



**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ TANISI ALAN**  
**HASTALARDA SERUM IL-17 VE IL-23 DÜZEYLERİNİN**  
**KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİLERİ**

**Dr. Büşra BAYAR COŞKUN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT/2025**



**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ TANISI ALAN**  
**HASTALARDA SERUM IL-17 VE IL-23 DÜZEYLERİNİN**  
**KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİLERİ**

**Dr. Büşra BAYAR COŞKUN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Umut Safiye ŞAY COŞKUN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT/2025**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tez sürecimde bilgisi ve desteğiyle yanımda olan tez danıőman hocam Prof. Dr. Umut Safiye Şay Coşkun'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan tüm Tıbbi Mikrobiyoloji hocalarıma,

Asistanlık hayatımda birlikte çalıőmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca aldığım her kararda yanımda olan, hiçbir koőulda desteklerini benden esirgemeyen sevgili anne ve babama,

Kendisini tanıdığım günden beri en büyük destekçim olan, uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde de yardımlarını esirgemeyen sevgili eőim Oğuzhan Coşkun'a,

Haberini aldığımız ilk andan itibaren hayatımızı güzelleőtiren, neőe ve motivasyon kaynağımız canım kızım Mavi'ye, çok teşekkür ediyorum.

## ÖZET

**GİRİŞ:** Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA); ateş ve kanama ile seyredabilen mortalitesi yüksek bir viral hastalıktır. Hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İnterlökin (IL) -17 ile IL-23 özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasında rol oynayan sitokinlerdendir. Literatürde IL-17 ve IL-23'ün aynı immünolojik yolak üzerinde işlev gördüğü ve birlikte değerlendirildiklerinde inflamatuvar sürecin daha bütüncül bir şekilde anlaşılacağı bildirilmektedir (1, 2). Bu çalışmada, KKKA hastalarında serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinin karşılaştırmalı olarak analiz edilerek, hastalık patogenezindeki rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya KKKA tanısı ile takip edilen 80 hasta ile kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar, klinik olarak kötü prognoz kriterleri ve Swanepoel ile arkadaşlarının tanımladığı ağırlık skorlamasına göre; hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri, Enzim Bağlı Immunosorbent Yöntemi (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, ELISA) ile ölçülerek elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

**BULGULAR:** Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterildi ( $p < 0,001$ ). IL-17 ve IL-23 düzeyleri, KKKA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Hastalık şiddeti açısından; IL-17 ve IL-23 düzeyleri ağır hasta grubunda hafif-orta hastalara göre daha yüksek seyretti. IL-17 ve IL-23'ün laboratuvar parametreleri ile ilişkileri değerlendirildiğinde, ALT ve AST ile pozitif yönde korelasyon gösterdikleri saptandı.

**SONUÇ:** Bulgularımız IL-17 ve IL-23'ün, KKKA patogenezinde ve prognozun belirlenmesinde önemli bir rol aldıklarını düşündürmektedir. Ancak bu

sitokinlerin KKKK hastalığındaki rollerinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Kırım Kongo kanamalı ateşi, IL-17, IL-23



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral disease with high mortality that can progress with fever and hemorrhage. The pathogenesis of the disease has not yet been fully elucidated. Interleukin (IL)-17 and IL-23 are cytokines that play a role in host defense, especially against bacterial and viral infections. It is reported in the literature that IL-17 and IL-23 function on the same immunological pathway and that when evaluated together, the inflammatory process can be understood more holistically (1, 2). This study aimed to evaluate the role of these cytokines in disease pathogenesis by comparatively analyzing IL-17 and IL-23 levels in CCHF patients.

**MATERIAL and METHOD:** A total of 80 patients followed up with the diagnosis of CCHF and 50 healthy individuals as a control group were included in the study. Patients were divided into two groups as mild-moderate and severe according to clinical poor prognosis criteria and severity scoring defined by Swanepoel et al. Serum IL-17 and IL-23 levels were measured with Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and the obtained data were evaluated with statistical methods.

**RESULTS:** A statistically significant difference was shown between the patient and healthy control groups of serum IL-17 and IL-23 levels ( $p < 0,001$ ). IL-17 and IL-23 levels were found to be higher in CCHF patients than in the healthy control group. In terms of disease severity, it was higher in the severe patient group than in the mild-moderate patients. When the correlation between IL-17 and IL-23 and laboratory parameters were evaluated, it was determined that they showed a positive correlation with ALT and AST.

**CONCLUSION:** Our findings suggest that IL-17 and IL-23 play an important role in the pathogenesis and prognosis of CCHF. However, further studies are needed to elucidate the roles of these cytokines in CCHF disease.

**KEYWORDS:** Crimean Congo hemorrhagic fever, IL-17, IL-23



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER .....	xiii
TABLolar .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü .....	5
2.1.5. Bulaş.....	7
2.1.6. Patogenez .....	8
2.1.7. Klinik .....	9
2.1.8. Laboratuvar Bulguları .....	11
2.1.9. Tanı .....	11
2.1.10. Tedavi.....	14
2.1.11. Prognozu Etkileyen Faktörler .....	14
2.1.12. Korunma ve Kontrol .....	15
2.2. SİTOKİNLER .....	15
2.2.1. İnterlökin-17.....	17
2.2.2. İnterlökin-23.....	18



3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	21
3.2. SERUM ÖRNEKLERİNİN ELDE EDİLMESİ .....	21
3.3. SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI.....	22
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR .....	25
4.2. SEMPTOMLAR .....	25
4.3. NONSPESİFİK LABORATUVAR BULGULARI.....	27
4.4. HASTA ve KONTROL GRUPLARI ARASINDA SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	29
4.5. HAFİF-ORTA ve AĞIR HASTA GRUPLARI ARASINDA SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	29
4.6. HASTALARDA LABORATUVAR BULGULARININ SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI .....	29
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	38
7. KAYNAKLAR .....	39

## KISALTMALAR

KKKA: Kırım Kongo kanamalı ateşi

IL: İnterlökin

ELISA: Enzim Bağlı Immunosorbent Yöntemi

(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

Th0: Naif CD4<sup>+</sup> T hücre

VKA: Viral kanamalı ateş

KKKAV: Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü

HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Gc: Glikoprotein C

Gn: Glikoprotein N

TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa

IFN- $\alpha$ , - $\beta$  ve - $\gamma$ : İnterferon alfa, beta ve gama

NK hücre: Doğal öldürücü hücre

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

TF: Doku faktörü

(Tissue Factor)

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel protrombin zamanı

INR: International normalized ratio

CK: Kreatin kinaz

BGD-4: Biyogüvenlik düzeyi-4

Ig: İmmünglobulin

RT-PCR: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

(Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)

Th : Yardımcı T hücreleri

(T helper)

RA: Romatoid artrit

MS: Multiple skleroz

SLE: Sistemik lupus eritematozus

TGF- $\beta$ : Transforme edici büyüme faktör-beta

(Transforming growth factor- $\beta$ )

IL-17R: Interlökin 17 reseptör

kDa: Kilodalton

$\gamma\delta$  T hücre: Gama delta T hücre

M-CSF: Monosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör

G-CSF: Granülosit koloni stimüle eden faktör

IL-12R  $\beta$ 1: IL-12 reseptör  $\beta$ 1 zinciri

IL-23R: IL-23 reseptörü

$\mu$ L: Mikrolitre

HRP: Horseradish Peroksidaz

HGB: Hemoglobin

WBC: Beyaz küre

(white blood cell)

Ort±STD: Ortalama±Standart sapma

pg/mL: pikogram/mililitre

*K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*

*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

*M. tuberculosis*: *Micobacterium tuberculosis*

HBV: Hepatit B virüsü

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** KKKA'nın dünya genelinde dağılımı

**Şekil 2.** KKKA'nın yıllara göre dağılımı, Türkiye, 2002-2017

**Şekil 3.** KKKA yıllara göre vaka ve ölüm sayıları, Türkiye, 2002-2024

**Şekil 4.** KKKA virüsünün yapısı

**Şekil 5.** KKKA virüsünün replikasyon döngüsü

**Şekil 6.** IL-12, IL-23 ve reseptörleri

**Şekil 7.** Th17/IL-17/IL-23 yolağı

**Şekil 8.** Substrat solüsyonu ile inkübasyon sonrası çalışma plağının görünümü

**Şekil 9.** Stop solüsyon eklendikten sonra çalışma plağının görünümü

## TABLÖLAR

**Tablo 1.** KKKA hastalarına ait semptomlar

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar sonuçları

**Tablo 3.** Hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile ilişkisi



# 1. GİRİŞ

KKKA, *Bunyaviridae* ailesine bağılı *Nairovirus* cinsine ait virüslerin etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. Vektör, başlıca *Hyalomma* cinsi kenelerdir. Virüs, genellikle etkeni taşıyan kenelerin ısırması ile bulaşır. İnfekte hayvanların ya da insanların kan, doku ve vücut sıvılarına korunmasız temas diğere bulaş yollarındandır. KKKA; ateş, kanama ve karaciğere fonksiyon bozukluğu ile seyredabilen mortalitesi yüksek bir viral hastalıktır. Lökopeni, trombositopeni ve karaciğere enzim yüksekliği en sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Ülkemizde ilk kez Tokat ilinde görülen KKKA, özellikle ilkbahar ve yaz aylarında İç Anadolu ile Doğu Karadeniz bölgelerinde daha sık görülmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve günümüzde özgün bir tedavisi yoktur (3, 4).

T helper 17 (Th17) hücreleri, sitokin üretimi yoluyla özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasını düzenleyen bir CD4<sup>+</sup> T hücre alt grubudur. Th17 hücrelerinin en önemli efektör sitokinlerinden biri olan IL-17, nötrofil aktivasyonunu ve inflamatuvar yanıtı artırıcı etkileri ile bilinmektedir. IL-17'nin üretimi ve Th17 hücrelerinin sürdürülmesi büyük ölçüde IL-23 tarafından düzenlenir. IL-23, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve stabilizasyonunu sağlayarak IL-17 üretimini uyarır (1).

Literatürde IL-17 ve IL-23'ün aynı immünolojik yolak üzerinde işlev gördüğü ve birlikte değerlendirildiklerinde inflamatuvar sürecin daha bütüncül bir şekilde anlaşılabilceğı bildirilmektedir (1, 2). Bu nedenle, IL-17 ve IL-23 düzeylerinin birlikte ölçülmesi, KKKA'nın bağışıklık yanıtı üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik değerli bilgiler sunabilir. Bu çalışmada, KKKA hastalarında IL-17 ve IL-23 düzeylerini karşılaştırmalı olarak analiz ederek, bu sitokinlerin hastalık patogeneziindeki rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

#### 2.1.1. Tanım

Viral kanamalı ateş (VKA), birçok virüsün etken olduğu, ateş ve kanama ile seyredabilen akut sistemik tutulumlu bir hastalık tablosudur. Kanamalı ateşe neden olan virüsler; *Filoviridae* (Marburg virüsü, Ebola virüsü), *Bunyaviridae* (Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü, Rift Vadisi ateşi virüsü, Hanta virüsü), *Arenaviridae* (Lassa virüsü, Junin, Machupo, Sabia, Guanarito virüsleri) ve *Flaviviridae* (Sarı humma virüsü, Dengue virüsü, Kyasanur orman hastalığı virüsü, Omsk kanamalı ateşi virüsü, Al Khumra virüsü)' dir (3, 4).

KKKA, *Bunyaviridae* ailesinde yer alan *Nairovirus* cinsine ait virüslerin etken olduğu bir hastalıktır. Vektör, özellikle *Hyalomma* cinsi kenelerdir (5). Virüs, genellikle infekte kenelerin ısırması ile bulaşır. İnfekte insan ve hayvanların kan, doku ve vücut sıvılarına korunmasız temas veya uygun şekilde sterilize edilmemiş tıbbi ekipmanlar yoluyla da bulaş gerçekleşebilir (6). Hastalık Asya, Avrupa, Afrika ve Orta Doğu başta olmak üzere birçok ülkede tanımlanmış olup mortalitesi %3-30'dur (4).

