardır ve konak hücreye tutunma ve hücreye girişi sağlar.

S segment: Yapısal protein olan nükleokapsid protein (N)'ini kodlar. Bu protein RNA segmentleri ile kompleks yaparak RNA'yı korur. Virüs polimerazı ile birlikte replikasyon ve viral transkripsiyonda da görev alır (5). *Bunyaviridae* viriyonunun kesitsel görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.

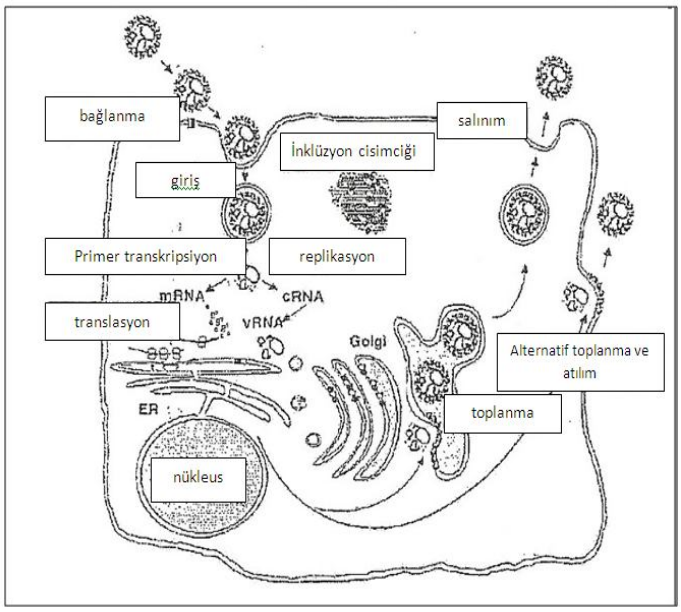


Şekil 1. *Bunyaviridae* Viriyonunun Kesitsel Görünümü (3).

*Nairovirus*lar dayanıksız virüsler olup, konakçı dışında yaşayamazlar. Bu virüsler 56 °C'de 30 dakikada inaktive olurken, kanda 40 °C'de 10 gün yaşayabilirler. Virüs % 1 hipoklorit, % 2 gluteraldehite duyarlıdır ve ultraviyole ışınları ile hızla inaktive olur (9).

2.1.5.c. Virüsün replikasyonu

Virüs replikasyonu, birbirini izleyen 7 basamaktan meydana gelir (Şekil 2):



Şekil 2. KKKAV Replikasyonu (5).

1) Bağlanma: Viral glikoproteinlerin konakçı reseptörleri ile etkileşimi ve tutunma

2) Giriş: Reseptör aracılı endositoz ile hücre içine giriş

3) Primer Transkripsiyon: Endozomal membran, viral membran füzyonu ile endositik veziküllerin asidifikasyonu sonucu kapsid soyulması. Konakçı hücrede türeyen primerler ve viriyonla ilişkili polimeraz kullanılan genom kalıplarından viral komplementer RNA (cRNA) mesajcı RNA (mRNA)'ların primer transkripsiyonu

4) Viral Proteinlerin Translasyonu:

   a. M segment poliproteinin kotranslasyonel parçalanması

   b. Endoplazmik retikulumdaki Gc ve Gn'nin dimerizasyonu

5) Genom Replikasyonu: Çift anlamlı genler için kalıp vazifesi gören cRNA'nın sentezi, cRNA aracılıklı viral RNA replikasyonu ve kapsidle çevrilmesi/mRNA sentezlenmesi

6) Toplanma: Dış yapının gelişen kısımlarındaki nükleoproteinin yerinin belirlenmesi, dimerleşen Gn ve Gc'nin golgi cisimciğine taşınması, glikozilasyon, modifiye edilmiş konakçı membranlarının elde edilmesi (genellikle golgi sisternasından)

7) Salınma: Plazma membranı ile virüs içeren sitoplazmik veziküllerin füzyonu ve olgun viriyonların salınması, daha seyrek olarak bazı hücre tiplerindeki virüslerin doğrudan konakçı hücresinin plazma membranından tomurcuklanarak salınması (5).

2.1.5.d. Virüsün Filogenetik Grupları

Serolojik testlerle yapılan birçok çalışmada, değişik coğrafi bölgelerde, KKKAV türleri içinde çok fazla antijenik değişiklik olmadığı bildirilmiş, fakat nükleik asit sekans analizine dayanan daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalar genetik farklılıkları ortaya koymuştur (5). KKKAV'nun filogenetik analiz çalışmaları ile değişik coğrafi bölgelerde görülen 8 genotipi tanımlanmış, Türkiye'den izole edilen suşun Kosova ve Rusya tipi ile benzer filogenetik yapıda olduğu gösterilmiştir (3).

2.1.5.e. Virüsün Genetik Rekombinasyonu ve Reassortmant

Coğrafik olarak uzak bölgelere KKKA virüsleri kene ile enfeste kuşlarla taşınabilir ve çoğunlukla M segment RNA olmak üzere reassortmant gerçekleşebilir. Filogenetik analizler bunun sıklıkla gerçekleştiğini göstermiştir. Eş zamanlı olarak iki farklı fakat yakın ilişkili *Bunyavirus*un aynı hücreyi enfekte etmeleri durumunda sitoplazmada farklı kombinasyonlarda paketlenmeleri, 8 farklı progenivirüs meydana gelmesi, bunlardan ikisinin parental virüs ile benzer, altısının genetik olarak farklı yapıda olan reassortan progenivirüsler olduğu gösterilmiştir (10).

2.1.6. Ekoloji

2.1.6.a. Vektör Keneler

Morfolojik, biyolojik ve davranış biçimlerine göre keneler günümüzde, *Ixodidae* (713 tür), *Argasidae* (185 tür) ve *Nuttalliellidae* (1 tür) olmak üzere üç aile içerisinde incelenmektedir (11). KKKAV, 31 kene türünden izole edilmiş olup, virüsün izole edildiği her kene türü hastalığın vektörü olarak görülmemektedir. KKKAV'nün başlıca

vektörleri zoonotik enfeksiyon oluşturan *Hyalomma* (H) cinsine ait keneler olup, şu ana kadar 7 kene türünün (*H.marginatum marginatum, H.marginatum rufipies, H.marginatum turanicum, H.anatolicum anatolicum, Dermacentor* (D) *marginatus, Rhipicephalus* (R) *rossicus, Amblyomma* (A) *variegatum*) virüsün vektörü olduğu bildirilmiştir (12).

Virüs, evcil ve yabani hayvanlarda ancak 7-10 gün kadar bulunabilmelerine karşın, kenelerde ömür boyu (1-1,5 yıl) hatta nesiller boyu (transovarial + transstadial geçiş) kalmakta ve çoğalabilmektedir (13).

Her ne kadar KKKAV epidemiyolojisinde *Hyalomma* cinsi keneler en önemli vektör olarak düşünülse de diğer cinslerden de virüs izolasyonu yapılmıştır. Hastalığın geniş coğrafik dağılımı bu durum ile açıklanabilir. Kenelerin biyolojik rolü, sadece virüs vektörü olarak değil, aynı zamanda doğada virüs rezervuarı olarakta önemlidir (5)

Tablo 1'de KKKA ile ilişkili başlıca kene türleri, görüldüğü ülkeler ve bölgeler özetlenmiştir.

Tablo 1. KKKA ile İlişkili Başlıca Kene Türleri ve Görüldüğü Ülkeler ve Bölgeler (14).

Bölge-Ülke	**Kene Türleri**
Batı ve Güney Afrika	*H.marginatum rufipies ve H.turanicum*
Madagaskar	*Boophilus microplus*
Çin	*H.asiaticum asiaticum*
Özbekistan	*H.asiaticum asiaticum*
Tacikistan	*D.niveus*
Pakistan	*H.anatolicum*
Rusya ve Balkanlar	*H.marginatum marginatum*
Türkiye	*H.marginatum marginatum* ve *R.bursa*
Yunanistan	*R.bursa*

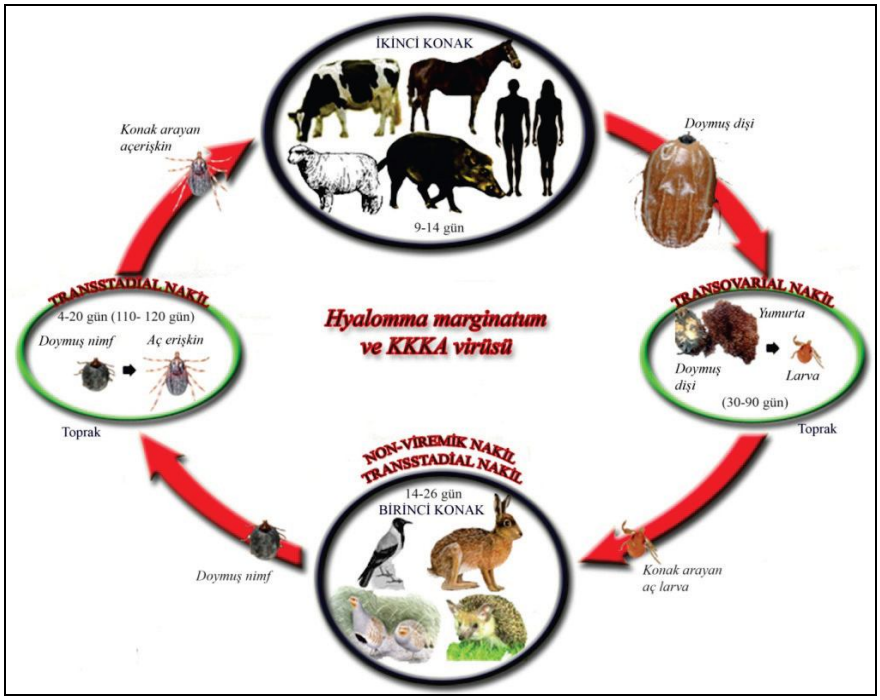
Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığının Avrupa, Asya ve Afrika'daki dağılımı, global *Hyalomma* kenelerinin dağılımına uymaktadır. *H.marginatum marginatum,* Akdeniz *Hyalomma*'sı olarak ta bilinir ve muhtemelen Avrupa'daki asıl KKKAV vektörüdür (3). Türkiye'de *Ixodidae* ve *Argasidae* ailelerinden 32 tür tanımlanmıştır. KKKAV'nun izole edildiği kene türlerinden *H.marginatum marginatum* Türkiye'nin

çeşitli iklim bölgelerinde bulunmakta ve Türkiye'de KKKA virüsünün epidemiyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (13). Tokat ili ve çevresini oluşturan Kelkit Vadisi'nde yapılan bir çalışmada *H.marginatum marginatum* ve *R.bursa* en fazla bulunan kene türleri olmuştur (15).

2.1.6.b. Kenelerin yaşam döngüsü

Hyalomma türleri ve *R.bursa* iki konaklı kenelere örnektir. Larvalar küçükbaş hayvanlarda beslenirler, burada gömlek değiştirir ve nimf haline geçerler. Kan ile doyan dişiler toprağa düşer, gömlek değiştirip ergin hale geçerler (Şekil 3), (13).

H.marginatum marginatum larva ve nimf dönemlerinde çoğunlukla tavşan, kirpi, kanatlılar, fare ve yabani memeliler gibi küçük hayvanları ve az olarak ta büyük memeliler ve insanı tercih etmektedir. Erişkin keneler ise ağırlıklı olarak sığır, at, koyun, keçi ve köpek gibi evcil memeliler ve az olarak ta küçük memeliler ile insanı tercih etmektedir (13).



Şekil 3. *H.marginatum marginatum*'un Yaşam Döngüsü (13).

2.1.6.c. İklim ve çevresel etmenlerin rolü

İklim değişikliğine bağlı sıcaklık artışı, kene popülasyonunun çoğalmasını kolaylaştıran ve buna bağlı olarak kene ile bulaşan hastalıkların görülmesini arttıran etkenlerden biridir (3). Genel olarak hastalığın haziran-eylül ayları arasında ortaya çıktığı bildirilmekle birlikte bölgeye göre değişmekte ve ocak ayında da görülebilmektedir (1).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi salgınları, çeşitli evrelerdeki *Hyalomma* türü kenelerin yaşayabileceği uygun iklimsel koşullar temelinde bir dizi çevresel etmenlerin etkisinde de gelişebilmektedir. Bu çevresel değişiklikler; savaş nedeniyle tarım alanlarının boşaltılması, boşaltılan bölgelere askeri personelin ya da yeni grupların yerleştirilmesi, doğal dokunun değişmesi, sel alanlarının tarım alanlarına dönüştürülmesi ve sel kontrolüdür (3).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığı Türkiye'de *H.marginatum marginatum* yayılış alanları ile örtüşmekte olup, bu nedenle yabani hayvan barındıran, bozkır ikliminin diğer iklim kuşakları ile kesiştiği bölgelerde, özelliklede kuru taban örtüsüne sahip bodur ormanlık alanlarda yayılış göstermektedir (13).

