

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ
HASTALARINDA SERUM
TRANSFORMING GROWTH FACTOR-
BETA VE PLATELET DERIVED GROWTH
FACTOR DÜZEYLERİNİN KLİNİK SEYİR
VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Nazan CİNİSLİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN

ERZURUM - 2020

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ
HASTALARINDA SERUM TRANSFORMING
GROWTH FACTOR-BETA VE PLATELET
DERIVED GROWTH FACTOR DÜZEYLERİNİN
KLİNİK SEYİR VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Nazan CİNİSLİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN

Bu tez 6213 protokol no'lu proje olarak Atatürk Üniversitesi Bilimsel
Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TEŞEKKÜR.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etken	6
2.1.5. Bulaşma	8
2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri	9
2.1.7 Patogenez	11
2.1.8. Tanı	13
2.1.9. Olgu Tanımları.....	14
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.11. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.12. Tedavi	15
2.1.13. Kötü Prognoz Kriterleri	18
2.1.14. Korunma ve Kontrol	19
2.2. TGF- β (Transforming Growth Factor Beta).....	20
2.2.1. Genel Özellikleri.....	20
2.2.2. TGF- β 'nin fonksiyonları.....	21
2.3. PDGF (Platelet Derived Growth Factor).....	23
2.3.1. Genel Özellikleri.....	23

2.3.2. PDGF'nin fonksiyonları	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışmanın Şekli.....	28
3.2. Hasta Seçimi.....	28
3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları.....	29
3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması	29
3.3.2. Serum TGF- β 1 VE PDGF-B Seviyelerinin Saptanması.....	30
3.3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular	32
4.2. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları	35
4.3. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları	37
4.4. Hastalarda Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Parametrelerinin, Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeyleri ile Karşılaştırılması.....	38
4.5. Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum TGF- β 1 VE PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	39
4.6. Hafif-Orta ve Ağır Hastaların Yatış Günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Prognoz Kriterlerine Göre Karşılaştırılması	40
4.7. Ölen ve Yaşayan Hasta Gruplarının Yatış Günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	41
4.8. Kanaması Olan ve Kanaması Olmayan Hasta Gruplarının Yatış günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması	42
4.9. Ağır, Ölen ve Kanaması Olan Hasta Gruplarında Hastaların Hastaneye Yatışlarının Birinci Günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	43
4.10. Hastaların Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	44
4.11. Hastaların Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin, Hastalığın Kötü Prognoz Göstergeleri ve Mortalite Durumu Üzerine Roc Curve Analizi	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	63

7. KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	79
EK-1. KKKA HASTA TAKİP FORMU	79
EK-2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU	80



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KKKA'da ayırıcı tanı.....	15
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	32
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı	32
Tablo 4. KKKA olgularında inkubasyon ve hastanede kalış süresi	33
Tablo 5. Hastaların meslek dağılımları	33
Tablo 6. Hasta başvurularının yerleşim yerine göre dağılımı	34
Tablo 7. KKKA hastalarının başvuru zamanına göre dağılımı	34
Tablo 8. KKKA tanısıyla takip edilen hastalarda semptomların dağılımı	35
Tablo 9. KKKA tanısıyla takip edilen hastaların fizik muayene bulguları	36
Tablo 10. KKKA hastaların prognoz kriterlerine ve klinik olarak sağ kalım ve kanama durumuna göre dağılımı.....	36
Tablo 11. KKKA tanılı hastaların laboratuvar parametrelerinin analizi	37
Tablo 12. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının hastaneye yatışlarının birinci günü ve şikayetlerinin altıncı gününe ait laboratuvar parametrelerinin analizi	38
Tablo 13. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde eş zamanlı alınan nonspesifik laboratuvar bulgularının serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ile ilişkisi.	39
Tablo 14. Hastaların yatışlarının birinci gününde eş zamanlı alınan nonspesifik laboratuvar bulgularının serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ile ilişkisi	39
Tablo 15. Hastaların hastaneye yatışının birinci gününde ölçülen serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılması	40
Tablo 16. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 17. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin prognoz kriterlerine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 18. Yaşayan hastalar ile ölen hasta gruplarının şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF-B1 ve PDGF-B düzeylerinin karşılaştırılması.....	42