#### 2.1.2. Tarihçe

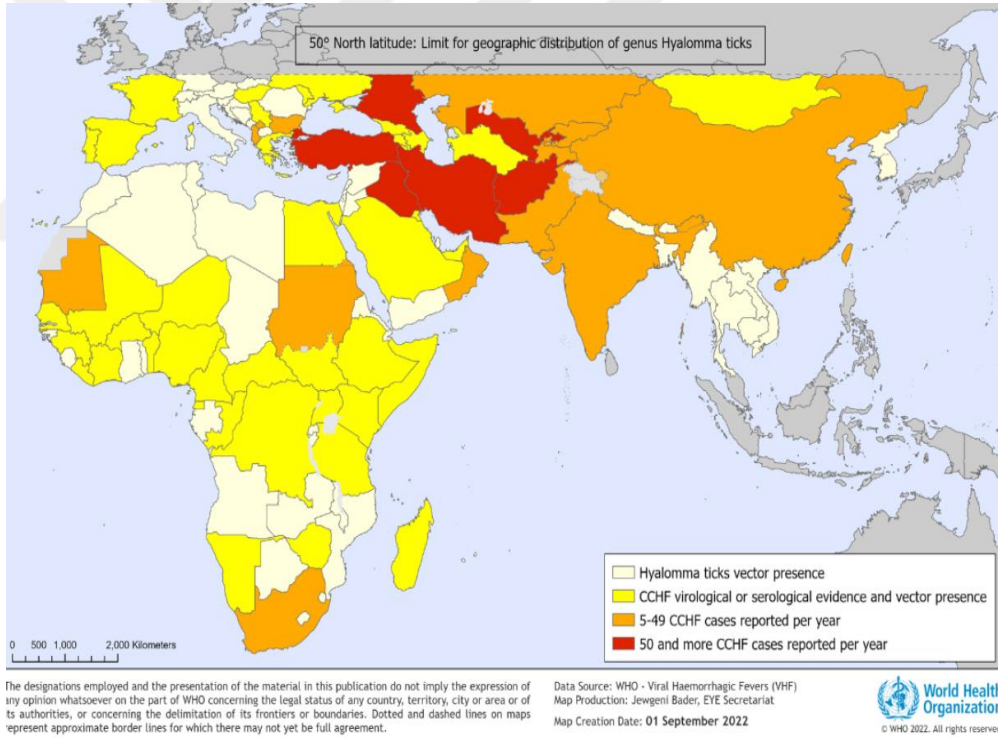
KKKA, ilk olarak 12. yüzyılda Tacikistan'da ateş ve kanamalarla seyreden tipik klinik tablosu ile tanımlanmıştır. Yakın dönemde ise ilk kez İkinci Dünya Savaşı zamanında Batı Kırım'da tarım işlerine yardım eden Sovyet askerlerinde görülmüş ve yaklaşık 200 asker etkilenmiştir. Hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi adı verilmiş ve hastaların kan ile dokularından virüs izole edilmiştir (4, 7).

Kongo virüsü, 1956 yılında Zaire'de (bugünkü Kongo Demokratik Cumhuriyeti) ateşli bir hastanın kanından izole edilmiştir. Kongo virüsü ile Kırım Kanamalı Ateşi virüsünün antijenik benzerliği 1969 yılında gösterilmiş; hastalık KKKA, virüs ise Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKAV) adını almıştır (4, 7).



### 2.1.3. Epidemiyoloji

KKKA, viral kanamalı ateşler arasında dünyada en geniş coğrafik dağılım gösteren hastalıktır. Bin dokuz yüz yetmişlerden önce, olguların büyük kısmı Sovyetler Birliği, Bulgaristan, Kongo ve Uganda'dan bildirilmiştir. Sonrasında ise; Güney Afrika Cumhuriyeti, Tanzanya, Moritanya, Senegal'den raporlar sunulmuş, Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Umman Sultanlığı ve Çin'den olgu bildirimleri yapılmıştır. Türkiye, İran, Arnavutluk, Yugoslavya ve Yunanistan'da 2000 yılından itibaren yeni vakalar raporlanmıştır (8). KKKA'nın dünya genelinde dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

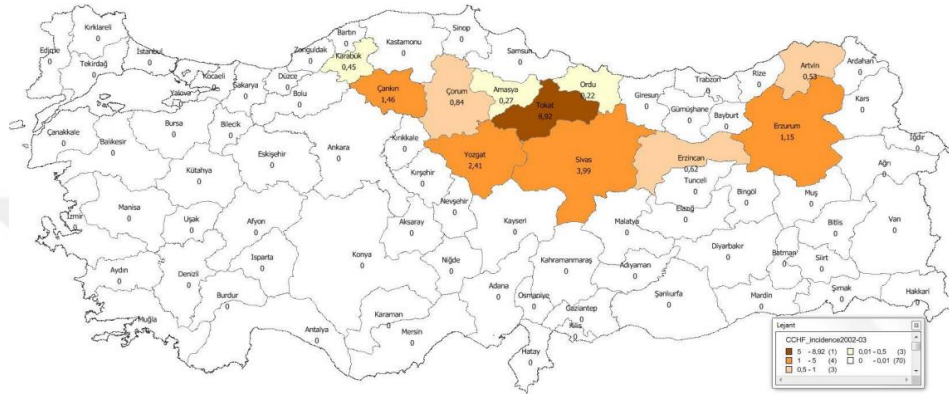


Şekil 1. KKKA'nın dünya genelinde dağılımı (9)

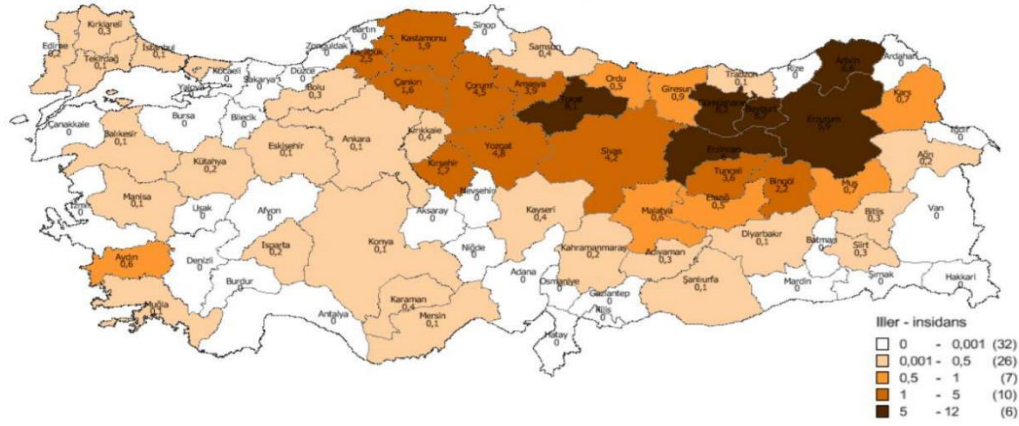
Türkiye, son yıllarda vaka sayısının en fazla görüldüğü ülkelerden birisidir. Ülkemizde ilk olgu 2002 yılında Tokat ilinde görülmüş ve 2003 yılında hastalığın KKKA olduğu tespit edilmiştir (10, 11). Hastalık başta Kelkit Vadisi bölgesinde

bulunan Tokat, Sivas, Çorum, Yozgat, Erzurum ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesinin güney kısımlarını içeren büyük bir alana dağılmıştır. Zamanla Kastamonu, Bartın, Ankara, Çankırı, Bolu, Balıkesir gibi farklı illerde de hastalık görülmüştür (7, 10). Ülkemizde hastalığın yıllara göre dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.

2002-2003

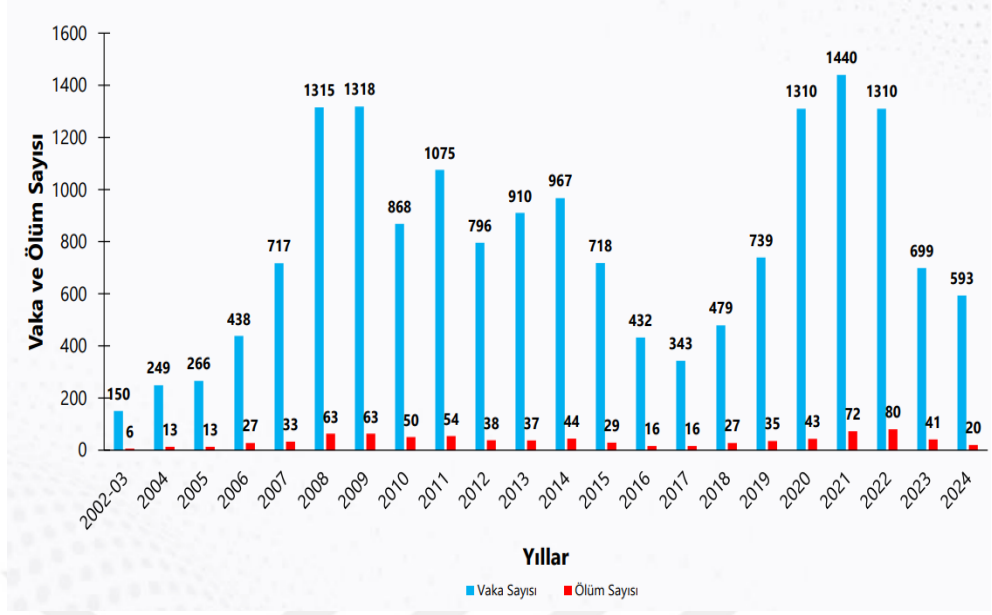


2017



Şekil 2. KKA'nın yıllara göre dağılımı, Türkiye, 2002-2017 (9)

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) verilerine göre, 2002 ve 2024 yılları arasında ülkemizde tanı konulan KKA vaka sayısı 17.132, hayatını kaybeden hasta sayısı 819, mortalite oranı % 4,8' dir (9). Ülkemizde yıllara göre KKA vaka ve ölüm sayıları Şekil 3'te gösterilmiştir.



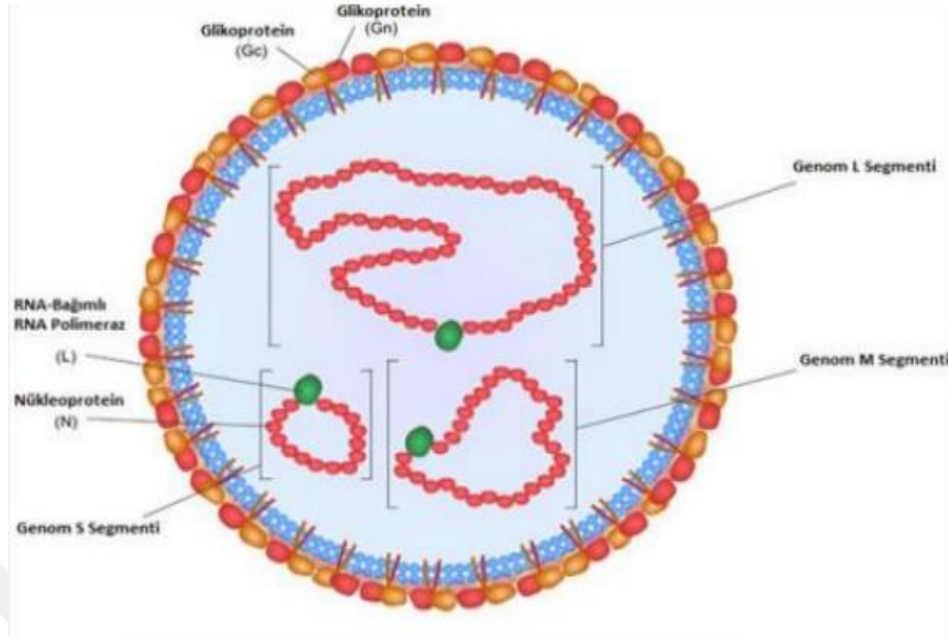
**Şekil 3.** KKKAV yıllara göre vaka ve ölüm sayıları, Türkiye, 2002-2024 (9)

Genel olarak KKKAV, Nisan-Eylül ayları arasında görülmektedir. Bu durum bölgeye göre değişmekle birlikte, iklim özelliklerine bağlı olarak kış aylarında da görülebilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı Haziran ve Temmuz aylarında pik yapmaktadır (12).

Vakaların büyük kısmı kene maruziyeti nedeniyle tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülmektedir. Sağlık çalışanları, kasaplar, askerler ve veterinerler de yüksek risk altındaki meslek gruplarındandır (8).

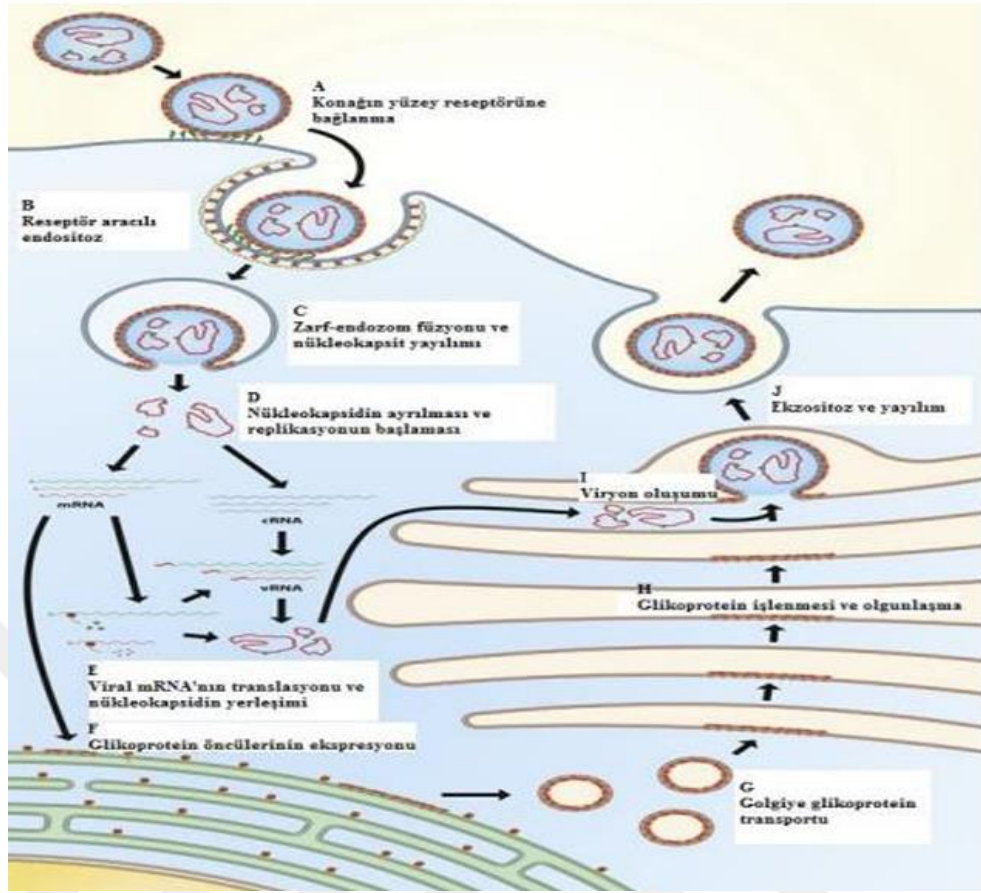
#### 2.1.4. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü

KKKAV, *Bunyaviridae* ailesine ait *Nairovirüs* cinsinde yer alan zarflı, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsüdür (13). Viral genom büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olmak üzere üç segmentten oluşur. Bu segmentler tarafından virüse ait dört yapısal protein kodlanır. L segmenti RNA bağımlı RNA polimerazı (L proteini), M segmenti zarfta bulunan N ve C glikoproteinlerini (Gn ve Gc), S segmenti ise nükleokapsid proteinini (N proteini) kodlar (14). KKKAV virüsünün yapısı Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. KKKA virüsünün yapısı (15)

Zarflı virüslerde replikasyon, zarf glikoproteinlerinin konak hücrelerdeki reseptörlere bağlanmasıyla başlar. KKKA virüsündeki Gc glikoproteini, hedef hücrelerde bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne (LDLR) bağlanır. Virüs klatrin bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girer. Endozom içindeki ortamın asitleşmesi sonucu zarf ile endozom membranının füzyonu gerçekleşir ve sonrasında nükleokapsid sitoplazmaya serbestlenir. Viral RNA polimeraz, konak hücreye ait mRNA'yı kullanarak viral mRNA'yı oluşturur. Transkripsiyonun ardından replikasyonda kullanılmak üzere mRNA'dan cRNA sentezlenir. cRNA'lar kalıp olarak kullanılarak viral RNA oluşturulur. Ayrıca mRNA'ların translasyonu ile viral proteinler oluşur. Glikoproteinlerin işlenmesi, olgunlaşması ve viral toparlanma gerçekleştikten sonra virion, konak hücre zarından tomurcuklanarak hücreyi terk eder (16, 17). Şekil 5'te KKKA virüsünün replikasyon döngüsü gösterilmiştir.



Şekil 5. KKKA virüsünün replikasyon döngüsü (18)

Virüs, dış ortam şartlarına dayanıklı değildir. Düşük pH, ultraviyole ışınları, deterjanlar ve dezenfektanlardan etkilenir. Ayrıca 75°C' de beş dakikada, 56°C' de 30 dakikada inaktive olur (15).

Filogenetik çalışmalar ile virüsün farklı coğrafyalarda görülen sekiz genotipi tanımlanmıştır. Türkiye'de izole edilen suşların Kosova ve Rusya suşları ile benzer filogenetik yapıda olduğu gösterilmiştir (19).

### 2.1.5. Bulaş

İnsanlara bulaş genellikle infekte kenelerin ısırması ile gerçekleşir (20). Başlıca vektör *Hyalomma* cinsi keneler, özellikle *Hyalomma marginatum marginatum*' dur (21). Kenelerin el ile ezilmesi, infekte hayvan veya insanlara ait doku

ve vücut sıvılarına temas sonucu da bulaş olabilmektedir (6, 20). Ayrıca cinsel yolla bulaş ve anneden bebeğe geçiş görülebilir (22, 23). Nozokomiyal bulaş gerçekleşebilir. İğne batmaları, cerrahi girişim sırasındaki yaralanmalar, infekte kan, solunum, sindirim ve diğer vücut sıvıları ile temas, uygun şekilde sterilize edilmemiş tıbbi ekipmanlar hastane içi bulaşta rol alırlar (24).

KKKA virüsünü taşıyan kenelerin yaşam siklusları; yumurta, larva, nimf ve erişkin dönemden oluşmaktadır. Dişiler tarafından toprağa bırakılan yumurtadan; larva ve nimf gelişir. Bunlarda başlıca tavşan, kirpi, fare, sincap, kuşlar gibi kan emecekleri konaklara yapışırlar. Bu konaklarda erişkin formlarına dönerler. Erişkin form koyun, keçi, sığır, kedi, köpek ve insan gibi memelilere yapışarak kan emer. Nimf fazındaki kene konaktan kan emerken virüsü alır, tüm gelişme evrelerinde muhafaza eder, erişkin formda iken kan emdiği insan ve hayvanlara virüsü bulaştırır (20, 25).

Virüs kenelerde ömür boyu hatta nesiller boyu kalabilir. Hayvanlar ise virüsü 7-10 gün kadar barındırırlar. Erişkin kenelerin ısırması sadece insanlarda hastalığa neden olur. Hayvanların serumlarında antikorlar gösterilse de virüs, hayvanlarda hastalık oluşturmaz (20).

### **2.1.6. Patogenez**

VKA' larda hastalığın iyileşmesinde immün yanıt önemli rol oynamaktadır. VKA etkenlerinin ortak patojenik özelliği, antiviral yanıtı başlatan hücrelere saldırarak konağın immün yanıtını devre dışı bırakmalarıdır (26). KKKA patogenezinde, viral replikasyon ile immün sistem ve vasküler dokuda hasar meydana gelmesinin önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen hastalığın patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır (27).

KKKAV'nin esas hedefi endotel hücreleri ve hepatositlerdir (28). Endotel hasarı patogeneze katkıda bulunan ana unsurlardan biri olarak değerlendirilmektedir. Endotel disfonksiyonuna neden olan viral veya konağa ait faktörler ile virüsün endotel hücrelerinde replikasyonu sonucu bu hasar gerçekleşir. Endotel hasarı, trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu aktive eder; böylece koagülasyon sistemini uyularak hemostatik yetmezliğe katkı sağlar (4).



KKKA' da, viral sitopatik etkinin karaciğer hasarına katkısı bulunmaktadır. Karaciğer hasarı, nekrotik odaklardan masif nekroza kadar değişebilir. Yapılan histopatolojik incelemelerde; karaciğerde nekroz alanları, yağlanma, kupffer hücre hiperplazisi, portal infiltrasyon, sinüzoidlerde genişleme ile safra stazı gözlenmiştir (5, 28).

KKKA'da, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı sonucu sitokin fırtınası görülebilmektedir. Bu durumda artan IL-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler, multipl organ yetmezliği ve şok gibi ağır tablolara zemin hazırlayarak hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Sitokin fırtınası sonucunda, virüsün konak hücreden temizlenmesinde yetersizlik ve reaktif hemofagositoz da gerçekleşir. Hastalık seyrinde görülen hemofagositozun da sitopenide rolü olduğu düşünülmektedir (29, 30).

Trombositopeni, KKKA' da görülen önemli bir bulgudur. Özellikle mortal seyirli olgularda hastalığın erken dönemlerinden itibaren ağır trombositopeni görülebilir. Hastalık sırasında görülen trombositopenide başlıca hemofagositozun rolü olabileceği düşünülmektedir. Endotel hasarı da trombositopeniye neden olabilmektedir. Ayrıca dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu da trombositopeniye katkı sağlar (30).

Kanda kompleman sisteminin aktive olmasıyla oluşan immün kompleksler, kapiller hasar sonucu renal ve pulmoner yetmezliklere neden olurlar. C5a, endotelden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve doku faktörünün (Tissue Factor, TF) salınmasını uyarır. PAI-1 fibrinolizi baskımlarken TF ise koagülasyon kaskadını başlatır. Neticede, vasküler hasar ve permeabilite artışı sonucu damar içi pıhtılaşma şiddeti artar (31, 32).

### **2.1.7. Klinik**

Enfekte olmuş her beş kişiden birinde hastalık meydana gelmektedir (4). Hastalığın klinik seyri dört evreden oluşur. Bu evreler sırasıyla inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemlerdir.

**İnkübasyon Dönemi:** İnkübasyon süresi, viral yük ve bulaş şekline göre değişkenlik göstermektedir. Bu süre kene tarafından ısırılmayı takiben bir-üç gündür,

ancak dokuz güne kadar uzayabilir. Enfekte kan, vücut sıvısı ve dokularla temas sonrası beş-altı gün iken, en fazla 13 gün olarak bildirilmiştir (25).

**Prehemorajik Dönem:** Ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, baş dönmesi ve miyalji ile karakterizedir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal eşlik edebilir. Yüz, boyun ve göğüste hiperemi, konjonktivit sıklıkla görülür. Bu dönem bir-yedi gün sürmektedir (4).

**Hemorajik Dönem:** Genellikle semptomların başlangıcından itibaren üç-beş gün sonra başlar. Akut gelişen ve genellikle iki-üç gün süren kısa bir dönemdir. Ateş yüksekliği ve kanamanın başlangıcı arasında ilişki bulunmamaktadır. Hemorajik bulgular, peteşiden mukozalarda hematoma kadar geniş bir yelpaze gösterebilir. En sık görülen kanama alanları burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal kanama), genitoüriner sistem (hematüri, menometroraji) ve solunum yollarıdır (hemoptizi). Diş eti kanaması, vajinal kanama ve serebral kanama görülen olgularda bildirilmiştir. Hastalarda hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Şiddetli vakalarda hepatorenal yetmezlik, kardiyovasküler tutulum ve DİK gelişebilmektedir. Kanamaya bağlı hipotansif şok görülebilir. Santral sinir tutulumu olabilir. Bu vakalarda prognoz kötüdür (33).

**Konvalesan Dönem:** Hayatta kalanlarda, hastalığın başlangıcından itibaren yaklaşık 10 gün sonra başlamaktadır. Bu dönemde taşikardi, solunum güçlüğü, polinörit, görme bozuklukları, ağız kuruluğu, saç dökülmesi görülebilir. Klinik seyri hafif ve orta derece olan hastalar yaklaşık 9-10 günde iyileşirken, tam iyileşme süresi genellikle iki-altı haftadır. İyileşen hastalarda relaps görülmez (33, 34).

Mortal seyreden olgularda, ölüm genellikle 5-14. günler arasında görülmektedir. En sık ölüm sebebi çoklu organ yetmezliğidir. Şiddetli anemi, dehidratasyon, şok, myokard infarktüsü, pulmoner ödem ve serebral kanama görülebilmektedir. Postmortem incelemelerde akciğerde alveolar kanama odakları, hyalen membran oluşumu, intertisyel pnömoni, dalakta fokal nekrotik alanlar, kalpte konjesyon ve intertisyel ödem, böbrek glomerüllerinde ise mezengial genişleme saptanmıştır (5, 28).



### 2.1.8. Laboratuvar Bulguları

KKKA hastalarında anemi, lökopeni, trombositopeni görülebilmektedir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTT) ve international normalized ratio (INR) sürelerinde uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojende azalma, albümin ve total proteinde düşüklük görülür. Kas tutulumu nedeniyle kreatin kinaz (CK) yüksekliği görülebilir. Oral alım bozukluğu ve renal tutulumla bağlı proteinüri, hematüri, oligüri, üre ve kreatin yüksekliği gelişebilir. Akciğer tutulumu nedeniyle kan gazı bozuklukları tabloya eşlik edebilir (35).

### 2.1.9. Tanı

KKKA'nın mortal seyredabilen bir hastalık olması, erken tanı konulmasını önemli kılmaktadır. Erken tanı, zamanında müdahale edilmesi ve bulaş gelişmesinin önlenmesi nedeniyle önemlidir (4). Tanıda kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

**Öykü:** Kene ısırığı, infekte insan ile hayvan kanı veya dokularıyla temas, endemik bölgelerde bulunma öyküsü sorgulanmalı, semptom ile bulgular değerlendirilmelidir. Özellikle ateş ve kanaması olan hastalarda KKKA açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastanın mesleği sorgulanmalı ve riskli meslek grupları yönünden değerlendirilmelidir (36).

**Kültür:** Hücre kültürü ile virüs izolasyonu, biyogüvenlik düzeyi-4 (BGD-4) olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Virüsün izolasyonu iki-beş gün içinde gerçekleştirilir, ancak kültürün duyarlılığı düşüktür ve genellikle hastalığın ilk beş günündeki yüksek viremi döneminde faydalıdır (37).