Virüsün farklı kene türlerinden izole edilmesi, epidemiyolojik açıdan oldukça önemlidir. *Hyalomma* cinsi keneler belli enlemin üzerinde iklimin uygun olmaması nedeniyle yaşayamamaktadır. Ancak virüsün *Rhipicephalus* cinsi kenelerle de bulaşıyor olması enfeksiyonun sadece *Hyalomma* cinsi kenelerin yaşadığı alanlarla sınırlı kalmayacağını düşündürmektedir (16).

2.1.7. Patogenez

Viral kanamalı ateşler hakkında son yıllarda artan sayıdaki araştırmalara rağmen bu hastalıkların oluş mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (17).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi patogenezi diğer VKA'lere benzer (18). Bulaş yollarıyla vücuda giren virüs deride, deri altı dokuda ya da bölgesel lenf bezlerinde çoğaldıktan sonra kana geçer. Başlıca retiküloendotelyal sistem olmak üzere pek çok organa yerleşir. Bulunduğu organda çoğalan virüs, sekonder viremi yapar. Mononükleer fagositer sistemin uyarılması ve sitokin salınımı endotel hasarı oluşturarak sistemik

inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)'na neden olur. Endotel hasarı, virüsün direk etkisinden ziyade salınmasında etkili olduğu proinflamatuvar sitokinlerce oluşturulduğu düşünülmektedir (5, 18). Endoteldeki hasar intrensek koagulasyon kaskadını aktive eder, trombosit adhezyon ve agregasyonunu arttırır. Sonuçta yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS) ortaya çıkar (18).

Artmış tüketim ya da bozulmuş sentezin sonucu olarak plazma koagülasyon faktörlerinin tükenmesi yaygın kanamaların görülmesine yol açar. Plazma koagulasyon faktörleri sentezinin bozulması, karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir sonucudur. Karaciğer birçok koagulasyon faktörünün sentez yeridir. KKKA'nde karaciğer fonksiyon bozukluğu özellikle hastalığın geç döneminde hemostazın bozulmasına katkıda bulunur (19). KKKA hastalığında meydana gelen karaciğer hasarının direk viral sitopatik etkiye bağlı olduğu bildirilmektedir (9).

Yaygın damar içi pıhtılaşma, KKKA'nin erken ve belirgin özelliğidir. Kanda kompleman (C) sisteminin (C3a ve C5a) aktivasyonu ve dolaşımdaki immünkompleksler kapiller yatağın hasar görmesine, renal ve pulmoner yetmezlik gelişmesine katkıda bulunabilir. C3a ve C5a aynı zamanda mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerden vazoaktif aminlerin salınmasını sağlarlar. C5a monositlerden interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör (TNF) salgılanmasını aktive eder. IL-1 ve TNF ile de endotel hücrelerinden fibrinolizin baskılanması için plazminojen aktivatör-inhibitör (PAI) ve ekstrensek pıhtılaşma yolağının başlaması için de doku faktörü serbestleşir. Sonuçta vasküler hasar ve permeabilite artışı ile damar içi pıhtılaşma şiddeti artar. Endotel hasarı döküntüye neden olabilir ve trombosit birikimi ve degranülasyonu ile intrensek koagulasyon mekanizmalarını aktive edebilir (20).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi nedeniyle ölen hastalarda bozulmuş antikor yanıtının olduğu bildirilmektedir (20). Ayrıca ölümcül vakalarda inflamatuvar mediatörler muhtemelen önemli rol oynamakta ve bu hastalarda şok ile birlikte fulminan seyir gözlenmektedir (17). Çünkü, KKKA nedeniyle ölen hastalarda IL-6, IL-10, IL-12 ve TNF-α gibi sitokinler araştırılmış ve yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (21).

Genellikle VKA oluşturan virüsler çok sayıda hücre tipini enfekte ederler. Ölümle sonuçlanan olgular ve deneysel çalışmalarda primatlardan alınan dokuların

immunohistokimyasal ve insitu hibridizasyon analizleri; monosit, makrofaj, dendritik hücre, endotelyal hücre, hepatosit ve adrenal korteks hücrelerinde bu virüslerin replike olduğuna işaret etmektedir (19, 21). Ancak KKKA'nde virüsün esas hedef hücreleri monositler, endotelyal hücreler ve hepatositlerdir (21).

Viral enfeksiyonlarda trombositopeniyle sıklıkla karşılaşılır ve hemen hemen bütün VKA'lerde trombositopeni mevcuttur. Özellikle fatal seyreden olgularda hastalığın erken döneminde ileri derecede trombositopeni bulunmaktadır (5). KKKA'nde trombositopeninin nedeni; hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve endotel hasarına bağlı trombosit yıkımı olup (16, 19), aneminin nedeni de benzer şekilde; hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve kanamalardır (22). KKKA hastalığından ölenlerde serebral kanama, şiddetli anemi, dehidratasyon ve şok, myokard enfarktüsü, akciğer ödemi ve plevral effüzyon görülmektedir (5).

2.1.8. Klinik

Kırım-Kongo kanamalı ateşinin tipik seyri dört dönem olarak gerçekleşir. Bu dönemler; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemleridir (3). Bu dönemlerin süreleri ve belirtileri büyük oranda değişiklikler gösterebilir (Şekil 4).

2.1.8.a. İnkübasyon dönemi

Hastalığın inkübasyon süresi virüsün alınma yoluna bağlıdır (23). Kene ısırığını izleyen enfeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 1-3 gün olmakla beraber, en fazla 9 gündür. Enfeksiyon, enfekte kan yada doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (20). İnkübasyon dönemindeki değişikliklerin ve hastalığın sonuçlarının virüs soyuna veya viral doz gibi diğer faktörlere de bağlı olabileceği varsayılmaktadır (5).

2.1.8.b. Prehemorajik dönem

Ortalama 3 (1-7 gün) gün sürmektedir (3). Hastalık, sıklıkla ani başlangıçlı ateş, halsizlik, makulopapüler döküntü, şiddetli baş ağrısı, titreme, fotofobi, yaygın kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik semptomlarla karakterizedir (Tablo 2). Bulantı, kusma ve ishal bu semptomlara eşlik edebilir. Yüzde, boyunda ve göğüste hiperemi, sklera ve

konjonktivalarda kanlanma olabilir. Ateş, aralıklı veya sürekli olabilir ve genellikle ilk 5 günde saptanır. Hasta huzursuzdur ve çeşitli derecelerde duygu-durum değişiklikleri olabilir. Birkaç gün içinde hastaların bilinci bulanıklaşır, konfüzyon ve ajitasyon gelişebilir. İki-dört gün sonra, ajitasyon yerini bitkinlik ve depresyona bırakır. Hepatik tutulum hemen daima vardır. Olguların çoğunda karaciğer enzim değerlerinde yükselme, yaklaşık yarısında da hepatomegali gibi hepatit bulguları saptanır. Lenfadenopati ve splenomegali de olabilir. Başlangıçta bradikardi, kanamalardan sonra taşikardi görülebilir (20, 23).

Tablo 2. Ülkemizde 2011 Yılına Kadar İzlenen KKKA Hastalarının Başlıca Semptomları (24).

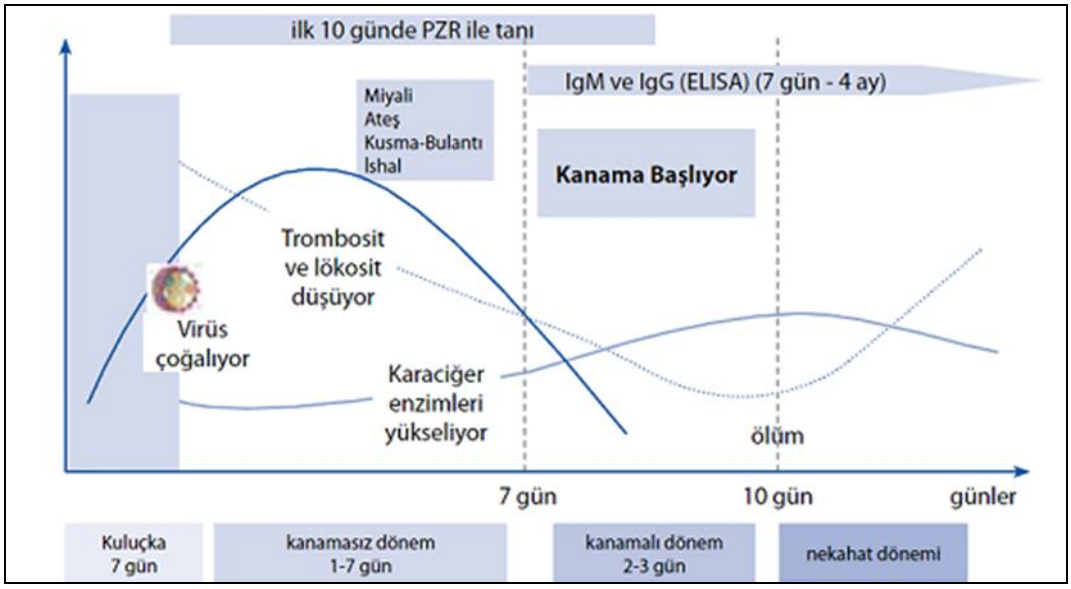
Semptom	%
Halsizlik	84.6
Ateş	79.6
Yaygın vücut ağrısı	69.8
Baş ağrısı	67
Bulantı	55
Kusma	34.8
Karın ağrısı	23.8
İshal	21.8
Kanama	11.8
Döküntü	8.8
Vücutta morluk	5

2.1.8.c. Hemorajik Dönem

Genellikle 2-3 gün gibi kısa bir dönemdir ve hızlı gelişir (3). Hastalığın 3-6. günlerinde hem ağız, burun ve midenin mukoz membranlarında hem de deride peteşiyal döküntüler ortaya çıkar (20, 23). Peteşiler birleşerek büyük ekimozlar oluşabilir. Kanamaya eğilim vardır ve hematemez, melana, hematüri, burun ve dişeti kanaması, vajinal kanama, iç organ kanamaları gibi diğer hemorajik bulgular ortaya çıkar. İntestinal kanama hastada karın ağrısına yol açar. Bu nedenle bazı olgulara akut batın ön tanısı ile cerrahi müdahalede bulunulmuştur. Bu kanamalar sonucu hipotansif şok görülebilir (20). Çok şiddetli vakalarda beyin kanamaları bildirilmiştir. Beyin kanaması ve masif karaciğer nekrozu olan vakalarda prognoz çok kötüdür (3).

2.1.8.d. İyileşme dönemi

İyileşme süresi, hastalığın başlangıcından itibaren 15-20 gündür. Genellikle uzamış düşkünlük, bradikardi, saç dökülmesi, nöropati, baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, görme bozukluğu, hafıza kaybı görülebilir (3).



Şekil 4. KKKA'nin Klinik ve Laboratuvar Seyri (3).

2.1.9. Tanı

Erken tanı, nozokomiyal yayılımı önlemek adına çok önemlidir. Klinik semptomlar ve hastanın öyküsü, özellikle endemik bölgeye seyahat ve kene ısırığı hikayesi, hasta insan yada çiftlik hayvanlarının kan veya dokuları ile temas sorgulanmalıdır (5).

2.1.9.a. Nonspesifik testler

Kırım-Kongo kanamalı ateşinin en sık görülen laboratuvar bulgusu trombositopenidir (3, 5). Genellikle lökopeni de vardır. Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri yükselmiştir. Bazı hastalarda protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve "international normalization ratio"

(INR) uzamıştır. Fibrinojen akut fazda yükselir fakat DIC gelişirse fibrin yıkım ürünleri artar, fibrinojen azalır. Sağ kalan hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal testler yaklaşık 5-9 gün içinde normal değerlerine dönmektedir (3).

2.1.9.b. Virüs izolasyonu

Hastalığın tanısında biyogüvenlik açısından tam güvenli laboratuvarlara ihtiyaç olup, virüsün izolasyonu veya kültürüne yönelik çalışmalar mutlaka dördüncü biyogüvenlik düzeyi olan laboratuvarlarda yapılmalıdır (6). Kültür, yüksek virüs konsantrasyonlarını belirleyebilir. Hücre kültürlerinde, inokülasyondan 4-7 gün kadar sonra izole olabilmektedir (20).