Tablo 19. Kanaması olan ve kanaması olmayan hasta gruplarında şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 20. Ağır, ölen ve kanaması olan hasta gruplarının hastaneye yatışlarının birinci günü ile şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin karşılaştırılması.....	43



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ülkemizde 2017 yılında KKKA İnsidans Haritası	6
Şekil 2. KKKAV'nin şematik yapısı	7
Şekil 3. Hyalomma marginatum marginatum'un hayat döngüsü	9
Şekil 4. KKKA'nın klinik ve laboratuvar seyri	10
Şekil 5. KKKA'nın patogenezinin şematik gösterimi	12
Şekil 6. TGF-β1 geninin kromozomal lokasyonu.....	21



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2002-2017 KKKA mortalite hızları.....	6
Grafik 2. Hastaların hastaneye yatışının birinci günü alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri arasındaki ilişki	44
Grafik 3. Hastaların şikayetlerinin altıncı günü alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri arasındaki ilişki	45
Grafik 4. KKKA hastalarında TGF- β 1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastaların kötü prognoz durumunu belirlemede ROC Curve analizi	46
Grafik 5. KKKA hastalarında TGF-B1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastaların mortalite durumunu belirlemede ROC Curve analizi.....	47

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
C5a	: Kompleman Faktör 5a
CK	: Kreatin Fosfokinaz
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagulasyon
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IL-1	: İnterlökin-1
INR	: International Normalization Ratio
ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
SMAD	: Sma ve Mad proteinleri
NK	: Naturel Killer Hücreleri
PT	: Protrombin Zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TNFα	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VKA	: Viral Kanamalı Ateş
FGF	: Fibroblast growth factor
PDGF	: Platelet derived growth factor
TNF-α	: Tumor necrosis factor
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
TIEG-1	: TGF beta inducible early gene-1

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK şahsında, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, Sayın Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, Sayın Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK'a, Sayın Doç. Dr. Emine PARLAK'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma KESMEZ CAN'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Handan ALAY'a tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, yoğun emeğini her zaman şükranla hatırlayacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a ve biyokimya laboratuvarının tüm çalışanlarına, istatistiksel çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sinan YILMAZ'a teşekkür ederim. Servisimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama, zor zamanlarımda hep yanımda olan kardeşlerime, desteğini esirgemeyen ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan eşim Uzm. Dr. Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU'na ve canım kızım Zehra Meva'ya sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Nazan CİNİSLİOĞLU

ÖZET

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Serum Transforming Growth Factor-Beta ve Platelet Derived Growth Factor Düzeylerinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada erişkin KKKA hastalarında serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin, hastalığın patogenezi, klinik seyri ve prognozu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde KKKA tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 50 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hastalardan, hastaneye yatışlarının birinci günü ve şikayetlerinin altıncı gününde olmak üzere iki kez kan örneği alındı. KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait önceden alınan ve -80°C'de saklanan serum örneklerinde TGF- β 1 (Lot no:201911) ve serum PDGF-B (Lot no: 201910) düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Hastalar, Ergönül ve ark.'nın önerdiği modifiye kriterler ve klinik olarak kötü prognoz kriterleri de göz önüne alınarak ağır ve hafif-orta, ölen ve yaşayan, kanaması olan ve kanaması olmayan hasta grupları olarak klasifiye edildi ve gruplar ayrı ayrı istatistiksel analize tabi tutuldu.

Bulgular: Hastalar kötü prognostik kriterlere göre sınıflandırıldığında, 50 hastanın 25'i (%50) ağır, 18'i (%36) kanaması olan, 7'si (%14) ölen hasta grubuna dahil edildi.