**Serolojik Testler:** KKKA virüsüne karşı gelişen antikorların tespiti, ELISA testleri ile yapılabilir. ELISA, özgül antijen ve antikor birleşmesi sonucu oluşan komplekslere bağlı enzimin aktivitesini araştırmaya dayalı bir immünolojik testtir. Bu durum, reaksiyonun katı bir matriks üzerinde gerçekleşmesi ve yıkama sonucu enzimle işaretlenmemiş reaktiflerin ortamdaki uzaklaştırılması ile sağlanır. Manuel ELISA yöntemlerinde kullanılan katı faz genellikle çukurlarına antijen ya da antikorun

bağlanmış olduğu 96 çukurlu mikropklardır. Antikor araştırılacaksa mikropklaka yüzeylerine antikora spesifik antijen bağlanmalı, antijen aranacaksa mikropklaka yüzeylerine antijene spesifik antikor bağlanmalıdır. İşaretleme amacıyla Horseradish Peroksidaz (HRP), Alkalen fosfataz gibi enzimler kullanılabilir. Kullanılan substratlar kromojenik özellik taşırlar ve enzimleri ile reaksiyona girmeleri sonucu renk değişimi olur. Yıkama işlemi ise fosfatlı tampon solüsyonu (PBS, wash buffer) ile yapılmaktadır. Bu işlem özgül bağlanmaları etkilemezken, özgül olmayan bağlanmaları gidermektedir. ELISA'nın son safhası olan reaksiyonun durdurulması basamağında, stop solüsyon olarak asidik veya bazik çözeltiler kullanılır. Reaksiyon sonunda oluşan renk değişiminin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür (38).

Klinik örneklerden ELISA testleri ile antijen tespiti için, direkt ELISA ya da antijen yakalayan yöntemler kullanılır. Direkt ELISA yönteminde, klinik örnek mikropklak çukurlarına absorbe edilir ve üzerine enzimle işaretli antikor eklenerek inkübe edilir. Substrat eklenmesi sonucu oluşan renk değişikliği spektrofotometrik olarak değerlendirilir. Antijen yakalayan ELISA yöntemleri ise yarışmasız (nonkompetitif, sandviç ELISA ) veya yarışmalı (kompetitif) olabilir. Sandviç ELISA yönteminde, örnekteki antijen, katı faza bağlı antikor tarafından yakalanmakta ve sonradan enzimle işaretli antikorun eklenmesiyle sandviç oluşturmaktadır. Antijen yakalayan kompetitif ELISA yönteminde ise; klinik örnekteki antijenle birlikte eklenen enzimle işaretli antijen, katı fazda bulunan antikora bağlanmak için yarışa girmektedir. Kompetitif yöntemde, reaksiyon sonucu oluşan renk değişikliği, klinik örnekteki reaktif miktarı ile ters orantılıdır. Bu yöntem antikor tayini içinde kullanılabilir (38).

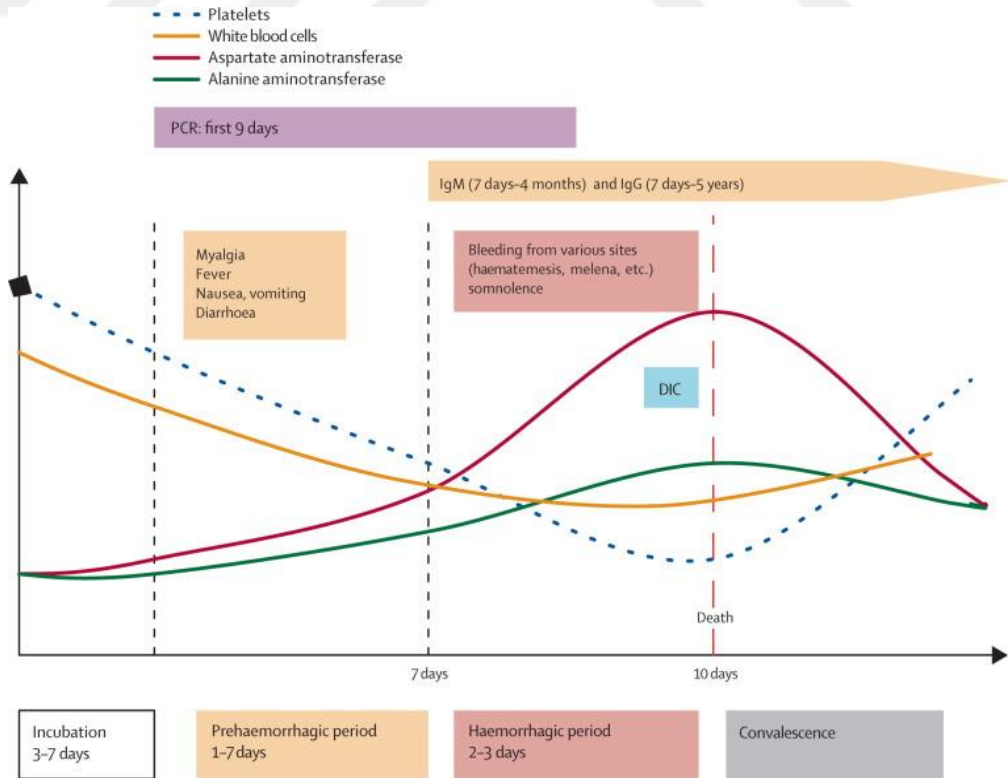
ELISA ile antikor tespiti için kullanılan bir diğer varyasyon indirekt ELISA'dır. Antijen kaplı katı faza, hasta serumu dilüsyonları eklenir ve serumdaki özgül antikorlar antijenle birleşir. Konjugat ve substrat eklendikten sonra oluşan renk değişikliği spektrofotometrik olarak ölçülür (38).

Kırım Kongo kanamalı ateşini serolojik olarak değerlendirdiğimizde; Immünglobulin (Ig) M enfeksiyonunun ilk haftasında saptanmaya başlar, ikinci-üçüncü haftalarda en yüksek düzeylerine ulaşır ve dördüncü ayda negatifleşir. IgG ise hastalığın 7-10. gününde oluşur ve en az beş yıl boyunca saptanabilir (39). Akut

enfeksiyon, ardışık iki serum örneğinde antikor titresindeki dört kat ve üzeri artışla veya tek bir örnekte KKKA virüsüne spesifik IgM antikorlarının saptanması ile gösterilir (40). Mortal seyreden olgularda antikor yanıtı görülemeyebilir (25).

ELISA testleri ile KKKA virüsüne ait antijenler de tespit edilebilmektedir. KKKA tanısında, kültüre göre hızlı sonuç alınan testler olmasına rağmen; ilk haftadan sonra antijen seviyelerinde azalma meydana gelmektedir (41).

**Moleküler Yöntemler:** KKKA virüsünün tanısı için önerilen moleküler test, Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)' dir. Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. RT-PCR ile serum, kan ve doku örneklerinden viral genom saptanabilir (37). Kültürün yapılamadığı durumlarda, antikor yanıtı olmayan fatal seyirli olgularda ve hastalığın erken döneminde tanıda yardımcıdır. Viral yük ile hastalığın mortalitesi arasında korelasyon vardır (42). Şekil 6'da hastalığın klinik ve laboratuvar seyri gösterilmiştir.



Şekil 6. KKKA'nın klinik ve laboratuvar seyri (4)

### 2.1.10. Tedavi

KKKA' da tedavinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Destek tedavisinin düzenlenmesi her hastanın gereksinimine göre yapılmalıdır. Hastalar, hemodinamik yönden takip edilmeli, sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalı, yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Hematolojik parametreler yakından takip edilmeli, gerekli durumlarda trombosit, taze donmuş plazma ve eritrosit replasmanı yapılmalıdır. Ağrı ve ajitasyon varlığında semptomatik tedavi uygulanmalıdır (43).

Hastalığın özgül antiviral tedavisi bulunmama ile birlikte, KKKA dahil olmak üzere VKA sendromlarında kullanılan tek antiviral ajan ribavirindir. Maruziyet sonrası profilaksi için de ribavirin kullanılması önerilmektedir (43, 44).

Favipiravir, influenza tedavisi için onaylanmış, ancak Lassa virüs ve Ebola virüs dahil olmak üzere yüksek düzeyde patojenik virüslere karşı da etki gösteren geniş spektrumlu antiviral ajandır. Ayrıca hayvan deneylerinde KKKA virüsüne karşı etkili olduğu ve etkisinin ribavirinden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle KKKA hastalığının tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (45).

Hastalığı geçiren kişilerden elde edilen serumla yapılan konvelesan plazma tedavisi ve monoklonal antikorlar tedavi için son zamanlarda umut vadeden seçeneklerdir (43).

### 2.1.11. Prognozu Etkileyen Faktörler

KKKA'da prognozu değerlendirmek amacıyla yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalığa ait mortalite kriterleri, ilk kez Swanepoel ve arkadaşları tarafından 1989 yılında belirtilmiştir. Swanepoel ve ark., semptomların başlangıcından sonraki ilk beş gün içerisinde lökosit sayısı  $\geq 10.000/\text{mm}^3$ , trombosit sayısı  $\leq 20.000/\text{mm}^3$ , AST  $\geq 200$  U/L, ALT  $\geq 150$  U/L, aPTT  $\geq 60$  sn ve fibrinojen  $\leq 110$  mg/dL kriterlerinden en az birinin varlığını ağır vaka olarak tanımlamışlardır. Bu bulgulardan en az birinin varlığında mortalite oranı %90 olarak ifade edilmiştir (46). Ergönül ve arkadaşları AST  $\geq 700$  U/L ve ALT  $\geq 900$  U/L düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bakır ve arkadaşları ise mortal seyirli vakalarda INR, AST,

LDH ve CK seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek ateş, birden fazla bölgede kanama odağı, ense sertliği, konfüzyon, somnolans, splenomegali, hematemez, melena, böbrek yetmezliği ve DİK farklı çalışmalarda mortalite ile en sık ilişkilendirilmiş klinik bulgulardır (47, 48).

### **2.1.12. Korunma ve Kontrol**

Hastalıktan korunmanın en önemli yolu kenelerin aktif olduğu aylarda kenelerin fazla olduğu alanlardan uzak durmaktır. Zorunlu durumlarda ise uzun kıyafetler giyerek vücudun açık yerlerini kapatmak, cilt ve kıyafetleri kene varlığı açısından kontrol etmek, hayvansal salgılardan korunmak gibi kişisel korunma önlemleri alınmalıdır. Endemik bölgelerde kene iflahı amacıyla ilaçlamalar yapılmalı ya da kene kovucu benzeri vücut insektisitleri kullanılmalıdır. Kene tutunması durumunda ise kene bütün olarak çıkarılmalıdır. Kimyasal ajanlar, kenenin kusarak daha fazla miktarda virüsü bulaştırmasına neden olacağından, kene çıkarılırken kullanılmamalıdır. KKKA hastalığı için yüksek riskli meslek gruplarında kişisel koruyucu önlemlerin alınması bulaş riskinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. Sağlık çalışanlarının eldiven, önlük, maske, yüz siperliği ve gözlük gibi kişisel koruyucu ekipman kullanmaları da hastalıktan korunmalarında etkilidir. İğne batması veya KKKA hastasına yakın temas gibi yüksek riskli durumlarda ise oral ribavirin profilaksisi önerilmektedir. Eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da, 1970'li yıllarda fare beyninden izole edilen virüsün inaktive edilmesiyle üretilen aşı kullanılmış ve yüksek titrede antikor üretimi saptanmıştır. Günümüzde ise virüse karşı aşı bulunmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir (4, 49).

### **2.2. SİTOKİNLER**

Sitokinler başta aktive edilmiş makrofajlar ve lenfositler olmak üzere; birçok hücreden sentezlenebilen ve başka hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan peptid yapıda moleküllerdir. Hedef hücre yüzeyinde bulunan, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak fonksiyon gösterirler. Antijen sunan hücreler, lenfositler ve diğer hücreler arasındaki iletişimi sağlayan majör mediyatörlerdir. Otokrin (üretimi yapan hücre üzerine etki), parakrin (yakındaki hücreler üzerine etki) ve daha nadir olarak endokrin (uzaktaki hücreler üzerine etki) etkili olabilirler (50, 51).

Geçmişte sitokinelere sadece lenfositler tarafından üretildikleri düşünüldüğü için lenfokin adı verilmiştir. Sonrasında monosit ve makrofajların da bu molekülleri ürettiği tespit edilmiş ve monokin olarak adlandırılmışlardır. Günümüzde ise bu mediatörlerin epitel hücresi, endotel hücresi, fibroblast gibi çeşitli hücreler tarafından da salgılandığı görülmüş ve genel bir ifade olarak sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır (52).

Sitokinler fonksiyonlarına göre üç gruba ayrılırlar:

1) Doğal immün yanıt sitokinleri;

- IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL23, TNF- $\alpha$ , transforme edici büyüme faktör-beta (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), interferon alfa ve beta (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )

2) Edinsel immün yanıt sitokinleri;

- IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, IL-22, TNF- $\beta$ , interferon-gama (IFN- $\gamma$ )

3) Hematopoez sitokinleri;

- IL-3, IL-7, IL-9, Monosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF), Granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) (38).

Sitokinler immün yanıtta merkezi rol üstlenen moleküllerdir. Doğal ve edinsel immünitinin efektör fazında üretilirler. İnflamasyon, immün yanıt hücrelerinin büyümesi, çoğalması ve farklılaşması ile yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan, bağışıklık ile inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. İnfeksiyon hastalıklarında ve doku onarımında biyolojik rolleri vardır. Ayrıca immün yanıtta rol alan hücreler arasındaki ilişki ve hematopoezin kontrolü de sitokinler tarafından sağlanmaktadır (50, 53).

Sitokinler, hafif ya da orta şiddetteki immün yanıtta genellikle lokal etkilidirler. Bu durumda kandaki sitokin düzeyi çoğu kez anlamlı düzeylere ulaşmaz. Sistemik inflamasyon sonucu proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek seviyelere ulaşması ise septik şok gibi patolojik sonuçlara yol açabilmektedir (53).