2.1.9.c. İmmunolojik testler

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü enfeksiyonunun serolojik tanısı nükleoprotein antijenine karşı üretilen spesifik IgG ve IgM tipi antikorların tespiti esasına dayanır (3, 5). Hem IgG hem de IgM antikorları immunofluorescence assay (IFA) testi ile hastalığın başlangıcından yaklaşık 7 gün sonra ve sağ kalanların serumunda 9. günde tespit edilebilir (5). IgM, en erken 4. günde tespit edilmiştir (25). Enfeksiyon sonrası 4. ayda IgM antikor seviyesi tespit edilemez düzeylere düşer ve IgG titreleri de 4. ayda düşmeye başlar. Fakat 5 yıl boyunca kanda tesbit edilebilir düzeylerdedir. Serokonversiyonun gösterilmesi veya farklı serum örneklerinde antikor titresinde 4 kat veya daha fazla artış olması ya da tek bir örnekte IgM antikoru gösterilmesi ile enfeksiyonun tanısı konur (3, 5). Tanıda kullanılan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi, immunfloresan yöntemler ve nötralizasyon antikor testlerine göre daha özgül ve duyarlıdır (3).

2.1.9.d. Moleküler yöntemler

Mikroorganizmadan veya klinik materyalden elde edilen nükleik asit "sınırlayıcı endonükleaz" enzimi ile, jel elektroforez ve nükleik asit hibridizasyon tekniklerinin kullanımına dayanır (26). Virüs, "real-time reverse transcription polymerase chain reaction" (RT-PCR) ile saptanabilir (3). RT-PCR gibi moleküler testler, tanıya yararlı tamamlayıcı yöntemlerdir ve günümüzde KKKA'nin erken dönemde tanısı için ilk test

olarak kullanılmaktadır. RT-PCR virüsün genetik materyalini tanıdığı için yüksek düzeyde özgüldür (3, 5).

2.1.10. Ayırıcı tanı

Başlıca VKA infeksiyonları olmak üzere, riketsiyoz, leptospiroz, bruselloz, tifo, Q ateşi, sıtma, Lyme hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (3).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.a. Destek tedavisi

Kırım-Kongo kanamalı ateşi için destek tedavisi halen hastalığın tedavisinin temelini oluşturur. Hastaların vital bulguları, hemodinamisi ve hematolojik parametreleri yakından izlenmeli ve desteklenmelidir. Sıvı-elektrolit, trombosit ve pıhtılaşma faktörleri yerine konulmalı, ciddi kanama varlığında tam kan transfüzyonu yapılmalıdır. Gerektiğinde vazopressörler ve kardiyotonik ilaçlar kullanılmalı, sedasyon ve analjezi yapılmalıdır. Ciddi olgularda solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı hastanın yoğun bakımda izlenmesini gerektirebilir. Asetil salisilik asit, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve antikoagulan tedavi kontrendikedir. Kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Steroidlerin tedavide yeri yoktur (3, 27).

Trombosit süspansiyonu, kanamalı hastalarda ve cerrahi girişim yapılacaklarda trombosit sayısı <50.000/µl ise ve kanaması olmayan hastalarda <10.000/µl ise uygulanmalıdır (18).

Taze donmuş plazma (TDP), fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altına düştüğü veya INR'nin 1,5 üzerine çıktığı durumlarda verilmesi düşünülebilir. TDP yerine, fibrinojen konsantreleri veya kriyopresipitatlar verilebilirse de TDP, DIC'da eksik olan tüm koagulasyon faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. K vitamini DIC'lı hastalarda, özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir (18).

2.1.11.b. Antiviral tedavi

Özgül antiviral tedavi planı yoktur. Hafif olgularda kendiliğinden iyileşen özelliğe sahip bu enfeksiyonda RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan

olan ribavirinin, invitro çalışmalarda hücre kültüründe virüs replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (27).

Kırım-Kongo kanamalı ateşiinde ribavirin kullanımı halen tartışmalıdır. Ribavirin etkisi ancak gözlemsel ve geriye dönük kontrollü çalışmalarda tanımlanmış olup çalışmaların bir kısmında mortaliteyi azalttığı (3, 28), bazılarında değiştirmediği (29) gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ribavirinin, KKKA hastalarının seyri ve mortalitesi üzerine olumlu herhangi bir etkisinin olmadığı, hatta ilk 8 günde mortaliteyi attırdığı bildirilmiştir (30). Oral ribavirinde olduğu gibi intravenöz ribavirinin de ülkemizde yapılan bir çalışmada mortalite üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (31).

2.1.12. profilaksi

Hastaların kan ve kan ürünleri ile parenteral temas söz konusu olduğunda profilaktik olarak günde dört defa 500 mg oral ribavirin 7 gün süre ile verilebileceğini belirten yayınlar varsa da (32) maruziyet durumunda profilaktik ribavirin "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından önerilmemektedir (5).

2.1.13. Prognoz

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığında farklı araştırmacılar çeşitli klinik ve laboratuvar verilerini prognostik faktör olarak öne sürmüşlerdir.

1. Kan lökosit sayısı $\geq$ 10 bin/mm^3
2. Kan trombosit sayısı $\leq$ 20 bin/mm^3
3. AST değeri $\geq$ 200 IU/L
4. ALT değeri $\geq$ 150 IU/L
5. aPTT $\geq$ 60 sn veya fibrinojen seviyesi $\leq$ 110 µg/dl

Swanepoel ve ark. (20), hastalığın klinik semptomlarının başlamasından sonraki ilk beş gününde yukarıdaki laboratuvar değerlerinden en az biri varsa şiddetli vaka, hiçbiri yoksa hafif vaka olarak tanımlamış ve bu bulgulardan en az birinin varlığında hastaların %90'ının ölümle sonuçlandığını belirtmişlerdir.

Ağır seyirli vakalarda AST ve ALT düzeyleri ciddi derecede yüksek bulunmuştur (33).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, AST ve ALT (>700 ve >900 U/L) düzeylerinin yüksekliğinin, fatal vakaları tesbit etmede daha duyarlı olduğu görülmüştür. Lökositoz, ölen dört hastadan sadece birinde görülmüştür (34). Konfüzyon, ense sertliği, birden fazla bölgeden kanama, uzun süren ateş (9), şuur bozukluğu, splenomegali (35), somnolans, hematemez, melana, yüksek ateş, DIC, böbrek yetmezliği (36) klinik olarak tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir.

2.2. Defensinler

2.2.1. Genel özellikleri

Moleküler ağırlıkları 3,5-4,5 kDa arasında değişen katyonik peptidlerdir. Molekül içerisinde 6 adet sistein artığı bulunup, bunlar arasında 3 adet disülfür köprüsü oluşmaktadır. Bu disülfür köprülerinin yerlerine göre defensinler α, β, θ defensinler olarak sınıflandırılmaktadır (37).

α-defensinler 25-35 aminoasit uzunluğundadır. Disülfür bağları 1-6, 2-4, 3-5 sisteinler arasında bulunmaktadır. İnsanlarda 6 adet α-defensin belirlenmiş olup, bunlardan 4 tanesi nötrofil granüllerinde bulunduğu için insan nötrofil peptid (HNP)'leri olarakta isimlendirilirler. Diğer iki α-defensin, ince barsakların paneth hücrelerinde ve kadın ürogenital kanalın epitelyal hücrelerinde bulunur (37). HNP 1-4, nötrofillerin azurofilik granüllerinde yer alır ve fagosite edilen mikroorganizmaların oksijenden bağımsız öldürülmesine katkıda bulunur (38).

β-defensinlerde üç disülfür köprüsü 1-5, 2-4, 3-6 sisteinler arasındadır. β-defensinlerin peptid büyüklükleri 36-42 aa arasında değişmektedir. İnsanlarda şimdiye kadar 1'den 6'ya kadar numaralandırılmış 6 adet β-defensin belirlenmiştir. İlk insan β-defensini, hemofiltrattan elde edilmiştir (39). Bunlardan insan β-defensin (BD) -1 solunum ve idrar yollarındaki epitelyal hücrelerden ekspresse edilmiştir. BD-2 ilk olarak psöriyatik lezyonlardan izole edilmiş olup, daha sonra idrar yolları, gastrointestinal kanal, solunum yolları epitelyal hücrelerinde ve deride varlığı tespit edilmiştir. BD-3 en katyonik defensindir. Bazı epitelyal yüzeylerden ekspresse edilmiştir. Tükrük ve servikovajinal sıvılarda yüksek konsantrasyonda bulunur. BD-4

testis, mide ve uterusta bulunurken, BD-5 ve BD-6 spesifik olarak epididimlerde bulunmaktadır (37).

θ-defensinler, lektine benzer siklik oktapeptidler olup, insan dışı primatların lökositlerinden ekspresse edilmiştir (37).

β-defensin-1 sürekli sentez edilmesine rağmen BD-2, BD-3 ve BD-4'ün sentezleri indüklenebilir özelliktedir. Örneğin epitelyal hücre kültürlerinde BD-2'nin ekspresyonu interlökin IL-1α, IL-1β, TNF-α, interferon (IFN) - γ, Gram pozitif ve negatif bakteriler, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, lipopolisakkarit (LPS) ve lipoarabinomannan (LAM) ile artmaktadır (37).

β-defensin-2 ekspresyonu bazı bakteri ürünlerinin toll-like reseptör (TLR) 2 veya 4 ile etkileşmesi sonucu artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda mukozal yüzeylerde IL-17 ve IL-22 tarafından BD-2'nin ekspresyonunun kontrol edildiği gösterilmiştir (37).

2.2.2 BD-2'nin fonksiyonları

Defensinler, monosit, T-lenfosit ve dendritik hücreler gibi farklı hücre tiplerinde kemoatraktant özellikleri vardır. BD-2, kemokin reseptör (CCR) -6 'ya direk bağlanmak suretiyle hem T hücrelerinin hemde immatür dendritik hücrelerin matürasyonunu ve kemotaksisini indükler. Mast hücrelerinde ise pertusis toksinine sensitif olan ve fosfolipaz C bağımlı yol ile G proteini ilişkili olan bir reseptöre bağlanarak migrasyon ve degranülasyonu indüklemektedir. Diğer taraftan BD'ler başlıca keratinositlerde olmak üzere birçok kemokin ve sitokinlerin üretimini indükler (37).

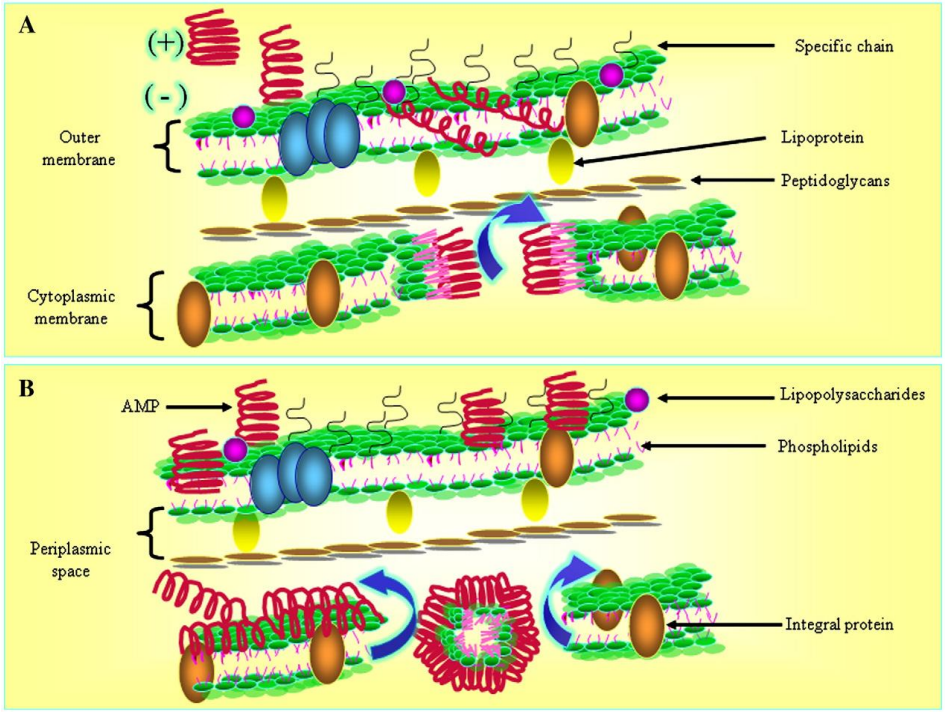
2.2.3. BD-2'nin antimikrobiyal etki mekanizması

β-defensin-2'nin antimikrobik aktiviteleri diğer antimikrobik peptitlerde olduğu gibi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ama genel olarak kabul edilen mekanizma şudur ki, katyonik olan BD'ler bakteriyal membran üzerinde bulunan fosfolipidlerin negatif yüklü olan baş gruplarıyla elektrostatik etkileşime girerler. Bunlar Gram negatif bakterilerde lipopolisakkaritler (LPS), Gram pozitiflerde polisakkaritler ve lipoteikoik asit (LTA) ve her iki tip bakterilerin ic membranında bulunan fosfolipitlerdir. Bu etkileşimde bakterinin parçalanmasına neden olur (37, 40).

Defensinler bakterisidal etkilerini µM düzeyde gösterirler (41). Bu etkileri ortamda fizyolojik konsantrasyondaki tuz (150 mM NaCl) varlığında azalmaktadır. Bu nedenle defensinlerin in vivo antimikrobiyal etkileri iyon yoğunluğunun duşuk olduğu fagosit vakuolleri ile deri ve mukozal epitel yuzeylerinde gerçekleşmektedir (42).

Birkaç etki mekanizması öne sürülmüş ise de, bunlardan en çok kabul edilenler "Barrel-Stave model" ve "Carpet model" mekanizmalarıdır (Şekil 5).

Barrel stave modele göre; antimikrobiyal peptidler hücre membranına yapışıp, membranın hidrofobik bölgesinde por oluşturarak sitoplazmik materyalin kaybına ve buna bağlı olarak hücrenin ölümüne yol açar (Şekil 5A). Carpet modelde ise; antimikrobiyal peptidler hücre membranının dış yüzeyindeki fosfolipid tabakaya yapışıp, hidrofobik alan vasıtasıyla lipid tabakasının ayrılmasına neden olurlar ve bu yol ile de hücrenin ölümüne neden olurlar (Şekil 5B) (37).



Şekil 5. Defensinlerin Etki Mekanizması. (A) Barrel-Stave model. (B) Carpet model (37).

2.2.4. Direnç mekanizmaları

Patojenlerin direnç geliştirmeleri, antimikrobiyal peptidlerin bakterisidal etkileri için bir tehdit teşkil eder. Bazı bakteriler, antimikrobiyal peptidlerin hücre membranındaki etkilerine karşı, özel savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Fakat bu mekanizmalar, birçok antibiyotiğe karşı kazanılmış hızlı direnç mekanizmaları ile farklılıklar göstermektedir (43). Mikroorganizmalar, bakteriyal LPS veya LTA modifikasyonu, dış membran proteaz sentezi ve defensinlerin ekspresyonlarının baskılanması gibi defensinlerin etkisini yok edecek mekanizmalar geliştirmişlerdir (41). Bakterilerin, antimikrobiyal peptidlere karşı geliştirdikleri bir diğer savunma mekanizması ise, bakterinin negatif hücre membran yükünü azaltması ile pozitif yüklü antimikrobiyel peptidlerin bakteri hücre membranına daha az bağlaması ile tahribat etkisinin azalması şeklinde açıklanabilir (44).

2.2.5. Enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda BD-2

Gram negatif ve pozitif bakteriler, mantarlar ve virüslere karşı etkilidirler. İnvitro olarak BD-2'nin *Pseudomonas aeroginosa* ve *Eshericia coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal aktivite gösterir. Yapılan invitro çalışmalarda *Mycobacterium tuberculosis* ile insan alveolar makrofajlarının enfekte olması halinde BD-2 ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir. Bu da insanlarda pulmoner tüberküloz patogenezinde BD-2'nin rolünün olabileceğini destekleyen bir çalışmadır (37).

β-defensinlerin viral enfeksiyonları baskılayıcı özellikleri vardır. Bu etkilerini farklı yollarla gösterebilmektedirler. Örneğin, viral zarfı parçalayarak, viral glikoprotein ve resptörlerle etkileşerek hücre içine virüsün girişini inhibe etmek suretiyle ve de viral replikasyon için gerekli olan hücre sinyal yollarını etkileyerek antiviral aktivite göstermektedirler (37).

2.2.5.a. Respiratuvar hastalıklar ve BD

Solunum yolu epiteli, insan vücudunda dış ortamla bağlantı kuran en geniş yüzeyi olan ortamdır. Çok sayıda ve farklı tipte patojen ile karşı karşıya kalmaktadır.

Enfeksiyonları önlemede solunum yollarında birçok defans sistemi mevcuttur. Bunlardan biride enflamatuar ve epitelyal hücrelerde BD'lerin üretimidir (37).

Kistik fibrozis, klor kanallarını kodlayan bir gendeki bozulma sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Klor kanallarındaki bu bozukluk alveolar sıvının tuz konsantrasyonunu arttırır. Bu yüksek tuz konsantrasyonu BD-2'nin antibakteriyal etkisini ortadan kaldırır. Bu durum, bu hastalarda akciğerlerindeki tekrarlayan bakteriyal enfeksiyon durumunu açıklamaktadır. Ayrıca idiyopatik pulmoner fibrozis, alveolar proteinozis, akut respiratuar distres sendromu, akciğer transplantasyonu ve panbronşit gibi bazı pulmoner hastalıklarda BD konsantrasyonlarının arttığı bildirilmektedir. Bu akciğer hastalıklarında BD'lerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat enflamatuvar cevabının modülasyonunda rollerinin olabileceği belirtilmiştir. Son zamanlarda, BD-2'nin nazal epitelden de ekspresse edildiği bildirilmiştir (37). Vanhinsbergh ve ark. (45) alerjik rinitli hastaların nazal mukozalarında TLR-2 mRNA düzeylerinin nonallerjik rinitlere göre daha az olduklarını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bunun alerjik hastaların nazal mukozalarında BD-2 ekspresyonunun azalması ile sonuçlanacağını öne sürmüşlerdir.

Herr ve ark. (46) yaptığı bir çalışmada akut pnömonili hastalarda sigara içmenin farengial yıkantı ve balgamda azalmış BD-2 düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Hatta, invitro olarak hava yolu epitellerinin sigara dumanına maruz kalması sonucu, bakteri tarafından BD-2 ekspresyonu inhibe olmuştur. Bu bulgulara göre sigara içme, sigara dumanına maruziyet, epitelyal antibakteriyal defensini suprese eder ve enfeksiyona meyili arttırdığı söylenebilir. Bu mekanizma, pnömoni, KOAH ve kanser patogenezinde önemlidir.

2.2.5.b. İntestinal hastalıklar ve BD

Crohn hastalığında BD-2 indüksiyonunda bozulma vardır. Bu da genetik bir defekt sonucu olmaktadır. Aksine aktif ülseratif kolitli hastalarda BD-2'nin ekspresyonu artmaktadır. Hatta bu artış normalin 1000 katına kadar olmaktadır (37).

2.2.5.c. Dermatolojik hastalıklar ve BD

Özellikle atopik dermatit ve psöriyaziste BD ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Psöriyatik hastalarda atopik dermatitli hastalara göre BD-2 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir (37).

2.2.5.d. Periodontal hastalıklar ve BD

Farklı periodontal hastalıklarda farklı antimikrobiyal peptidlerin varlığı da söz konusu olabilir. Nitekim, Vardar-Şengül ve ark. (47) farklı periodontal hastalığa sahip bireylerin dişeti dokularında BD-1 ve BD-2'nin varlığını inceledikleri araştırmalarında, BD-1 ekspresyonunun kronik periodontitis hastalarında, BD-2 ekspresyonunun ise agresif periodontitis hastalarında yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

2.2.5.e. Diğer hastalıklar ve BD

Kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (37).

Yara iyileşmesinde de önemli role sahip olan BD-2 yara bölgesinde endotelyal hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve tüp formasyonunu stimüle eder. Bu da yara iyileşmesini hızlandırır. Defensinler, endotelde bulunan lipoproteinlerin yıkılmasını sağlamaktadır (37).

2.2.6. BD'lerin tedavideki yeri

β-defensinler birçok enfeksiyöz ajanı öldürdüğünden ve immuniteyi düzenleyici etkilerinden dolayı tedavide kullanılmalarına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu proteinlerin sentezini stimüle eden moleküllerin topikal veya sistemik yolla verilmesi, güvenilir ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca gen tedavi yöntemleride bu konuda uygulanmıştır (37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Mart 2009-Ağustos 2010 döneminde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatarak takip edilen, RT-PCR ve/veya ELISA yöntemiyle çalışılmış örnekler sonucu KKKA tanısı almış 60 hasta alındı. Hastalar, Swanepoel kriterleri (20) ile Ergönül ve ark. önerdiği modifiye kriterlere (34) göre ve ayrıca klinik olarak kötü prognoz kriterleri (29, 36) göz önünde bulundurularak hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.2. Hasta Verileri

Hastalara ait epidemiyolojik, demografik, klinik, laboratuvar bilgileri hastanın dosyasından hastaneye yatışındaki ve daha sonraki takiplerindeki kayıtlardan alınarak önceden hazırlanan formlara (Ek 1) kaydedildi.

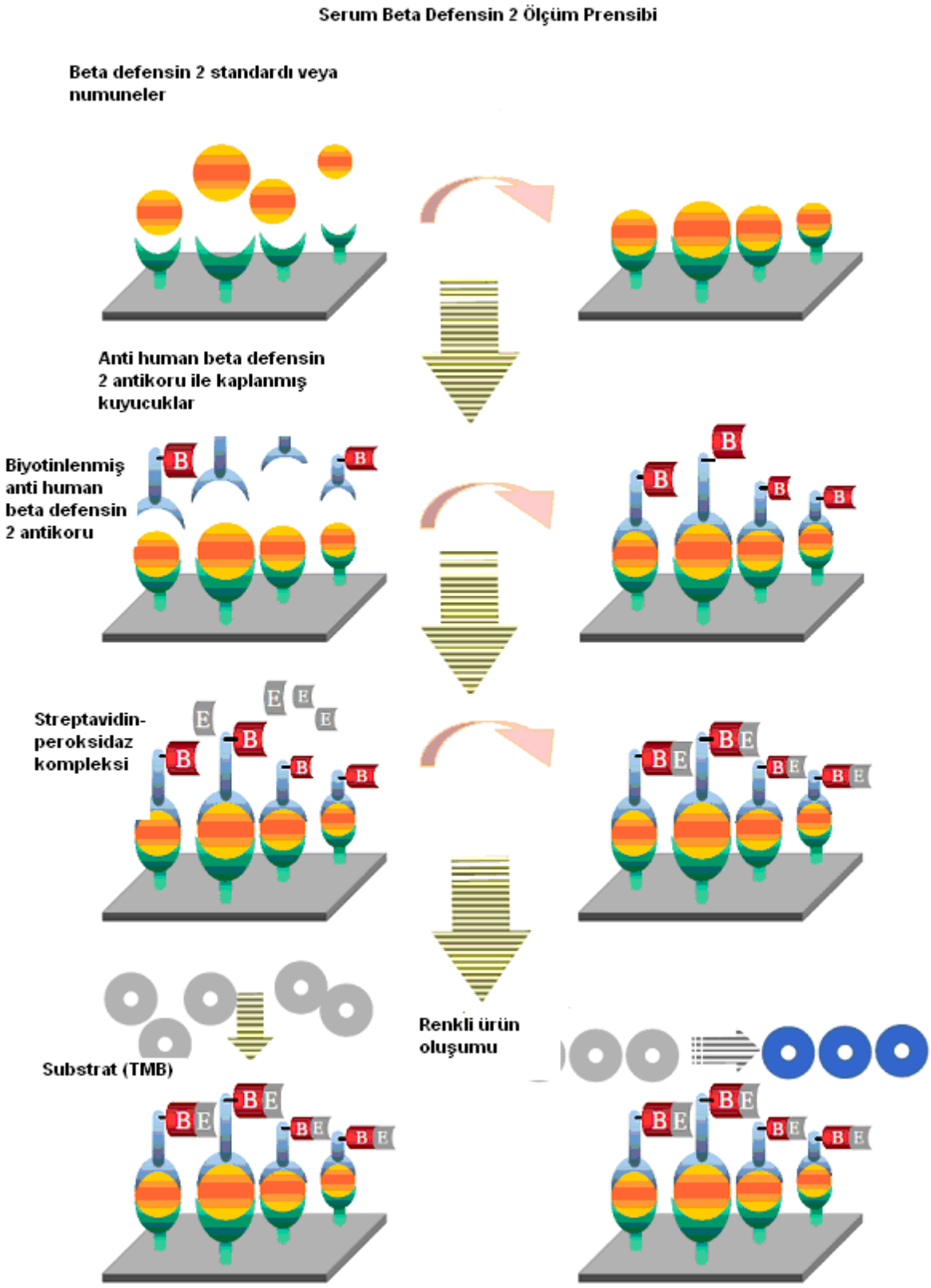
3.3. Çalışmanın Yöntemi

Hastaların kanları gönüllülük esasına göre alındı ve gönüllü bilgilendirme formu okunarak hasta ya da yakını tarafından onam formu imzalatıldı (Ek 2). Hastanın hastaneye yatışından hemen sonra uygun bir periferik venden 5 ml kan alındı, 30 dakika bekletildikten sonra 2000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek serum örneği ayrıştırıldı. İki ayrı ependorf tüpünden birine 1 ml, diğerine 2 ml serum örneği konuldu. Tüm hastaların serum örnekleri referans laboratuvar olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvarı'na uygun taşıma usullerince Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla test edilmek üzere gönderildi. Çalışmaya alınan hastalar bu referans laboratuvarca yapılan testler neticesinde spesifik IgM antikoru pozitif olan ya da PCR ile serumlarında KKKAV varlığı doğrulanmış hastalardı. Çalışmaya kontrol grubu olarak toplam 25 sağlıklı gönüllü katıldı. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin serumları (1 ml'lik tüplerdeki) çalışma yapılıncaya kadar -70 °C'de saklandı. Serumlar çalışma günü +5 °C'de buzdolabında eritilerek çalışmaya alındı.