IFN'lar, TNF, IL-1 ve IL-6 başlıca proinflamatuvar sitokinlerdir. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ , viral replikasyonu inhibe ederken; NK hücrelerini aktive ederler. IFN- $\gamma$  ise hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta birçok fonksiyona sahiptir. TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ , akut inflamasyonda önemli sitokinlerdir. Endotel hücrelerini, adezyon moleküllerini üretmek üzere uyararak ve kemokinleri üreterek enfeksiyon bölgelerine nötrofil ve

makrofajların tutunmasına aracılık ederler. TNF- $\alpha$ , aynı zamanda, ateş oluşumunda ve akut faz protein üretiminde görevlidir. IL-1 ve IL-6'nın etkileri ise, TNF- $\alpha$ 'ya benzemektedir (38, 53).

### 2.2.1. İnterlökin-17

İmmün sistemin inflamatuvar yanıtlarının düzenlenmesinde kritik rol oynayan IL-17, başlıca Th17 hücreleri tarafından salgılanan bir sitokindir. Enfeksiyonlara karşı konak savunmasında ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir yer tutmaktadır (54).

Yardımcı T hücrelerinin (CD4<sup>+</sup> T lenfositler, T helper, Th) Th1 ve Th2 olmak üzere iki gruba ayrıldığı bilinmekteydi. Ancak Park ve Harrington tarafından yapılan çalışmalarla, 2005 yılında Th17 olarak adlandırılan yeni bir hücre grubu tanımlandı (55, 56). Bu hücrelerin bakterilere ve mantarlara karşı immün yanıt oluştururken; romatoid artrit (RA), multiple skleroz (MS), sistemik lupus eritematozus (SLE), psöriazis, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı belirlendi (54).

Dendritik hücrelerden salınan TGF- $\beta$ , IL-6, IL-21 ve IL-23 varlığında Th0 hücrelerinden, Th17 hücreleri farklılaşırlar. Th17 hücrelerinden de IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-26 gibi birçok sitokin salgılanır. IL-17, sitotoksik T hücreler (CD8<sup>+</sup> T lenfositler), NK hücreler, granüositler, makrofajlar gibi farklı hücreler tarafından da salgılanabilir (57, 58).

IL-17 ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F olmak üzere altı üyeden oluşur. Bunlar içerisinde en fazla çalışılan ve görevleri en iyi anlaşılanlar IL-17A ve IL-17F'dir. İnterlökin 17 reseptör (IL-17R) ailesi ise IL-17RA, IL17-RB, IL17-RC, IL17-RD ve IL17-RE reseptörlerinden oluşur (59, 60).

IL-17A, ilk kez 1993 yılında molekül ağırlığı 15 kilodalton (kDa) olan, 155 aminoasitten oluşan bir protein olarak tanımlanmıştır. IL-17 ailesinin diğer beş üyesi IL-17A ile %16-50 oranında aminoasit benzerliği gösterir. IL-17F, %50 ile en yüksek benzerliği gösterirken, IL-17E ise IL-17A ile %16 oranda en az homoloji gösteren üyedir (61).

IL-17A ve IL-17F başlıca Th17, CD8<sup>+</sup> T lenfositler ve gama delta ( $\gamma\delta$ ) T hücreleri tarafından üretilirler. Nötrofil, makrofaj ve NK hücrelerin de IL-17A ve IL-17F üretebildiği gösterilmiştir. Birçok dokuda bulunan IL17-RA ile IL17-RC reseptörlerine bağlanırlar ve benzer biyolojik aktiviteye sahiplerdir. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , G-CSF ve kemokinler gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olurlar. Nötrofil kemotaksisi ve antimikrobiyal peptitlerin üretimini stimüle ederek enfeksiyonlara karşı konak savunmasında rol alırlar. Ayrıca T hücre aktivasyonu ile B hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve antikör üretimine katkı sağlarlar. Aşırı ve düzensiz üretimleri ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları, MS, RA gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol alırlar. IL-17A'nın, IL-17F'e göre daha güçlü etkiye sahip olduğu bilinmektedir (61, 62).

IL-17B, mukozal immünite ile ilişkilendirilmiştir. Spinal kord, ince ve kalın bağırsak, mide, pankreas, prostat, testis ile over mukozasında saptanmıştır. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin salınımını uyararak inflamatuvar yanıtta katkı sağlar (63).

IL-17C, CD4<sup>+</sup> T lenfositlerden, makrofajlardan ve dendritik hücrelerden salgılanır. IL-17A'nın reseptörünün olmadığı dokularda konak savunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (63).

IL-17D, iskelet kası ile beyin, akciğer, kalp, yağ dokusu ve pankreastan salgılanır. IL-6 ve IL-8 salgılanmasını uyarırken, miyeloid hücre proliferasyonunu ve hematopoezi inhibe eder (64).

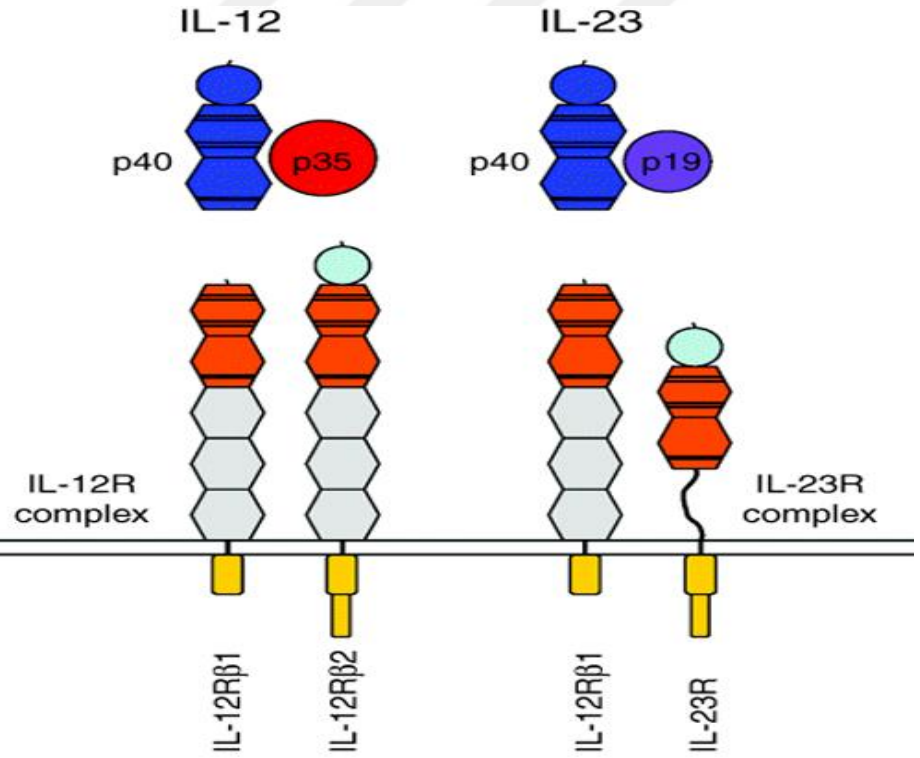
IL-17E ise, Th2 hücreler, mast hücreleri, epitel hücreleri ile atopik kişilerde eozinofil ve bazofillerden salgılanır. Antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinler ile IgE ve IgG1 salınmasını uyarır (62).

### **2.2.2. İnterlökin-23**

IL-23, adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir sitokin olup, Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde kritik rol oynar. Bu özelliğiyle, hem enfeksiyonlara karşı koruyucu hem de otoimmün hastalıkların patogenezinde etkili bir bileşen olarak dikkat çekmektedir (57).



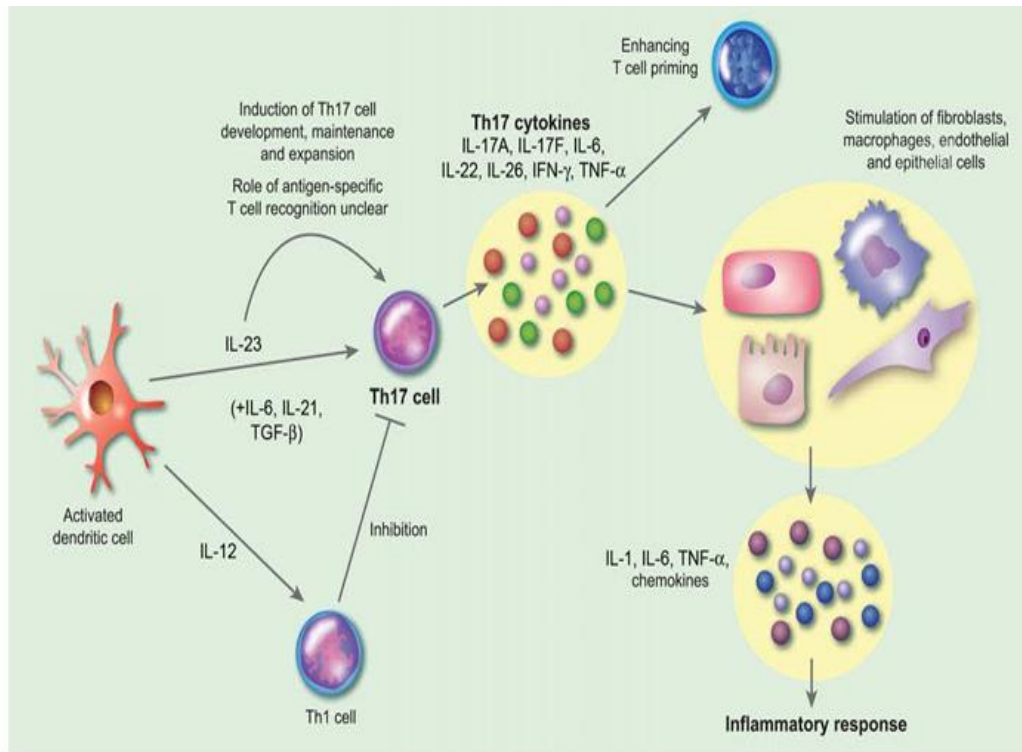
Oppmann ve arkadaşları tarafından 2000 yılında keşfedilen IL-23, p19 ile p40 alt birimlerinden oluşan bir moleküldür. IL-12 ile p40 alt birimini ortak paylaşır. IL-12, p35 ve p40 alt birimlerinden oluşurken; IL-23'e ait p19 alt birimi, etkisini gösterebilmek için aynı p40 alt birimine bağlanmıştır. IL-23, başlıca aktive olmuş dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Endotel hücreleri ve  $\gamma\delta$  T hücreleri de IL-23 sentezleyebilen hücrelerdir. Etkisini IL-12 reseptör  $\beta 1$  zinciri (IL-12R  $\beta 1$ ) ve IL-23 reseptöründen (IL-23R) oluşan reseptör kompleksi ile gösterir (Şekil 6). Bu kompleks Th17 hücreleri, NK hücreler, dendritik hücreler ve  $\gamma\delta$  T hücrelerinde bulunur (65).



**Şekil 6.** IL-12, IL-23 ve reseptörleri (65)

IL-23, Th0 hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan sitokinlerdendir. Ayrıca Th17 hücre proliferasyonunda ve bu hücrelere ait immün yanıtın düzenlenmesinde rol alır (57). IL-23 varlığında, Th17 hücre aktivasyonuna bağlı olarak IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-26 gibi sitokinlerin seviyelerinde artış olduğu

çalışmalarda gösterilmiştir (66, 67). Böylece immün cevabın akut fazında IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi nötrofil kemotaksisinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır (68). NK hücrelerini uyararak IFN- $\gamma$  salınımına ve antikor bağımlı hücresel sitotoksositeye neden olur (69). Proinflamatuvar etkisinin yanı sıra IL-23'ün anjiyogenezi desteklediği de bilinmektedir (70). IL-23'ün SLE, Behçet hastalığı, psöriasis, otoimmün ensefalomyelit gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (71, 72).



Şekil 7. Th17/IL-17/IL-23 yolağı

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.07.2023 tarihinde 23-KAEK-161 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmamız, retrospektif araştırma olarak planlanmıştır.

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ**

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde Nisan 2016 - Eylül 2023 tarihleri arasında, KKKA hastalığı ön tanısı ile yatırılan ve sonrasında Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nde PCR yöntemiyle KKKA virüsü pozitif saptanan 80 hasta dahil edildi. Ayrıca kontrol grubu olarak sağlıklı kadın ve erkeklerden oluşan, bilinen akut ya da kronik hastalığı olmayan 50 kişi seçildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. Her hasta için aşağıda belirtilen veriler kaydedildi:

1. Demografik veriler: Yaş, cinsiyet
2. Klinik veriler: Başlangıç semptomları, kanama varlığı
3. Laboratuvar verileri: Başvuru anındaki hemogram, biyokimya ve koagülasyon test sonuçları
4. Sonuç verileri: Şifa veya ölüm

Ayrıca hastalar Swanepoel kriterleri ile klinik olarak kötü prognoz kriterlerine göre, hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

#### **3.2. SERUM ÖRNEKLERİNİN ELDE EDİLMESİ**

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kanlar, oda ısısında 15-20 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Ayrılan tüm serum örnekleri çalışma yapılana kadar -80°C'de saklandı.