3.4. BD-2 Düzeyinin Ölçümü

Serum BD-2'nin serum düzeyleri ticari olarak hazırlanmış Phoenix marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., CA, Lot. No: 602700).

Kuyucuklar rekombinant olarak elde edilmiş anti-human BD-2 ile kaplanmıştır. Standart veya numune, kuyucuğa pipetlendiği zaman bu örnekler içindeki BD-2 molekülleri sabit fazdaki anti-human BD-2 antikorlarına bağlanacaktır. BD-2'ye karşı geliştirilmiş başka bir antikor olan biyotinle işaretlenmiş konjugat eklenerek bu moleküle de BD-2'nin bağlanması sağlanır ve sandviç yapısı oluşur. Yıkama işleminin ardından streptavidinle işaretli peroksidaz enzimi ortama ilave edilir. Bu enzim biyotinle işaretli konjugatlara bağlanır. Ortama peroksidazın substratı olan 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB)'nin eklenmesiyle oluşan reaksiyon sonucunda mavi renkli bir ürün meydana gelir. Örnek içindeki BD-2 konsantrasyonu mavi rengin şiddeti ile doğru orantılıdır. Son basamakta kuyucuklara eklenen "stop çözeltisi" ortamın pH'sını peroksidazın katalizlediği reaksiyonu durdurur, aynı zamanda kuyucuk içindeki çözeltinin rengini de maviden sarıya dönüştürür. Oluşan bu rengin yoğunluğu 450 nm dalga boyunda ölçülür (Şekil 6). Seri dilüsyonlarla elde edilen standartların aynı işlem sonucu elde edilen absorbanslarına karşı gelen konsantrasyonların kullanıldığı standart eğri çizilir ve bu eğri vasıtası ile numune içindeki BD-2 konsantrasyonları bulunur.



Şekil 6. BD-2 Ölçümü İçin Kullanılan ELISA Testinin Prensibi

Hastaların serum BD-2 düzeyleri;

- Yaşa göre
- Cinsiyete göre
- Ölen ve yaşayan hastalar arasında
- Semptomların başlangıcından kan 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
- Hafif-orta seyreden hastalarla kontrol grubu arasında
- Ağır seyreden hastalarla kontrol grubu arasında
- Ölen ve yaşayan hastalarla kontrol grubu arasında
- Laboratuar olarak;
  - ALT, AST, CK, LDH seviyeleri arasında
  - PT, aPTT, INR düzeyleri arasında
  - Beyaz küre (WBC) ve trombosit (PLT) miktarları arasında
- Klinik olarak
  - Kanama varlığı ile
  - Şuur değişikliği olmasıyla
  - Pozitif akciğer muayene bulgularının varlığı ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Standart veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin analizinde SPSS 20.0 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile analiz edildi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş

ortalaması bağımsız gruplarda t testi ile, hasta ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı ise ki-kare testi ile analiz edildi. Başvuru süresine göre ortalama BD-2 düzeyleri bağımsız gruplarda t testi ile analiz edildi. Hafif-orta hasta grubu, ağır hasta grubu ve kontrol grubu BD-2 düzeyleri Kruskal-Wallis testi ile, ikili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney testi ile analiz edildi. Yaşayan ve ölen hastaların BD-2 düzeyleri ile ölen hasta ve kontrol grubu BD-2 düzeyleri Mann-Whitney testi ile analiz edildi. Kanama, şuur değişikliği ve akciğer bulguları ile BD-2 düzeyleri Mann-Whitney testi ile analiz edildi. BD-2 ile ALT, AST, CK, LDH, PT, aPTT, INR, WBC, PLT değişkenleri arasında Spearman korelasyon analiz testleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda H1 hipotezi kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Çalışma toplam 60 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastaların 34 (% 57)'ü erkek, 26 (% 43)'sı kadındı. Sağlıklı kontrol grubu 25 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubununda 14 (% 56) erkek, 11 (% 44) kadın yer alıyordu (Tablo 3). Hastaların yaş ortalaması 50.48 ± 16.85, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50.88 ± 14.85 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ($p > 0.05$). Ağırlık kriterlerine göre hastaların 18'i (% 30) ağır, 42'si (% 70) hafif-orta gruba dahildi. Çalışmaya alınan toplam 60 hastanın 6 tanesi (% 10) öldü. Hastalardan birinde ölüm sebebi atrial fibrilasyon idi. Bir diğer hastada ise ani şuur kaybı ve hemen ardından kardiyo-pulmoner arrest gelişti ve ölüm nedeni intrakraniyal kanama olabileceği düşünüldü. Elli dört (% 90) hasta şifa ile taburcu edildi.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Grup	Cinsiyet		Yaş Ortalama (Sınır değerler)
Hasta	Kadın	26	48.50 ± 16.81 (18-83)
n: 60	Erkek	34	52.00 ± 16.97 (18-82)
Kontrol	Kadın	11	48.09 ± 15.83 (23-74)
n: 25	Erkek	14	53.07 ± 14.24 (25-78)

Hastaların 45 tanesinde (% 75) kene temas öyküsü mevcuttu. Diğer 15 hastanın (% 25) kene teması yoktu. Temas hikayesi bilinen hastalarda ortalama kuluçka süresi 3.7 ± 1.5 gün (1-10 gün) idi. 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 (% 48)'u çiftçilikle uğraşırken, 18 (% 30)'i ev hanımı (bunlardan 11 (% 18)'i aynı zamanda çiftçilik ve 7 (% 12)'si de hayvancılıkla uğraşıyor), 7 (% 12)'si hayvan bakıcısı, 1 (% 2)'i öğrenci, 5 (% 8)'i de diğer meslek gruplarındandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri

		n	**%**	
Kene öyküsü	var	45	75	
	yok	15	25	
Meslek				
Çiftçi		29	48	
Ev hanımı- çiftçi		11	18	
Ev hanımı - hayvancılık		7	12	
Hayvan bakıcısı		7	12	
Öğrenci		1	1.6	
Diğer		5	8.3	
Ortalama inkübasyon süresi		3.7 ± 1.5 gün		(1-10)

4.2. Semptomlar

Hastalarda en sık semptomlar; ateş (% 97), halsizlik (% 95) ve iştahsızlık (% 80) idi. Toplam 13 hastada (% 22) yatışlarında ya da daha sonraki takiplerinde kanama görüldü ve en sık diş eti (% 8) ve burun kanaması (% 8) gözlendi. Bir hastada (% 2) yatışında melana şikayeti mevcuttu. Hastaların semptomları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. KKKA Tanısı ile 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 saptanan fizik muyene bulguları; fasiyal hiperemi (% 62), orofarenks mukozasında hiperemi (% 55) ve konjunktival hiperemi (% 38) idi. Hastaların takipleri esnasında 6 hastada şiddetli kanama (% 10) gelişti. Bu hastalardan 4'ü öldü, ikisi şifa ile taburcu edildi. Bir hastada rektus kası içine kanama (% 2), bir hastada da hemartroz (% 2) görüldü. Radyolojik olarak hastalardan birinde panbronşiolit (% 2) ve ölen hastalardan ikisinde yaygın pnömonik infiltrasyon (% 3) vardı. Üç hastada (% 5) bradikardi görüldü ve bu üç hasta da şifa ile taburcu edildi. Bir hastada (% 2) atrial fibrilasyon gelişti ve bu hasta kaybedildi. Hastalara ait fizik muyene bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. KKKA Olgularının 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
Lenfadenopati	9	15
Makülopapuler 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, whezing **Bradikardi, aritmi

4.4. Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları, hastaneye yatışlarında, BD-2 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, aPTT ve INR değerleri çalışmada kullanıldı. Hastalara ait laboratuvar bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Fatal ve Nonfatal Seyreden Hastalara Ait Çeşitli Laboratuvar Bulguları

	Ölen Grup n=6 Ortalama ± standart sapma	**Sağ Kalan Grup n=54 Ortalama ± standart sapma**
WBC	4640 ± 2880 (2700-9900)	2278 ± 1003 (770-6300)
PLT	26500 ± 23450 (13000-73000)	68130 ± 34861 (1200-151000)
AST	802 ± 1112 (57-3000)	217 ± 345 (27-2413)
ALT	253 ± 319 (27-870)	105 ± 118 (16-605)
CPK	912 ± 550 (229-1853)	634 ± 659 (34-2408)
LDH	2187 ± 2340 (384-6496)	582 ± 467 (199-3186)
PT	17.3 ± 2.08 (15-19.6)	14.4 ± 1.81 (11-19.4)
aPTT	44.7 ± 5.6 (38.6-52.2)	34.6 ± 5 (21.9-50.7)
INR	1.58 ± 0.27 (1.22-1.9)	1.14 ± 1.18 (0.86-1.68)

4.5. Serum BD-2 Seviyeleri

Kırım-Kongo kanamalı ateşi tanısı almış toplam 60 hastanın kanlarından elde edilen serum örneklerinde BD-2 seviyeleri çalışıldı.

4.5.1. Yaş, Cinsiyet, Sonuç, Seyir ve Semptomların Başlamasından Çalışma Kanı Alınmasına Kadar Geçen Süreye Göre Serum BD-2 Düzeylerinin Hastalar Arasındaki Karşılaştırılması (Tablo 8)

Hastaların yaşları ile BD-2 değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.761). Kadınların BD-2 düzeyleri ile erkeklerin BD-2 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (p=0.347). BD-2 düzeyleri, ölen hastalarda yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak sınır düzeyde anlamlı düşük bulundu (p=0.055). Semptomların başladığı güne göre BD-2 düzeyleri; 1-3 günlük grup ile 4-7 günlük grupta istatistiksel olarak benzerdi (p=0.667). Ağır hastalar ile hafif-orta grup hastaların BD-2 düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır hastalarda BD-2 düzeyi yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.088), (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Cinsiyet, Klinik Seyir ve Çalışma Gününe Göre BD-2 Değerlerinin Karşılaştırılması

		n	BD-2 (pg/ml)	p
Cinsiyet	Kadın	26	4732.95 ± 4543.26	
	Erkek	34	3757.69 ± 3428.04	0.347
Sonuç	Ölen	6	1529.81 ± 1028.14	
	Sağ	54	4474.80 ± 4041.58	0.055
Klinik seyir	Ağır	18	5507.45 ± 4327.06	
	Hafif	42	3611.52 ± 3676.73	0.088
Çalışma	1-3 gün	38	4348.96 ± 4211.35	
kanı günü	4-7-gün	22	3888.98 ± 3509.73	0.667

4.5.2. Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Serum BD-2 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Klinik olarak, hastalardan kanaması olanlarla olamayanlar (p=0.120) ve akciğer dinleme bulgusu mevcut olanlarla olmayanlar (p=0.487) arasında serum BD-2 düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Şuur değişikliği olanlarla olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada BD-2 düzeyleri sınırda istatistiksel anlamlı olarak geldi (p=0.066).