### 3.3. SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Tüm serum örneklerinde IL-17 ve IL-23 düzeyleri, ELISA yöntemi ile ticari kitler (Human IL-17A ELISA Kit Atlas Biotechnology CO, LTD, Türkiye ve Human IL-23 ELISA Kit Atlas Biotechnology CO, LTD, Türkiye) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait önceden alınan ve -80°C' de saklanan serumlar, bir gece öncesinde +4°C' ye alındı. Çalışma öncesinde ise tüm örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi.

Çalışmanın ilk aşamasında, standart çalışma solüsyonu hazırlandı. Bu amaçla standart, 10.000 × g' de bir dakika santrifüj edildikten sonra 1000 mikrolitre (µL) standart seyreltici tampon ile sulandırıldı. Sonrasında 250 µL standart seyreltici tampon içeren yedi tüp hazırlandı. Standart çalışma solüsyonundan başlanarak son tüp haricinde seri dilüsyon işlemleri yapıldı. Seyreltici tampon içeren son tüp, boş olarak isimlendirildi.

Standartlar, boş ve serum örnekleri için plaktaki kuyucuklar belirlendi. İlk yedi kuyucuğa standartların her birinden ayrı ayrı 100 µl ve sekizinci kuyucuğa boş olarak isimlendirilen tüpten 100 µl eklendi. Örnek kuyucuklarına da 100'er µl numune eklendi. Plaka kapatıcı ile örtülerek 37°C' de 70 dakika inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon tamamlandıktan sonra, kuyucuklardaki sıvılar yıkama yapmadan uzaklaştırıldı. Her kuyuya 100 µl biyotinlenmiş antikor solüsyonu eklendi. Kuyular plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C' de 50 dakika inkübe edildi.

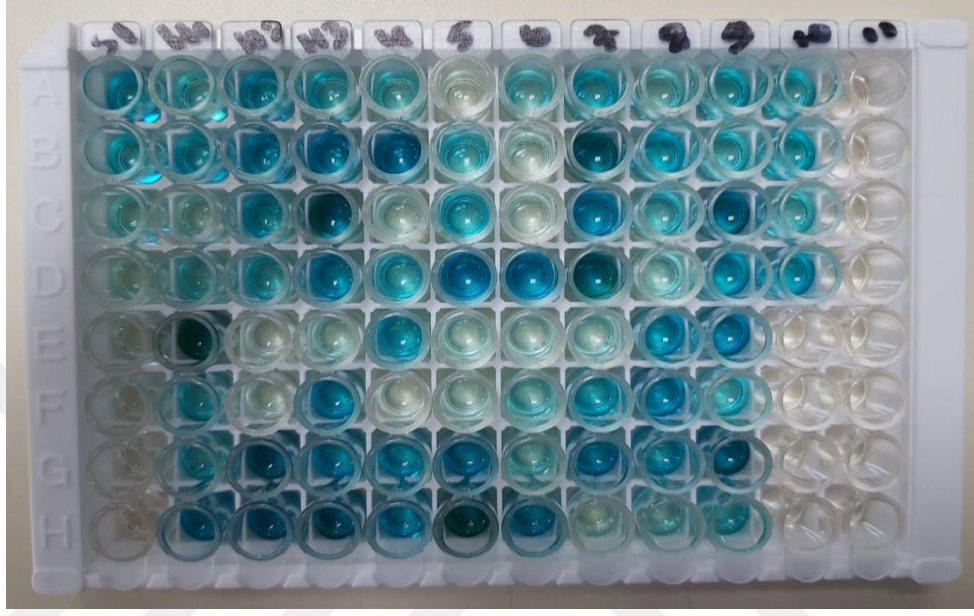
İnkübasyon sonrası yıkama işlemi Biotek 50/TS Microplate Washer (Agilent Technology, Almanya) cihazında 350 µl ile üç kez yapıldı.

Yıkama işleminden sonra tüm kuyulara 100 µl HRP çalışma solüsyonu eklendi. Test, plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C' de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra ikinci yıkama işlemi aynı şekilde tekrarlandı.

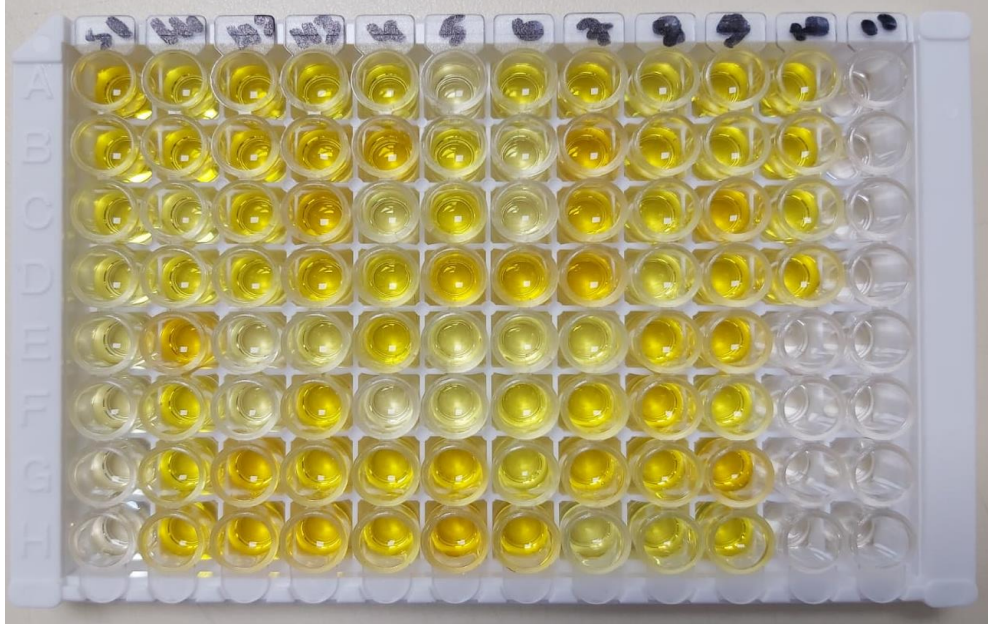
Yıkama sonrası her kuyucuğa, ışıktan korunarak 100 µl substrat solüsyonu eklendi. 37°C' de 15 dakika inkübasyon sonrasında kuyucuklarda mavi renk değişimi gözlemlendi (Şekil 8).

Son aşamada tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyon eklendi. Bu işlem sonrasında mavi rengin sarı renge dönüştüğü görüldü (Şekil 9). Hemen ardından

mikroplaka okuyucuyu ile 450 nanometrede absorbanans değerleri ölçüldü. Ölçülen değerler, Microsoft Excel dosyasına aktarılarak konsantrasyonlar belirlendi. IL-17 kitinin ölçüm aralığı 7,81-500 pikogram/mililitre (pg/mL) iken; IL-23 kitinde bu değer 39,07-2500 pg/mL idi.



**Şekil 8.** Substrat solüsyonu ile inkübasyon sonrası çalışma plağının görünümü



**Şekil 9.** Stop solüsyonu eklendikten sonra çalışma plağının görünümü

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Örneklem büyüklüğü G\*Power 3.1.9.7 programında yapılan güç analizi ile belirlendi. Yapılan istatistiksel hesaplama sonucu %5 hata payı ve 0,8 etki büyüklüğünde %95 güç düzeyine ulaşmak için en az 74 kişiye ihtiyaç olduğu saptandı.

İstatistiksel değerlendirmeler için IBM SPSS Statistics yazılımının 20.0 sürümü kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nitel değişkenler için Pearson Ki-kare testi, nicel değişkenler için bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 53'ü (%66.3) erkek, 27'si (%33.7) kadın hastalardan oluşuyordu. Toplam 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun ise 24'ü (%48) erkek, 26'sı (%52) kadındı.

Hastaların yaş ortalaması 50,17 yıl iken, kontrol grubunda yaş ortalaması 37,08 yıl idi.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı yönünden; erkek cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0.001$ ), kadın cinsiyette anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yaş dağılımları açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterildi ( $p<0.001$ ).

### **4.2. SEMPTOMLAR**

Hastalara ait semptomlar Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** KKKA hastalarına ait semptomlar

Semptom	n	%
Halsizlik	76	95
İştahsızlık	74	92
Ateş	67	84
Bulantı, Kusma	31	39
Yaygın Vücut Ağrısı	20	25
İshal	18	23
Baş Ağrısı	18	23
Kanama	18	23
Cilt Döküntüsü	10	13
Baş Dönmesi	1	2
Nefes Darlığı	1	2

Toplam 18 (%23) hastada, yatışlarında veya sonraki takiplerinde kanama oldu. En sık burun kanaması (%10) ve diş eti kanaması (%8) görüldü. Kanaması olan hastaların ikisinde (%3) vajinal kanama, birinde (%2) hematemez ve melena, birinde (%2) hematüri ve bir hastada (%2) serebral kanama mevcuttu.

Hastalar prognozlarına göre sınıflandırıldığında, 80 hastanın 26'sı (%33) ağır, 54'ü (%67) hafif-orta hasta grubuna dahil edildi.

Hastaların 78'i (%97) şifa ile taburcu edilirken; ikisi (%3) hayatını kaybetti. Ölen hastalardan birinde ölüm nedeni subaraknoid kanama iken, diğerinde ise DİK sonrası gelişen multipl organ yetmezliği idi. Ölen iki hasta kanaması olan ve ağır prognoz kriterlerine sahip hastalar arasında yer alıyordu.



### 4.3. NONSPESİFİK LABORATUVAR BULGULARI

Çalışmada laboratuvar parametreleri olarak hemoglobin (HGB), beyaz küre (white blood cell, WBC), trombosit, AST, ALT, aPTT, PT ve INR kullanıldı. Hafif-orta ve ağır hasta gruplandırmaları, bu parametreler ve klinik olarak kötü prognoz kriterleri baz alınarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar sonuçları Tablo 2’de gösterildi.



**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar sonuçları

	<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>
<b>Parametre</b>	<b>Ort±STD*</b>	<b>Ort±STD</b>
HGB (gr/dl)	11,67 ± 2,37	13,90 ±2,00
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	2,06 ± 1,89	7,54 ± 1,54
Trombosit (10 <sup>3</sup> /μL)	46,20 ± 66,86	264,04 ± 44,18
AST (U/L)	479,35 ± 760,01	19,76 ± 8,70
ALT (U/L)	213,41 ± 168,99	19,48 ± 11,06
aPTT (sn)	52,42 ± 14,54	-
PT (sn)	14,32 ± 3,70	-
INR	1,30 ± 0,35	-

\*Ortalama±Standart sapma

Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; HGB, WBC, trombosit, AST ve ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p<0,001$ ).

#### **4.4. HASTA ve KONTROL GRUPLARI ARASINDA SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Serum IL-17 düzeyleri kontrol grubunda ortalama 68,7 pg/mL iken; hastalarda ortalama 220,59 pg/mL saptandı. Hasta ve kontrol grubunda çalışılan IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterildi ( $p<0,001$ ).

Serum IL-23 düzeyleri kontrol grubunda ortalama 251,49 pg/mL iken hastalarda ortalama 2075,2 pg/mL olarak bulundu. Hastalarda IL-23 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,001$ ).

#### **4.5. HAFİF-ORTA ve AĞIR HASTA GRUPLARI ARASINDA SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Serum IL-17 düzeyleri ağır hastalarda ortalama 323,87 pg/mL iken, hafif-orta hastalarda ortalama 170,86 pg/mL idi.

IL-23 düzeyi ise ağır hastalarda ortalama 3023,43 pg/mL bulunurken, hafif-orta hastalarda ortalama 1618,64 pg/mL tespit edildi.

Ağır hasta grubunda serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri, hafif-orta hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,001$ ).

#### **4.6. HASTALARDA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN SERUM IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hastalarda, laboratuvar parametrelerine (HGB, WBC, trombosit, AST, ALT, aPTT, PT, INR) ait değerler ile serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasındaki ilişkiler karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Tablo 3'te gösterildi.

IL-17 ile AST ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p=0,034$ ). HGB, WBC, trombosit, aPTT, PT

ve INR ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

IL-23 ile de AST ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon görülürken (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p=0,011$ ) ; diğer parametrelerle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmedi ( $p>0,05$ ).

IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kendi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon tespit edildi ( $p=0,014$ ).

**Tablo 3.** Hasta grubunda laboratuvar parametrelerinin serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile ilişkileri

Değişken	IL-17		IL-23	
	rho	p	rho	p
HGB	0,080	0,48	0,068	0,548
WBC	0,144	0,729	-0,064	0,575
Trombosit	0,024	0,834	-0,008	0,947
AST	0,304	<b>&lt;0,01</b>	0,308	<b>&lt;0,01</b>
ALT	0,237	<b>0,034</b>	0,283	<b>0,011</b>
aPTT	0,188	0,095	0,104	0,360
PT	0,194	0,085	0,123	0,278
INR	0,130	0,25	0,021	0,855
IL-17	-	-	0,275	<b>0,014</b>
IL-23	0,275	<b>0,014</b>	-	-

Ayrıca ağır hasta grubunda, laboratuvar parametreleri ile serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Ağır hastalarda, IL-17 ile AST ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon görülürken (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p=0,026$ ); diğer parametreler ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). IL-23 ile de AST ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanırken (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ); diğer parametrelerle ile arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

KKKA, VKA'lar içerisinde yer alan ateş ve kanamalarla seyredabilen akut mortal bir hastalıktır. Hastalık hakkında birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen patogenezi aydınlatılamamıştır. Hastalığın klinik seyri açısından infekte bireyler arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bazı hastalarda tablo ağır seyrederken, diğer bazı hastalarda hafif infeksiyon şeklinde seyretmesinin nedeni henüz saptanamamıştır (73).