4.5.3. Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Serum BD-2 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hastalarla kontrol grubunun serum BD-2 düzeylerinin karşılaştırılmasında ortalama BD-2 düzeyleri hasta grubunda 4180.30 ± 3944.19 pg/ml, kontrol grubunda ise 964.45 ± 266.07 pg/ml olup hastalarda kontrol grubundan anlamlı oranda yüksekti (p=0.000), (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasındaki BD-2 Değerlerinin Karşılaştırılması

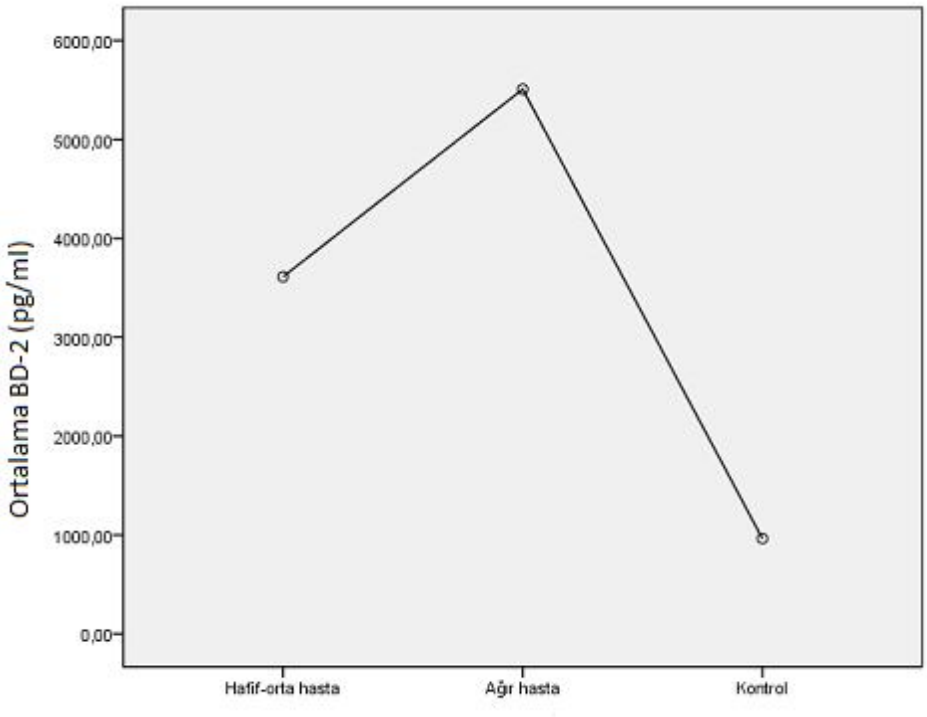
	Hasta n=60	**Konrol Grubu n=25**	**P**
BD-2 (pg/ml)	4180.30 ± 3944.19	964.45 ± 266.07	0.000

Ölen ve sağ kalan hastalara göre serum BD-2 düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; ortalama BD-2 değeri ölen hasta grubunda 1529.81 ± 1028.14 pg/ml, sağ kalan hasta grubunda 4474.80 ± 4041.58 pg/ml idi. Sağ kalan grupta yükseklik olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak sınır düzeyde anlamlı bulundu (p=0.055). Ayrıca ölen hasta grubu ve sağ kalan hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile BD-2 değerleri yönünden ayrı ayrı karşılaştırıldı (Grafik 1). Ortalama BD-2 değeri kontrol grubunda 964.45 ± 266.07 pg/ml ile hem ölen hem de sağ kalan hasta grubundan düşük çıktı. Ancak aradaki fark, sağlıklı kontrol grubu ile ölen hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.682). Bununla beraber sağ kalan hasta grubu ile kontrol grubu BD-2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu (p=0.000). Sonuçlar tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Serum BD-2 Seviyeleri ile Kontrol Grubu BD-2 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta			**Kontrol Grubu**		
	Sağ n:54	**Ölen n:6**	**p**	**n:25**	**p1**	**p2**
BD-2 (pg/ml)	4474.80± 4041.58	1529.81± 1028.14	0.055	964.45± 266.07	0.000	0.682

p: Ölen hastalarla sağ kalan hastalar arasındaki BD-2 p değeri
p1: Sağ kalanlarla kontrol grubu arasındaki p değeri
p2: Ölen hastalarla kontrol grubu arasındaki BD-2 p değeri



Grafik 1. Hafif-orta Grup, Ağır Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Hastalarının Ortalama Serum BD-2 Seviyeleri

Hastalığın seyrine göre, hafif-orta grupta serum BD-2 düzeyi 3611.52 ± 3676.73 pg/ml iken ağır hastalarda serum BD-2 düzeyi ise 5507.45 ± 4327.06 pg/ml olup fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0.088). Kontrol grubunun serum BD-2 değeri ise 964.45 ± 266.07 pg/ml ile bu her iki gruptan anlamlı derecede düşüktü (her iki grup için p=0.000), (Tablo 11).

Tablo 11. Klinik Şiddete Göre Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun BD-2 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hastalığın seyri			**Kontrol grubu**		
	Ağır	Hafif-orta	p		p1	p2
n	18	42		25		
BD-2 (pg/ml)	5507.45± 4327.06	3611.52± 3676.73	0.088	964.45 ± 266.07	0.000	0.000

p: Ağır ve hafif-orta seyreden hasta grubu arasında BD-2 p değeri
p1: Ağır seyreden hastalarla kontrol grubu arasında BD-2 p değeri
p2: Hafif-orta seyreden hastalarla kontrol grubu arasında BD-2 p değeri

4.5.4. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Serum BD-2 Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Hastaların çalışma kanıyla eş zamanlı alınıp çalışılan kandaki bazı laboratuvar testleri (WBC, PLT, AST, ALT, CK, LDH, PT, aPTT, INR)'ne ait sonuçlar ile serum BD-2 düzeyleri arasında ilişkinin olup olmadığı araştırıldı. Her biri için yapılan ayrı ayrı korelasyon analiz sonuçları tablo 12'de gösterilmiştir. BD-2 düzeyi ile WBC arasında negatif, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanırken (p=0.001), AST ve LDH ile ise pozitif, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (AST için p=0.015, LDH için p=0.023). ALT, PLT, CK, PT, aPTT, INR arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 12. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Test Sonuçlarının Serum BD-2 Düzeyleri ile Korelasyonu

Parametre	Ortalama	BD-2	
		R	p
WBC	2514.5 ± 1455.4 (770-9900)	-0.414	0.001
PLT	63966.67 ± 36012.7 (12000-151000)	-0.082	0.531
AST	275.17 ± 492.8 (27-3000)	0.314	0.015
ALT	120.17 ± 152.4 (16-870)	0.247	0.057
CK	662, 12 ± 654 (34-2804)	0.011	0.935
LDH	742.58 ± 946.6 (199-6496)	0.294	0.023
PT	14.688 ± 2 (11-19.6)	-0.138	0.293
aPTT	35.63 ± 6.7 (21.9-52.2)	0.037	0.781
INR	1.1857 ± 0.2 (0.86-1.9)	-0.139	0.290

5. TARTIŞMA

Viral kanamalı ateşlere sebep olan ajanlar, insanlarda sistemik olarak seyreden ve klinik olarak birbirlerine benzerlik gösteren farklı virüs gruplarına mensup infeksiyon ajanlarıdır. Aslında VKA etkenleri arasındaki ortak patojenik özellik, etken virüslerin konakta antiviral cevabı başlatacak hücreleri enfekte ederek bunların fonksiyonlarını bozmak suretiyle konağın immun yanıtını etkisiz hale getirmeleridir. (2, 48). Son yıllarda KKKA'nın patogenezini açıklamaya yönelik çalışmalar artmış olmasına rağmen halen cevap bekleyen birçok soru mevcuttur (49, 50). Önemli oranda ölümcül seyreden bu hastalığın patogenezinin ve mortalite ile arasındaki ilişkinin henüz açıklanamamış olması, etkin bir tedavisi ve aşısının olmayışı cevap bekleyen soruların temelini oluşturmakta ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar, sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası işçileri risk altındadır (1). Bir araştırmada 123 KKKA olgusunda predispozan faktörler incelenmiş, 54 (% 44)'ünde kene ısırığı öyküsü, 45 (% 37)'inde hayvan teması ile kene ısırığı ve 7 (% 6)'sinde hastanede KKKA hastası ile temas öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda KKKA hasta gurubu risk faktörleri açısından incelendiğinde 60 hastanın 45 (% 75)'inde kene teması öyküsü vardı, 15 (% 25)'inde ise kene temas öyküsü yoktu. Temas hikayesi bilinen hastalarda ortalama kuluçka süresi 3.7 gün (1-10 gün) idi. Ayrıca meslek grupları incelendiğinde en sık iki meslek gurubunun 29 (% 48) hasta ile çiftçilik ve 18 (% 30) hasta ile hayvancılık ve çiftçilik ile uğraşan ev hanımları olduğu gözlendi.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığında ilk şikayet genellikle baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme ve titreme ile yükselen ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Hastalarda bulantı ve kusma şikayeti ile birlikte karın ağrısı ve sulu ishal bu belirtilere eşlik edebilir. Hastalarda çeşitli derecelerde duygu-durum değişiklikleri olabilir. Şiddetli kliniği olan hastalarda birkaç gün içinde bilinç bulanıklaşır, hastalar konfüze ve ajite hale gelebilir. Hastaların yüzünde ve gövdesinde kızarma, konjunktival hiperemi oluşabilir (5, 20, 23, 30, 35). Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve büyük ekimozlar gelişebilir. Hastalarda kanama

eğilimi vardır. Hematemez, melana, burun kanaması, hematüri, dişeti kanaması, vaginal kanama ve iç organlara kanama gibi diğer kanama bulguları ortaya çıkar (2, 20, 52).

Yapılan bir çalışmada 35 KKKA hastasının % 80'inde bulantı ve kusma, % 74'ünde ateş ve % 66'sında baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir. Fizik muayene bulguları arasında ise % 51 ile konjunktival hiperemi ve % 46 ile ateşin en sık bulgu olduğu bildirilmiştir (53). Bizim çalışmamızda KKKA hastalarının hastaneye başvurduğu sıradaki semptom ve fizik muayene bulgularına bakıldığında; 60 hastanın 58 (% 97)'inde ateş, 57 (% 95)'sinde halsizlik, 48 (% 80)'inde iştahsızlık, 42 (% 70)'sinde yaygın vücut ağrısı ve 39 (% 65)'unda baş ağrısı en sık semptomlar, 37 (% 62)'sinde fasiyal hiperemi, 33 (% 55)'ünde orofarenkste hiperemi ve 23 (% 39)'ünde konjunktival hiperemi en sık üç fizik muayene bulgusu olduğu görüldü.

Viral kanamalı ateş oluşturan virüslerin iki ayrı yol ile hemostatik mekanizmayı değiştirdiğine inanılmaktadır. Birincisi, endotel hücreleri ve trombositler gibi hemostazla doğrudan ilişkili olan hücrelere direkt etki, ikinci ise immünolojik ve inflamatuvar yol ile dolaylı olarak endotel üzerine etkidir (17). KKKA patogenezinde en önemli basamak endotelin etkilenmesidir ki doğrudan virusun etkisinden ziyade virusa karşı salınan inflamatuvar faktörlerin etkisiyle endotel hasarı oluştuğu anlaşılmıştır (18). Endotel hasarı ise intrensek koagulasyon kaskadını trombosit adezyonu, agregasyonu ve degranülasyonu yoluyla aktive ederek hemostatik yetmezliğe neden olur. Sonuçta DIC ve yaygın kanamalar meydana gelir. Yaygın damar içi pıhtılaşma, KKKA'da koagulasyon faktörlerinin plazmada aşırı tüketimi sonucu görülen bir durumdur (19). Ayrıca hastalıkta plazma pıhtılaşma faktörlerinin sentezi azalır, çünkü bu faktörlerin birçoğunun sentez yeri olan karaciğerin fonksiyonları da viral sitopatik etkiyle bozulmaktadır (19, 54). Çalışma süresince izlediğimiz 60 hastanın takipleri esnasında 6 (%10) hastada DIC'e bağlı şiddetli kanama gelişti ve bunların 4 (% 66)'ü ölüm ile sonuçlandı, 2 (% 33)'si ise şifa ile taburcu edildi.

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi immün cevap ve özellikle antikor sentezi enfeksiyonun sınırlandırılmasında ve iyileşme sürecinde önemlidir (19). VKA'larda uygunsuz immün cevap hastalığın geç döneminde yüksek viremi ve artmış proinflamatuvar sitokin seviyelerine yol açmaktadır. Başka bir deyişle fatal VKA enfeksiyonu genellikle yüksek viremi ve immünosüpresyon ile karakterlidir (17).