Hastalık Asya, Avrupa, Afrika ve Orta Doğu başta olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak görülmektedir (4). Türkiye'de ise ilk vaka 2002 yılında görülmüştür. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2002 ve 2024 yılları arasında 17.132 vaka saptanmış, mortalite oranı %4,8 olarak belirtilmiştir. En yüksek vaka sayısı 2021 yılında 1440 olgu ile bildirilirken, mortalite ise 2006 yılında %6,3 ile en yüksek seviyesine ulaşmıştır (9).

Kadınların tarımsal faaliyetlere katılımına bağlı olarak; kadın ve erkek oranı ülkelere göre farklılık göstermektedir (8). Sağlık Bakanlığı verilerine göre, Türkiye'de 2014-2016 yılları arasında görülen vakaların %58'i erkektir. Bizim çalışmamızda hastaların %66.3'ü erkek, %33.7'si kadın bireylerden oluşuyordu. Bu farkın oluşması, ilimizde erkeklerin tarım ve hayvancılık işlerine daha aktif olarak katılmaları ile açıklandı. Benzer şekilde Sharifi-Mood ve ark. İran'da 362 hasta ile yaptıkları çalışmada popülasyonun %86'sını erkeklerin oluşturduğunu belirtmişlerdir (74). Günaydın ve ark. tarafından Doğu Karadeniz bölgesinde 102 hasta ile yapılan çalışmada ise hastaların %67,6'sının kadın olduğu bildirilmiş ve kadınların riskli meslek gruplarında en az erkekler kadar rol aldığı vurgulanmıştır (75).

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 50,17 yıl olarak bulunmuştur. Bu sonuç, KKKA hastalığı ile ilgili literatürdeki birçok çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çeviker ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada hastaların ortalama yaşı  $51 \pm 24$  yıl bulunurken, Ertürk ve ark.  $49,34 \pm 13,52$  yıl olarak bildirmişlerdir (76, 77). Bu sonuçlar, KKKA hastalığının özellikle üretken yaş aralığındaki insanları etkilediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca hasta grubunun yaş ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedenlerinden biri,

hastalığın daha çok kırsal kesimde görülmesi ve kırsal kesimde daha çok ileri yaş grubunun yaşıyor olması olabilir.

KKKA hastalarında başlıca görülen semptomlar; ateş, halsizlik, baş ağrısı ve yaygın kas-eklem ağrılarıdır. Bulantı, kusma, karın ağrısı ile birlikte sulu ishal de eşlik edebilir. Hastalarda diş eti kanaması, epistaksis, hematemez, melena, hematüri, vaginal kanama ve iç organ kanamaları olabilir (4). Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki semptomları sırasıyla halsizlik (%95), iştahsızlık (%92), ateş (%84), bulantı ve kusma (%39), yaygın vücut ağrısı (%25), ishal (%23), baş ağrısı (%23), kanama (%23), cilt döküntüsü (%13), baş dönmesi ve nefes darlığı (%2) olarak tespit edildi. Elde edilen veriler literatürdeki çalışmalarla uyumluydu (78).

KKKA hastalarında hepatositlerde hasar sonucu karaciğer enzim düzeylerinde artış görülmektedir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin yüksekliğine bağlı gelişen hemofagositoz sonucunda sitopeni görülür (4, 5). Hastalarda hemostatik yetersizlik ve trombositopeni nedeniyle vücudun çeşitli bölgelerinde kanamalar izlenmektedir. Bu durumun özellikle ağır olgularda mortaliteye katkısı vardır (79). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre; HGB, WBC, trombosit düzeylerini düşük bulurken, ALT ve AST'yi yüksek tespit ettik (47).

KKKA'da patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte; düzensiz ve aşırı sitokin salınımı, hastalığın şiddeti ve patogenezle ilişkilendirilmiştir. Salgılanan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge hastalığın seyrini belirlemektedir. Enfeksiyonun ilk aşamalarında, immün sistem virüsün varlığını tanıyarak ve çeşitli sitokinler salgılayarak bir bağışıklık tepkisi başlatır. Bu sitokinler, immün sistem hücrelerinin olay bölgesine toplanması ve enfeksiyonun kontrolü için önemlidir. Abartılı inflamatuvar yanıt sırasında salınan sitokinler ise, toksik etkiler ortaya çıkararak organ yetersizliklerine neden olabilmekte ve mortalite riskini arttırabilmektedir (80).

KKKA hastalığında patogenezin aydınlatılmasına yönelik çeşitli sitokinlerin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Saksida ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada KKKA hastalarında kontrol grubuna göre IL-10, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksek tespit edilirken, IL-12 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmada, ölen hastalarda serum IL-10 seviyeleri yüksek tespit edilmiş ve hastalığın ağırlığıyla pozitif

yönde korelasyon olduğu raporlanmıştır. Sonuç olarak bu sitokinlerin patogeneze katkı sağladıklarını öne sürmüşlerdir (81).

Kaya ve ark. KKKA hastaları ile yaptıkları çalışmada, ölen ve yaşayanlarda IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  seviyelerini karşılaştırmışlardır. Ölen hastalarda, yaşayan hastalara göre daha yüksek sitokin düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir. Proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımının mortalitede önemli rol oynadığını belirtmişlerdir (82).

Öksüz ve ark. ise 2023 yılında yürüttükleri çalışmada, KKKA hastalarında serum IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  düzeylerinin hastalıkla ilişkisi incelenmiştir. KKKA hastalarında, kontrol grubuna göre IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu parametreler ve hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (15).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, çeşitli sitokin düzeyleri bazı araştırmalarda yüksek bulunurken, kiminde ise düşük sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Bu farklılığın sebebi KKKA'da örneklerin alındığı evre, hastalığın seyri, alta yatan ek hastalıklar gibi durumlar olabilir. Bu nedenle hastalığın patogeneze yönelik sitokinler ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

IL-17, Th17 hücrelerinden salgılanan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Enfeksiyonlara karşı konak savunmasında rolü bulunmaktadır. IL-23 ise, Th17 hücrelerini aktive ederek IL-17'nin ekspresyonunu artırır. Tang ve arkadaşlarının vurguladığı gibi, IL-23/IL-17 aksı birçok otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkta patolojik inflamasyonun sürdürülmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (1). Bu aksın aşırı aktivasyonu, doku hasarını artırarak klinik tabloyu ağırlaştırabilmektedir. Dursun ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı çalışmada da benzer şekilde inflamatuvar sitokinlerin KKKA hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Li ve ark. IL-17R kodlayan gende mutasyon olan hastalarda mukokutanöz kandidiyazis gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Benzer durum anti IL-17 monoklonal antikor kullanan bireyler için de geçerlidir (83).

Ye ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, IL-17R ile sinyal iletiminde eksikliğin *K. pneumoniae* enfeksiyonuna karşı konak savunmasını ciddi şekilde

bozduğunu göstermişlerdir. Çalışmada IL-17R defekti olan farelerde enfeksiyondan sonra hem kan hem de akciğerlerdeki nötrofil düzeyi kontrol farelerine kıyasla önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu farelerde nötrofillerin akciğere göçü normal şekilde indüklenememiş ve kontrol farelerine kıyasla önemli ölçüde bakteri çoğalması ve perivasküler ödem görülmüştür. Bu veriler, IL-17R üzerinden sinyallemenin nötrofillerin göçü ve *K. pneumoniae*'ye karşı konak savunmasında kritik olduğunu göstermektedir (84).

Akın ve ark. 80 hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubu ile yürüttükleri çalışmada, kandidemilerde ve bakteriyemilerde IL-17 ve IL-23 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Kandidemilerde IL-17 ve IL-23 düzeyleri, bakteriyemi ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bakteriyemi grubu ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sitokinlerin, invazif kandida enfeksiyonlarının patogenezinde rol oynadıklarını öne sürmüşlerdir (85).

Dubin ve ark. *P. aeruginosa* ile enfekte kistik fibrozis hastalarının balgamında, IL-17 ve IL-23 düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir. Bu sitokinlerin enfeksiyon sırasında gözlenen hava yolu inflamasyonunun oluşmasında kritik rol oynadığını belirtmişlerdir (86).

Jurado ve ark.'nın aktif *M. tuberculosis* enfeksiyonu olan hastalarla yaptıkları çalışmada, IL-17 ve IL-23 düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek seyretmiştir. Çalışmada IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sitokinlerin tüberküloz patogenezinde etkili olabileceğini düşünmüşlerdir (87).

IL-17 ve IL-23'ün viral bağışıklığı etkilediği mekanizma ise henüz net değildir. Bu sitokinlerin etkili antiviral bağışıklık tepkilerini artırmada önemli bir rol oynamalarına rağmen, viral hastalıkları şiddetlendirebilecekleri düşünülmektedir (83).

Yang ve ark. hepatit B virüsü (HBV) ile takip edilen hastalarda IL-17 düzeyini incelemişlerdir. Söz konusu çalışmada; asemptomatik HBV enfeksiyonu, kronik HBV ve HBV ile ilişkili karaciğer yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu ile çalışılmıştır. Serum IL-17 düzeyleri kronik HBV ve karaciğer yetmezliği olan



hastalarda daha yüksek seyretmiştir. Ayrıca IL-17 seviyeleri asemptomatikten karaciğer yetmezliği olan hastalara doğru inflamasyonun ağırlaşmasıyla kademeli olarak artmıştır. IL-17'nin kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda immün aktivasyona ve hastalığın ağırlaşmasına katkıda bulunabildiği sonucuna varılmıştır (88). Wang ve ark.' da HBV ile enfekte hastalarda IL-23 ekspresyonundaki artışların, IL-23/IL-17 eksenini üzerinden karaciğer hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir (89).

Tran ve ark. VKA'lerden Dang Humması patogenezi araştırarak çalışmada IL-17 düzeyini hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca IL-17 hastalığın ciddiyetiyle güçlü korelasyon göstermiştir. Hastalığın ilerlemesini tahmin etmede IL-17'nin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (90).

Baykuş ve ark. KKKA ile sitokin seviyelerinin ilişkilerini araştırmışlar, hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-17 düzeyleri açısından anlamlı korelasyon olmadığını belirlemişlerdir. Ancak hastalık şiddeti açısından IL-17, orta-ağır hasta grubunda hafif hastalara göre daha yüksek seyretmiştir (80).

Papa ve ark.'nın ise KKKA hastalarında yaptıkları çalışmada, hastalık şiddetine göre ayrılan gruplar arasında IL-17 düzeylerinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (91). Literatürde KKKA hastalarında IL-23 düzeylerinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Bizim yaptığımız çalışmada IL-17 ve IL-23 düzeyleri, KKKA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda IL-17 ve IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldığında IL-17 ve IL-23 düzeyleri ağır hasta grubunda, hafif-orta hastalara göre daha yüksek seyretmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, IL-17 ve IL-23 düzeylerinin ağır hasta grubunda daha yüksek seyretmesi iki nedene bağlanmıştır. Bunlardan birincisi hastalığın ciddiyetinin IL-17 ve IL-23 ekspresyonunu etkilemiş olabileceğidir. Bir diğer sebep ise hastalığın evresi olabilir. IL-17 ve IL-23 düzeyleri, ileri evredeki hastalarda yüksek olarak gösterilebilirken, erken evredeki hastalarda henüz yeterince salgılanmadıkları için düşük ölçülmüş olabilir. Ancak çalışmamızda kan örneklerinin

alındığı dönem belirlenememiş olup, enfeksiyonun başlangıç ve bitiş süreci ilgili veri sağlanamamıştır. Bu durum çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki artmış IL-17 ile IL-23 düzeyleri, KKKA patogenezinde ve prognozun belirlenmesinde rol aldıklarını düşündürmektedir. Daha büyük örneklem ile, hastalığın belli dönemlerinde IL-17 ve IL-23 düzeylerinin araştırılması patogenezin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmada IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kendi aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Hasta grubunda ise, IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile AST ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bu durum, IL-17 ve IL-23'ün patofizyolojik süreçte karaciğer hasarı ya da inflamasyonda ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışma IL-17 ve IL-23'ün KKKA hastalarında beraber çalışıldığı ilk araştırmadır. Çalışmamızın sonuçları, IL-17 ve IL-23'ün KKKA patogenezinde rol oynadıklarına ve prognostik faktör olduklarına işaret etmektedir. Bu sitokin düzeyindeki artışlar; erken tanıyı kolaylaştırabilir ve hastalığın ilerleyişi hakkında ön fikir vererek tedavi sürecine katkı sağlayabilir. Ancak IL-17 ve IL-23'ün KKKA patogenezindeki rolü hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada hem IL-17 hem de IL-23 düzeylerinin birlikte değerlendirilmiş olması, Th17 hücre aracılı bağışıklık yanıtının bütüncül bir şekilde analiz edilmesine olanak sağlamıştır. IL-17, inflamatuvar süreci başlatan ve sürdüren bir sitokin olarak enfeksiyon bölgesine nötrofillerin göçünü teşvik ederken, IL-23 bu sürecin düzenleyici molekülü olarak görev yapmaktadır. IL-23'ün Th17 hücrelerini desteklemesi, IL-17 üretimini dolaylı olarak artırmakta ve inflamasyonun şiddetini etkilemektedir.

Çalışmamızda hem IL-17 hem de IL-23 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin nedeni, bu iki sitokinin Th17 immün yanıtı üzerinden fonksiyonel bir ilişki içinde olmasıdır. IL-23, Th17 hücrelerinin aktivasyonu ve devamlılığı için temel bir sitokin olup, IL-17 üretimini artırmaktadır. Bu nedenle, enfeksiyöz hastalıklarda bu iki sitokin birlikte incelendiğinde hastalığın inflamatuvar dinamikleri hakkında daha bütüncül bilgi elde edilebilmektedir. Tang ve ark.

tarafından yapılan çalışmada da IL-23/IL-17 aksının, çeşitli enfeksiyonlarda patolojik inflamasyonu destekleyebildiği gösterilmiştir (1). KKKA gibi yüksek sistemik inflamasyonla seyreden viral hastalıklarda bu aksın aktivasyonunun hastalık şiddeti ve prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, IL-17 ve IL-23'ün birlikte değerlendirilmesi, sadece tanı ve prognoz açısından değil, aynı zamanda potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından da önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, KKKA hastalarında IL-17 ve IL-23 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, hastalık şiddeti, prognoz ve patogenez hakkında değerli ipuçları sunmakta olup, gelecekte bu aksa yönelik hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada KKKA ile IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma, ELISA yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Hastaların %66.3'ü erkek, %33.8'i kadın bireylerden oluşurken, yaş ortalamaları 50,17 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen semptomlar halsizlik, iştahsızlık ve ateştir. Kanaması olan hastalarda ise en sık diş eti ve burun kanaması görülmüştür. Hastaların ikisi hayatını kaybetmiştir. Ölen hastaların birinde ölüm nedeni subaraknoid kanama iken, diğerinde multipl organ yetmezliğidir. Hastalarda kontrol grubuna göre; HGB, WBC, trombosit düzeyleri düşük iken, ALT ve AST seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. IL-17 ve IL-23 düzeyleri, KKKA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalık şiddeti açısından; ağır hasta grubunda IL-17 ve IL-23 düzeyleri daha yüksek seyretmiştir. IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldığında; bu sitokin seviyelerinin, ALT ve AST ile pozitif yönde korelasyon gösterdikleri saptanmıştır. IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kendi aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde ise pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

Özellikle ağır hastalarda IL-17 ve IL-23 düzeylerinin paralel şekilde yüksek çıkması, hastalığın şiddetiyle bu yolak arasındaki ilişkiyi göstermede bize daha güçlü bir biyolojik argüman sunmaktadır. Bu iki sitokin arasındaki pozitif korelasyon, enfeksiyonun seyrinde immun disregülasyonun boyutunu ve sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini yansıtan önemli bir göstergedir. Bu durum, hastalıkta doku hasarı ve organ yetmezliği gelişimiyle ilişkili olabilecek kötü prognozu öngörmede, klinik olarak anlamlı bir gösterge sunmaktadır. Nitekim çalışmadaki artmış IL-17 ve IL-23 düzeyleri, ALT ile AST'nin IL-17 ve IL-23 seviyeleriyle pozitif yönde korelasyon göstermesi; bu sitokinlerin KKKA patogenezinde ve prognozun belirlenmesinde önemli bir rol aldıklarını işaret etmektedir. IL-17 ile IL-23'ün KKKA hastalığının tanısında ve prognozunun belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak hastalık üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için daha büyük örneklem ile, hastalığın belli dönemlerinde IL-17 ve IL-23 düzeylerinin araştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Tang L, Zhang Y, Wang Z. Interleukin-23: As a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunol.* 2018; 155(3): 195-207.
2. Dursun ZB, Taşdelen Fİ, Kaya S. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalarında sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 2017; 47(4): 178-184.
3. Ergonul O, Seref C, Eren S, Celikbas A, et al. Cytokine response in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection. *J Med Virol.* 2017; 89(10): 1707-13.
4. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14.
5. Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004; 64: 145-160.
6. Raabe V. Diagnostic Testing for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(4): e01580-19.
7. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı atesi ve DAS yönetimi. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. 2007; 509-520.
8. Ergonul O. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *ANKEM Dergisi.* 2009; 23(Ek 2): 234-240.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootik-ve-vektorel-hastaliklar/kkka.html>
10. Çıtıl R, et al. Determination of Seroprevalence and Risk Factors of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) in the Endemic Region in Turkey: A Population Based Cross-Sectional Study. *J Trop Med.* 2021; 2021: 1-10.

11. Gözalan A, Esen B, Fitzner J, et al. Crimean-congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39(4): 332-6.
12. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull Wld Hlth Org.* 1978; 56(6): 819-32.
13. Flick R, Flick K, Feldmann H, Elgh F. Reverse Genetics for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *J Virol.* 2003; 77(10): 5997-6006.
14. Haferkamp S, Fernando L, Schwarz TF, Feldmann H, Flick R. Intracellular localization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) virus glycoproteins. *Virol J.* 2005; 25: 42.
15. Oksuz C. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanısı Konulan Hastaların Interferon Regülatör Faktör, Interferon-alfa ve beta Düzeylerinin Araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2023.*
16. Oraby KA, Marchant JD. CCHFV entry via LDLR keeps it ‘ticking’?. *Cell Res.* 2024; 34: 271-2.
17. Midilli K. Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsünün biyolojik ve moleküler epidemiyolojisi. *3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı.* 2007; 195-203.
18. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013; 100(1): 159-89.
19. Say Coskun US, Asık Z. Genotypic analysis of S segment of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019; 66(1): 79-89.

20. Vatansever Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi epidemiyolojisinde çevresel, vektörel, iklimsel değişikliklerin rolü. 3. Ulusal Viroloji Kongre Kitabı. 2007; 203- 6.
21. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007; 30: 375-89.
22. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(2): 137-8.
23. Dedkov VG, et al. A neonatal death associated with Crimean-Congo hemorrhagic fever (Republic of Kalmykia, Russia, June 2016). *Antiviral Res.* 2017; 146: 146-8.
24. Aradaib IE, et al. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Sudan. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(5): 837-9.
25. Seçmeer G, Çelik İH. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *J Pediatr Inf.* 2010; 4: 152-9.
26. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med.* 2004; 10: 110-21.
27. Bente D, Alimonti J, Zaki S, et al. Pathogenesis and Immune Response of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in a STAT-1 Knockout Mouse Model. *Journal of Virology.* 2010; 84(21): 11089.
28. Burt FJ, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121(8): 839-46.

29. Akinci E, Bodur H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013; 13(7): 429-37.
30. Karti SS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(8): 1379-84.
31. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J.* 1985; 68(10): 722-8.
32. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1997; 77(2): 394-8.
33. Çevik MA. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi: Klinik özellikler. *Klinik Derg.* 2004; 17(2): 59-61.
34. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013; 100(1): 159-89.
35. Bodur H, Ongoru P. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *J. Exp. Clin. Med.* 2012; 29: 175-81.
36. Güneş T. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Mikrobiyol Bul.* 2006; 40(3): 279-87.
37. Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lab Med.* 2015; 46(3): 180-9.
38. Us AD. *Temel İmmünoloji ve Seroloji.* Hipokrat Kitabevi. 2016.
39. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(4): 801-6.



40. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(12): 1040-55.
41. Shepherd A, Swanepoel R, Gill DE. Evaluation of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Reversed Passive Hemagglutination for Detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Antigen. *J Clin Microbiol.* 1988; 26(2): 347-53.
42. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(11): 1769-72.
43. Taşyaran MA, Özkurt Z. Kırım-Kongo Hemorajik Atesi: Tedavi ve Korunma. *Klimik Derg.* 2004; 17(3): 157-60.
44. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Current Opinion in Virology* 2012; 2(2): 215-20.
45. Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, Williamson B, Hanley PW, Rosenke K, vd. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antiviral Res.* 2018; 157: 18-26.
46. 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(4): 794-800.
47. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, et al. Analysis of risk- factors among patients with Crimean- Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Mic Inf.* 2006; 12(6): 551-4.

48. 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(Pt 4): 385-9.
49. Sorvillo T, Rodriguez S, Hudson P, et al. Towards a Sustainable One Health Approach to Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Prevention: Focus Areas and Gaps in Knowledge. *Trop. Med. Infect. Dis*, 2020; 5(3): 113.
50. Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB. Cytokines In. *Lange Medical Immunology*. 10th Ed. New York: 148-167.
51. Kelso A. Cytokines: Principles and prospects. *Immunol Cell Biol.* 1998; 76(4): 300-7.
52. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Cytokines. *T Klin J Med Sci.* 1997; 17:65-74.
53. Kılıçturgay K. Sitokin Kavramına Analitik Yaklaşım. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji.* 2000; 329-35.
54. Li J, Chen X, Liu Z, Yue Q, Liu H. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2007; 27(3): 330-2.
55. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005; 6(11): 1133- 41.
56. Harrington LE, et al. Interleukin 17- producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005; 6(11): 1123-32.
57. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell.* 2006; 126(6): 1121-33.

58. Weaver C.T, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 821-52.
59. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013; 2(9): e60.
60. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9(8): 556-67.
61. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, Cohen JI, Spriggs MK. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity.* 1995; 3(6): 811-21.
62. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004; 21(4): 467-76.
63. Yamaguchi Y, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF- $\alpha$  production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol.* 2007; 179(10): 7128-36.
64. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol.* 2002; 169(2): 642-6.
65. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL 12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004; 202: 96-105.
66. Aggarwal S, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(3): 1910-4.

67. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2012; 135(2): 112-24.
68. V Lourenço E, La Cava A. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Mol Med*. 2009; 9(3): 242-54.
69. Li Y, Wang H, Lu H, Hua S. Regulation of memory T cells by interleukin-23. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 169(3): 157-62.
70. Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*. 2006; 442(7101): 461-5.
71. Huang X, Hua J, Shen N, Chen S. Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol*. 2007; 17(3): 220-3.
72. Chi W, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(7): 3058-64.
73. Khan J, Rehman S, Fisher-Hoch S, Mirza S, Khurshid M, McCormick J. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*. 1995; 346(8973):472-5.
74. Sharifi-Mood B, Metanat M, Alavi-Naini R. Prevalence of crimean-congo hemorrhagic Fever among high risk human groups. *Int J High Risk Behav Addict*. 2014; 3(1): e11520.
75. Günaydın N, Aydın K, Yılmaz G, Çaylan H, Köksal İ. Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in the eastern Black Sea Region of Turkey: demographic, geographic, climatic, and clinical characteristics. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2010; 40(6): 829-34.

76. Alkan-Çeviker S, Günal Ö, Kılıç SS. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgularının Retrospektif Analizi. *Klimik Derg.* 2019; 32: 275-80.
77. Erturk A, Cure E, Parlak E, et al. Clinical Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 374010.
78. Shepherd A, Swanepoel R, Leman P, Shepherd S. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol.* 1986; 24(4): 654-6.
79. Onguru P, Dagdas S, Bodur H, et al. Coagulopathy parameters in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24(3): 163-6.
80. Baykuş H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Serum Proinflamatuvar Sitokinler ve Endoplazmik Retikulum Stresinin İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2024.
81. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(7): 1086-93.
82. Kaya S, Elaldi N, Kubar A, Gursoy N, Yilmaz M, Karakus G, et al. Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and IFN- $\gamma$  levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 416.

83. Li R, Huangfu L, et al. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 402.
84. Ye P, Rodriguez FH, et al. Requirement of Interleukin 17 Receptor Signaling for Lung Cxc Chemokine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor Expression, Neutrophil Recruitment, and Host Defense. *J Exp Med.* 2001; 194(4): 519-27.
85. Akın H. Kandidemilerde Serum TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-23, IL-17, CRP, PCT, IL-10, TNF- $\alpha$ , Serum Amiloid A, MannoZ Bağlayan Lektin Düzeylerinin Ölçülmesi ve Bakteriyemilerle Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
86. Dubin PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007; 292(2): 519-28.
87. Jurado JO, Pasquinelli V, Alvarez IB, Peña D, et al. IL-17 and IFN- $\gamma$  expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *J Leukoc Biol.* 2012; 91(6): 991-1002.
88. Yang B, Wang Y, Zhao C, et al. Increased Th17 cells and interleukin-17 contribute to immune activation and disease aggravation in patients with chronic hepatitis B virus infection. [Immunology Letters Vol. 149.](#) 2013; 41-49.
89. Wang Q, et al. Hepatitis B virus induces IL-23 production in antigen presenting cells and causes liver damage via the IL-23/IL-17 axis. *PLoS Pathog.* 2013; 9(6): e1003410.

90. Tran L, et al. Role of cytokines produced by T helper immune-modulators in dengue pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2021; 216: 105823.
91. Papa A, et al. Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of medical virology.* 2016; 88(1): 21-27.