Nitekim KKKA'da ağır hastalarda bozulmuş bağışık yanıt söz konusudur (19). Fatal seyreden KKKA vakalarında bozulmuş antikor yanıtının olduğu bildirilmekte olup bu vakalarda, inflamatuar mediatörler muhtemelen önemli rol oynamakta ve bu hastalarda şok ile birlikte fulminan seyir gözlenmektedir (17, 55, 56). Genellikle VKA oluşturan viruslar monosit, makrofaj, dendritik hücre, endotelial hücre, hepatosit ve adrenal korteks hücreleri başta olmak üzere birçok hücreyi enfekte etmektedir (19, 54, 57). KKKAV'ın ana hedefinin mononükleer hücreler, hepatositler ve endotel olduğu bilinmektedir. Viral yayılım sonucu doku ve organlarda başta mononükleer hücreler ve nötrofillerin ağırlıklı olduğu enflamasyona yol açar. Makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive olmasıyla SIRS gelişebilir (18). Hastalıktan ölenlerde şok, intraabdominal kanama, serebral kanama, ciddi anemi, dehidratasyon, miyokard infarktüsü, akciğer ödemi ve plevral effüzyon görülmektedir (5). Ayrıca ölen hastaların karaciğer hücrelerinde çeşitli derecelerde nekroz, yağlanma ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, fagosite edilmiş hücre artıklarını içeren hipertrofik ve hiperplastik Kupffer hücreleri, sinüzoidal dilatasyon ve safra stazı belirlenmiştir. Karaciğerde nekroz fokal veya lobüler olabilir. Nekroz alanlarında kanama, hücre kaybı, eozinofilik değişiklikler ve Councilman cisimciği görülür. Mononükleer hücre infiltrasyonu hepatosellüler hasarın yoğun olduğu alanlarda değil, daha çok hasarın az olduğu alanlarda saptanmıştır. İnfekte ve hasarlı hepatositlerde anlamlı bir inflamatuvar cevabın olmayışı, hasarın virusun direkt sitopatik etkisiyle oluştuğunu göstermektedir (56). Virus hem hayvanlarda hem de insanlarda karaciğerde hepatositler ile Kupffer hücrelerinde gösterilmiştir (58, 59). KKKAV'ın hayvanlardaki deneysel enfeksiyonlarda hepatotropik özellikte olduğu ve seri pasajlardan sonra bu özelliğini kaybettiği gösterilmiştir (58). Karaciğerdeki hasara bağlı olarak serum transaminazlarında ileri derecede yükselmeler görülür (56). Bizim çalışmamızda ölen hastaların ortalama ALT ve AST değerleri sağ kalanlara göre anlamlı oranda yüksekti.

Kırım-Kongo kanamalı ateşinde, diğer tüm VKA'lerde olduğu gibi trombositopeni görülür. Ölümle sonuçlanan olgularda, hastalığın erken döneminden itibaren ciddi trombositopeni vardır (5). KKKA'da kemik iliği tablosu değişken olup yapılan incelemelerde kemik iliğinde hemofagositoz ve hipoplazi gözlenmiştir (16, 19). Ayrıca, endotel hasarının trombosit yıkımını arttırarak trombositopeniye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (4). Çalışmaya aldığımız 60 hastanın tamamında

trombositopeni mevcuttu ve ağır seyreden hasta grubunda erken dönemden itibaren ciddi trombositopeni vardı.

Virus ilişkili hemofagositik sendrom KKKA'da sık görülür. Bu nedenle takipte anemi sıklıkla gelişir. Dilber ve ark. (60) 21 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların yaklaşık % 30'unda hemofagositozla uyumlu bulgular saptamıştır. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada 14 hastanın 7 (% 50)'sinde reaktif hemofagositoz tespit edilmiştir (16). Yine ülkemizde 2007 yılında yapılan bir çalışmada, KKKA tanısı alan 3'ü çocuk toplam 5 hastanın kemik iliği incelemesinde hemofagositoz saptanmıştır (22). Bu çalışmalar, KKKA enfeksiyonu sırasında gözlenen sitopenide hemafagositozun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Endotel hasarı, klinikte döküntüyle kendini gösterebilir (20). KKKA'da makülopapüler döküntülerden, peteşi, purpura, ekimoza varıncaya kadar her türlü döküntü görülebilir (61). Bizim çalışmamızda 8 (% 13) hastada ciltte döküntüler mevcuttu.

Antimikrobiyal peptidler, çoğunlukla, küçük katyonik polipeptidlerdir ve mikroorganizmaların gelişimini inhibe etme kapasitesine göre sınıflandırılırlar. Doğal immunite efektörleri olan antimikrobiyal peptidler birçok bakteri, mantar ve virus türlerini inhibe etme yeteneğindedirler (62).

Defensin, katelisidin ve histadin gibi antimikrobiyal peptidler, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, mayalara, mantarlara ve virüslere karşı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler. Defensin ve katelisidinlerin genel aktivasyon mekanizmaları, katyonik yük içeren peptidin patojenin dış yüzeyine bir elektrostatik bağ ile bağlanması ve sonrasında, sitoplazmik membrana gömülerek, hücre içeriğine nüfuz etmesi şeklinde açıklanır (63).

Mikroorganizmaların inhibe edilmesi, antimikrobiyal peptidlerin yapıları ve katyonik yükleri ile ilişkilidir. Katyonik peptid yükleri, bakteri, virus, mantar ve protozoonların lipid membran yüzeylerindeki anyonik komponentler ile antimikrobiyal peptidlerin birbirine tutunmasını sağlar (44).

Patojenlerin direnç geliştirmeleri, antimikrobiyal peptidlerin bakterisidal etkileri için bir tehdit teşkil eder. Bazı bakteriler, antimikrobiyal peptidlerin hücre membranın-

daki etkilerine karşı, özel savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Fakat bu mekanizmalar, birçok antibiyotiğe karşı kazanılmış hızlı direnç mekanizmalarından farklılıklar göstermektedir (43). Bakterilerin, antimikrobiyal peptidlere karşı geliştirdikleri savunma mekanizması, bakterinin negatif hücre membran yükünü azaltması ile pozitif yüklü antimikrobiyal peptidlerin bakteri hücre membranına daha az bağlaması ile tahribat etkisinin azalması şeklinde açıklanabilir. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi deri patojenleri, antimikrobiyal peptidlere karşı direnç gelişimlerini tamamlamıştır (44).

Antimikrobiyal peptidlerin mikroorganizma inhibisyonu sırasında oluşturduğu por formasyonu üç farklı yolla şekillenir (64). Delme yöntemi ile porun oluşturulmasında, peptidler negatif yükleri sayesinde hedef membrana tutunarak lipid odaklı çift tabakalı hücre membranından suda çözünen (hidrofilik) peptid bölgeleri bir araya gelerek geçerler. Halı modeli por yapısının oluşturulmasında, antimikrobiyal peptidler, bir halı gibi tüm çift tabakalı lipid hücre membranının yüzeyine yayılarak, membran bütünlüğünü bozarlar. Çember modelinde ise, delme modelinde olduğu gibi hücre membranına tutunurlar ancak bu modelde farklı olarak peptidler, tek tabakalı lipid membranı bükerek bir por yapısı meydana getirirler (64, 65).

β-defensinlerin viral enfeksiyonları baskılayıcı özellikleri vardır ve bu etkilerini farklı yollarla gösterebilmektedirler. Örneğin, viral zarfı parçalayarak, viral glikoprotein ve reseptörlerle etkileşerek hücre içine virüsün girişini inhibe etmek suretiyle ve de viral replikasyon için gerekli olan hücre sinyal yollarını etkileyerek antiviral aktivite göstermektedirler (37).

İnsan derisi mikroorganizmalara karşı fiziksel bir bariyer oluşturmasının yanısıra aynı zamanda antimikrobiyal peptidler gibi çeşitli antimikrobiyal ajanları salgılayarak kimyasal bir bariyerde oluşturabilmektedir. Meyer-Hoffert ve ark. (66) bir insan papilloma virüs enfeksiyonu olan *verrucae vulgares* ve *condylomata acuminata* enfeksiyonlarında BD-2 ve BD-3'ün salınımlarını immunohistokimyasal yöntemlerle çalışmışlardır. *Verrucae vulgares*li 20 olgunun doku örneklerinin hepsinde BD-2 ve BD-3'ün pozitif boyandığı, *condylomata acuminata*lı 15 olgunun üçünde BD-2 salınımı, ikisinde de BD-3 salınımının olmadığı, diğerlerinde ise pozitif boyandığı gösterilmiştir. Normal ciltte 2 olgu dışında hem BD-2 hem de BD-3'ün salınımının

olmadığı görülmüş. Bu çalışmanın sonucunda bir viral enfeksiyon olan kutanöz papilloma virüs enfeksiyonlarında BD-2 ve BD-3'ün salınımının arttığı gösterilmiştir (66).

Serum BD-2 düzeyleri HIV enfekte hastalarda yükseldiği tespit edilmiştir. Üstelik genel dolaşım haricinde tükrük BD-2 düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada HIV ile enfekte olan bireylerde tükrük BD-2 düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Buna göre oral immunitenin HIV enfeksiyonundan etkilendiği sonucuna varılmıştır (67).

Defensinler aynı zamanda immun modülatör peptidler olup immun yanıtın oluşmasında önemli rolleri olan moleküllerdir. Bunlar çeşitli inflamatuvar uyarılara yanıt olarak ve çeşitli hastalık durumlarında düzenleyici olarak rol alabilmektedirler. Son yıllarda α-defensinlerin otoimmun hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Vordenbäuman ve ark. (68) sistemik lupus eritematozuslu hastaların serumlarında BD-2 ve insan nötrofil peptit düzeylerinin yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda granulamatoz inflamasyonla karakterize olan *Wegener's granulomatosis* (WG) hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada aynı şekilde serum BD-2 düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmada WG'si olan hastalarda sağlıklı insanlara göre BD-2 düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre araştırmacılar BD-2'nin WG patogenezinde ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde hedef protein olabileceğini bildirmişlerdir (69).

Psöriyaziste hastalığın şiddeti ile serum BD-2 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu tesbit eden araştımacılar BD-2 nin psöriyazisin aktivitesini göstermede objektif bir gösterge olabileceğini savunmuşlardır (70).

Atopik dermatit hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalık olup deri bariyer özelliğinde fonksiyon bozukluğu ve aktive olmuş T lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. T hücreleri tarafından BD salınımında etkili olan bir çok sitokinin üretimi olmaktadır. Bu hastalık grubunun çalışma kapsamına alındığı bir çalışmada atopik dermatiti olan hastalarda kontrol grubuna göre serum BD-2 düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. (71).

Defensinler sadece mikroorganizmalar üzerine değil tümör hücreleri üzerine de sitotoksik etki gösterirler (72). Akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada serum

BD-2 düzeylerinin tümörün erken evresinde dahi sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (73).

Virüsün türüne göre salınan antimikrobiyal peptitlerin türleri değişebilmektedir. Örneğin, birçok viral enfeksiyonda BD-2 önemli düzeylerde salınırken Meyer-Hoffert ve ark. (74) yaptığı çalışmada bir viral enfeksiyon olan *mollusca contagiosum* enfeksiyonunda BD-3'ün önemli düzeylerde artış göstermesine rağmen BD-2'nin hafif derecede yükseldiği gösterilmiştir (74).

Defensinlerin sentezi viral enfeksiyonlara cevap olarak artmaktadır. Örneğin, influenza A virüsü ile enfekte edilen farelerle yapılan bir çalışmada BD-3 ve BD-4'ün hava yollarında sentezlerinin arttığı gösterilmiştir (75). BD-2 solunum sisteminin viral enfeksiyonlarında da koruyucu bir rol oynamaktadır. Dünya üzerinde yaşamı tehdit eden solunum yolu enfeksiyonlarının majör etkenlerinden insan influenza A virüsü enfeksiyonlarında BD-2'nin enfeksiyonu baskı altına aldığı gösterilmiştir. Beş haftalık dişi farelerde yapılan bir çalışmada saflaştırılmış "Recombinant Mouse" (RM) BD-2'nin influenza A virüs enfeksiyonlarına karşı invitro olarak çok güçlü antiviral etki ortaya koyduğu gösterilmiştir. İlave olarak RM BD-2 ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası uygulandığında influenza A virüsüne karşı koruma oranları sırasıyla % 70 ve % 30 olduğu gösterilmiştir. Bu veri göstermiştir ki RM BD-2 influenza A virüs enfeksiyonunu, enfeksiyonun başlamasından sonraki süreci inhibe etmekten ziyade virüsün hücre içine girişini bloke etmek yoluyla önlemektedir (76).

Rhinovirus enfeksiyonlarında da bronşiyal epitel hücrelerinde benzer olarak BD-2 ve BD-3'ün sentezlerinin arttığı belirlenmiştir (77).

Bir başka deneysel çalışmada B lenfositlerinin HIV-1 tat proteinine cevabı araştırılmıştır. Bu protein ile stimüle olan B lenfositlerinde BD-2'nin hem protein ve hemde mRNA düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir (78).

İngilizce medikal literatürlerden ulaşabildiğimiz kadarıyla VKA'larda ve KKKA'da daha önce serum BD-2 düzeyleri ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. İlk kez KKKA ile serum BD-2 düzeyleri arasındaki ilişki tarafımızdan araştırılmış olup, bizim çalışmamızda KKKA hastalarında serum BD-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.000$). BD-2 düzeyleri; ağır hasta grubunda çok yüksek olmakla birlikte, hafif-orta hasta grubunda da yüksek iken ölen hastalarda

yaşayan hastalara göre düşük, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksekti. Bulduğumuz bu sonuç yukarıdaki bütün çalışmalara benzer şekilde KKKAV'ın serum BD-2 salınımını doğrudan ya da dolaylı olarak artırdığını düşündürmekte ve mevcut çalışmaları destekler niteliktedir. Üstelik çalışmamızda 6 hasta izlem sırasında ölmüştü. Bu hastalarda BD-2 serum düzeyleri yaşayan hastalara göre daha düşük bulundu. Fakat bu düşüklük istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi ($p=0.055$). Bu da göstermektedir ki BD-2 düzeylerinin artması KKKA hastalarında sağ kalımı olumlu yönde etkilemektedir. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle bu konuda genelleme yapmak güçtür.

Çalışmamızda ağır hasta grubunda olup sağ kalan hastaların serum AST ve LDH düzeyleri ile serum BD-2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. AST yüksekliği KKKA hastalarında Swanepoel (20) kriterlerine göre ağırlığı gösteren laboratuvar belirteçlerinden biridir. LDH enzimi de, AST gibi karaciğer hücre harabiyetini gösteren bir enzim olduğundan BD-2 ile bu enzimler arasındaki pozitif korelasyon varlığı enfeksiyon ilerledikçe koruyucu mekanizma ile BD-2 düzeyinin artmış olabileceğini göstermektedir.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi diğer bazı viral hastalıklarda olduğu gibi lökopeni ile seyreder. Çalışmamızda hasta grubunda WBC sayısı ile serum BD-2 düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuca göre KKKA hastalarında BD-2 artışının lökopeniye eşlik ettiğini söyleyebiliriz. Ancak literatürde bu bilgiyi destekleyen veri henüz mevcut değildir. Klinik gözlemlerimize dayanarak, bu yönde yapılacak bir çalışmanın literatürdeki önemli bir boşluğu dolduracağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, BD-2'nin KKKA patogenezindeki rolünün, prognostik değerinin ve tedavideki yerinin daha iyi anlaşılması için tüm immunolojik parametreleri, viral yükü ve serum BD-2 değerlerini eş zamanlı ve hastalığın dönemlerine göre değişimini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2004;17(3): 151-155.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. Morb Mortal Wkly Rep 1988;37(Suppl 3): 1-16.
3. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006 Apr; 6(4): 203-14.
4. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occuring in Africa. Human isolations-clinical notes. East Afr Med J 1967;44: 87.
5. Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Antiviral Res. 2004 Dec;64(3): 145-60.
6. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007; 509-20.
7. Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, at al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. Emerg Infect Dis. 2007;13(7): 1097-100.
8. http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2011&bhcp=1
9. Bakır M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, Ankem Dergisi 2004; 18: 90-93.
10. Hewson R, Gmyl A, Gmyl L, Smirnova SE, Karganova G, Jamil B, Hasan R, Chamberlain J, Clegg C. Evidence of segment reassortment in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. J Gen Virol. 2004 Oct;85(Pt 10):3059-70.
11. Barker SC, Murrell A, 2004. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. Parasitology 129 Suppl: S15-36.
12. 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).

13. Vatansever Z. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. Kasım 2008. Ankara. 27-36.

14. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2007 Sep;30(5-6):375-89.

15. Tonbak S, Aktas M, Altay K, Azkur AK, Kalkan A, Bolat Y, Dumanli N, Ozdarendeli A.(2006). Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. J Clin Microbiol. 44 (11): 4120–4124.

16. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 19: 1379-1384.

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

18. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitapları, 2008;1251-1264.

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

20. 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.

21. Elaldı N. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. Kasım 2008. Ankara. 59-67.

22. 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.

23. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Fact Sheet No. 208 www.who.int/inf-fs/fact 208.html.

24. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. www.saglik.kkka.gov.tr (son erişim:11.10.2010).

25. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. Epidemiol Infect. 1994;113(3):551-62.

26. Wolk D, Mitchell S, Patel R. Principles of molecular microbiology testing methods. Infect Dis Clin North Am. 2001;15(4):1157-204.

27. Ozkurt Z. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. Kasım 2008. Ankara. 71-79.

28. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M.The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. Clin Infect Dis 2003; 36: 1613-8.

29. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy, J Infect 2006;52(3):207-15.

30. Elaldi N, Bodur H, Ascioglu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahapoglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: A quasi-experimental study from Turkey. Journal of infection 2009;58: 238-244.

31. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazıt N, Eren SS, Kubar A. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Int J Infect Dis. 2011;15(1):e44-7.

32. 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. Dordrecht: Springer, 2007: 281-294.

33. Burt FJ, Leman PA, Smith JF, Swanepoel R. The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. J Virol Methods. 1998;70(2):129-37.

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. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol 2005: 54 385-89.

36. 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.

37. Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. Clin Immunol. 2010;135:1-11.

38. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. J Clin Invest 1985;76: 1427-35.

39. Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. FEBS Lett 1995;368:331-5.

40. Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. Semin Perinatol 2004;28: 304-311.

41. Dommett R, Zilbauer M, George JT, Bajaj-Elliott M. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. Mol Immunol 2005; 42: 903-912.

42. Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. Cell Microbiol 2005; 7: 1387-1397.

43. Peschel A, Jack R.W, Otto M, Collins L.V, Staubitz P, Nicholson G. *Staphylococcus aureus* resistance to human defensins and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membrane lipids with l-lysine. The Journal of Experimental Medicine 2001; 193, 1067-1076.

44. Izadpanah A., Gallo R.L. Antimicrobial Peptides. Journal of the American Academy of Dermotology 2005;52, 381-390.

45. L.J. Vanhinsbergh, D.G. Powe, N.S. Jones, Reduction of TLR2 gene expression in allergic and nonallergic rhinitis, Ann. Allergy Asthma Immun. 99 (2007) 509–516.

46. C. Herr, C. Beisswenger, C. Hess, K. Kandler, N. Suttorp, T. Welte, J.M. Schroeder, C. Vogelmeier, Suppression of pulmonary innate host defence in smokers, Thorax 64 (2009) 144–149.

47. Vardar-Sengul S, Demirci T, Sen BH, Erkizan V, Kurulgan E, Baylas H. Human beta defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. J Periodontal Res 2007;42: 429-37.

48. Emond RT. Viral haemorrhagic fevers. J Infect 1986;13: 103-106.

49. 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.

50. 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.

51. Anonymous. South Africa 1981 (Avaliable at; May 2007). hhtp://www.angelfire.com/ punk/lymedisease/cchf 81.html.

52. 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

53. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, and Esener H. Characteristics of Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in a Recent Outbreak in Turkey and Impact of Oral Ribavirin Therapy. Clin Infect Dis 2004;39: 284-7.

54. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 1997; 121(8): 839-45.

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

56. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo hemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and accute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2304-7.

57. Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, et al. Pathogenesis of Ebola Hemorrhagic fever in cynomolgus macagues: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. Am J Pathol 2003; 163: 2347-70.

58. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. Antiviral Res. 1993 Dec;22(4):309-25.

59. Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez AJ, Wagoner KD, et al. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. J Virol. 2004;78(19):10370-7.

60. Dilber E, Cakir M, Acar EA, Orhan F, Yaris N, Bahat E, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. Ann Trop Paediatr. 2009;29(1):23-8.

61. Ozkurt Z, Kadanalı A, Erol S, Aksoy O, Parlak M. Dermatologic lesions of Crimean Congo hemorrhagic fever. Poster No 117. The 3rd Euroasia Congress of Infectious Diseases, 1-4 October 2009, Bakü, Azerbaycan

62. Braff M. H., Bardan A., Nizet V., Gallo R.L. 2005. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. Journal of Investigative Dermotology 125, 9-13.

63. Smet K.D., Contreras R. 2005. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. Biotechnology Letters 47, 13337-13347.

64. Brodgen K.A. 2005. Antimicrobial peptides: pore formes or metabolic inhibitors in bacteria. Natura Reviews / Microbiology 3, 239-250.

65. Palffy R., Garglik R., Behuliak M., Kadasi L., Turna J., Celec P. 2009. On the physiology and pathophysiology of antimicrobial peptides. Molecular Medicine, 15 (1-2), 51-59.

66. Meyer-Hoffert U, Schwarz T, Schröder JM, Gläser R. Expression of human beta-defensin-2 and -3 in verrucae vulgares and condylomata acuminata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(9):1050-4.

67. Nittayananta W, Kemapunmanus M, Amornthatree K, Talungchit S, Sriplung H. Oral human β-defensin 2 in HIV-infected subjects with long-term use of antiretroviral therapy. J Oral Pathol Med. 2012 Jun 9

68. Vordenbaumen SR, Fischer-Betz D, Timm O, Sander G Chehab J, Richter E, Bleck M, Schneider. (2010). Elevated levels of human beta-defensin 2 and human neutrophil peptides in systemic lupus erythematosus. Lupus 19: 1648-1653.

69. Vordenbäumen S, Timm D, Bleck E, Richter J, Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Schneider M. Altered serum levels of human neutrophil peptides (HNP) and human beta-defensin 2 (hBD2) in Wegener's granulomatosis. Rheumatol Int. 2011 Sep;31(9):1251-4.

70. Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. PLoS One. 2009;4(3):e4725.

71. Kanda N, Watanabe S. Increased serum human beta-defensin-2 levels in atopic dermatitis: Relationship to IL-22 and oncostatin M. Immunobiology 217 (2012) 436– 445.

72. Lichtenstein A, Ganz T, Selested ME et al: In vitro tumor cell cytolysis mediated by peptide defensins of human and rabbit granulocytes. Blood 68: 1407-1410, 1986.

73. Arimura Y, Ashitani J, Yanagi S, Tokojima M, Abe K, Mukae H, Nakazato M. Elevated serum beta-defensins concentrations in patients with lung cancer. Anticancer Res. 2004 Nov-Dec;24(6):4051-7.

74. Meyer-Hoffert U, Schröder JM, Schwarz T, Gläser R. Increased Expression of human beta-Defensin 3 in Mollusca contagiosa. Clin Exp Dermatol 2010;35:190-192.

75. Chong KT, Thangavel RR, Tang X. Enhanced expression of murine beta-defensins (MBD-1, -2,- 3, and -4) in upper and lower airway mucosa of influenza virus infected mice. Virology. 2008 Oct 10;380(1):136-43.

76. Gong TX, Jiang Y, Wang YL, Yang D, Li WY, Zhang Q, Feng W, Wang BN, Jiang ZH, Li MY. Recombinant mouse beta-defensin 2 inhibits infection by influenza A virus by blocking its entry. Arch Virol 2010;155 (4):491-498.

77. Proud D, Sanders SP, Wiehler S. Human rhinovirus infection induces airway epithelial cell production of human beta-defensin 2 both in vitro and in vivo. J Immunol. 2004 Apr 1;172(7):4637-45.

78. Ju SM, Goh AR, Kwon DJ, Youn GS, Kwon HJ, Bae YS, Choi SY, Park J. Extracellular HIV-1 Tat induces human beta-defensin-2 production via NF-kappaB/AP-1 dependent pathways in human B cells. Mol Cells. 2012 Apr;33(4):335-4.

EKLER

Ek 1.

KKKA HASTA TAKİP FORMU								
HASTA BİLGİLERİ								
ADI		YAŞ		KENE TEMASI	VAR □ YOK□	ADRES BİLGİLERİ		
SOYADI		MESLEK		KULUÇKA SÜRESİ				
DOSYA NO		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				
KONJUNKTİVAL HİPEREMİ	VAR □ YOK□	HMG	VAR □ YOK□	RADYOLOJİK BULGU				
DÖKÜNTÜ	VAR □ YOK□	SMG	VAR □ YOK□	DİĞER BULGULAR				
OROFARENKS MUAYENE BULGULARI								
LABORATUAR BULGULARI								
PLT		ALT		LDH		PT		INR		
WBC		AST		CK		PTT		NO DÜZEYİ		
TEDAVİ								
TROMBOSİT	EVET□ HAYIR□	TAM KAN	EVET□ HAYIR□	PALMAFEREZ	EVET□ HAYIR □			
TDP	EVET□ HAYIR□	ERİTROSİT	EVET□ HAYIR□	İMMUN SERUM	EVET□ HAYIR □			
		RİBAVİRİN	EVET□ HAYIR□	DİĞER				
SONUÇ	ŞİFA		EKSİTUS					

Ek:2

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, trobmbositreplasmanlarına 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 olduğu dönemde gelişebilecek her türlü sorun serviste ilgili asistan tarafından giderilecektir.

- Gönüllü 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 β DEFENSİN - 2 DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Osman AKSOY

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 20.08.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 01.11.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 01.11.2012
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Serpil EROL
Jüri üyesi : Prof. Dr. Zülal ÖZKURT
Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ
Jüri üyesi : Doç. Dr. Abdullah UYANIK

Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

KASIM-2012
ERZURUM