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla, 42.33 $\pm$ 15.42ng/ml, 25.90 $\pm$ 4.28 ng/ml, p=0.001). Belirlenen diğer gruplar da kendi aralarında karşılaştırıldı. Buna göre; ölen hasta grubu ile hayatta kalan hasta grubu (sırasıyla 59.90 $\pm$ 16.94 ng/ml, 39.47 $\pm$ 14.52 ng/ml, p=0.001), ağır prognostik faktörlere sahip hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu (sırasıyla

51.22±15.42 ng/ml, 33.45±9.12 ng/ml, p=0.001), kanaması olan hasta grubu ile kanaması olmayan hasta grubunun (sırasıyla, 53.27±13.11 ng/ml, 36.18±13.16 ng/ml, p=0.001) karşılaştırılması sonucunda tamamında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum PDGF-B düzeyi, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla 62.14±19.75 pg/ml, 119.21±43.38 pg/ml, p=0.001). Buna ek olarak, ölen hasta grubu ile hayatta kalan hasta grubu (sırasıyla, 44.82±12.08 pg/ml, 64.96±19.39 pg/ml, p=0.003), ağır hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu (sırasıyla, 56.01±18.11 pg/ml, 68.27±18.75 pg/ml, p=0.031) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanırken, kanaması olan hasta grubu ile kanaması olmayan grubun analizinde (sırasıyla, 61.32±22.60 pg/ml, 62.60±18.32 pg/ml, p=0.518) anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Ağır seyreden ve ölen KKKA hastalarında serum TGF-β1 düzeylerinin daha yüksek ve PDGF-B düzeylerinin ise daha düşük seyretmesi, serum TGF-β1 ve PDGF-B'nin KKKA patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Platelet Derived Growth Factor Beta, Transforming Growth Factor Beta-1

ABSTRACT

Relationship Between Serum Transforming Growth Factor-Beta and Platelet Derived Growth Factor Levels with Clinical Course and Prognosis in Crimean Congo Hemorrhagic Fever Patients

Background: In this study, it is aimed to investigate the relationship between serum TGF- β 1 and PDGF-B levels with the pathogenesis, clinical course and prognosis of adult CCHF patients.

Methods: 50 adult patients and 30 healthy individuals as a control group were included in the study, who were followed up and treated with the diagnosis of CCHF at the Atatürk University Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, between March 2017 and September 2019. Blood samples were taken from patients on the first day of their hospitalization and on the sixth day of their complaints. TGF- β 1 (Lot no: 201911) and serum PDGF-B (Lot no: 201910) levels were studied by ELISA method using commercial kits, from serum samples taken from CCHF patient group and individuals in healthy control group and stored at -80 ° C. Considering the modified criteria recommended by Ergönül et al. and clinically poor prognosis criteria, patients are classified as groups with heavy and mild to moderate, dead and survived, with and without bleeding. And groups were statistically analysed separately.

Results: When the patients were classified according to poor prognostic criteria, in 50 patients; 25 of them (50%) were included in the group of patients with severe bleeding, 18 of them (36%) were bleeding group, and 7 of them were (14%) dead group.

Serum TGF- β 1 level taken on the sixth day of the patients' complaints was found to be statistically significant when compared with the healthy control group (respectively, 42.33 ± 15.42 ng / ml, 25.90 ± 4.28 ng / ml, $p = 0.001$). Other determined groups were also compared among themselves. According to this, it was found that there were statistically significant differences in comparison with the group of patients

who died and the group of survivors (respectively, 59.90 ± 16.94 ng/ml, 39.47 ± 14.52 ng/ml, $p=0.001$), the group of patients with severe prognostic factors and the group of patients with mild to moderate (respectively, 51.22 ± 15.42 ng/ml, 33.45 ± 9.12 ng/ml, $p=0.001$), patients with bleeding and patients without bleeding (respectively, 53.27 ± 13.11 ng/ml, 36.18 ± 13.16 ng/ml, $p=0.001$).

Serum PDGF-B level, taken on the sixth day of patients' complaints, compared to the healthy control group, showed a statistically significant difference (respectively, 62.14 ± 19.75 pg/ml, 119.21 ± 43.38 pg/ml, $p=0.001$). In addition, a statistically significant difference was found compared with the dead patient group and the survivor group (respectively, 44.82 ± 12.08 pg/ml, 64.96 ± 19.39 pg/ml, $p=0.003$); the severe patient group and the mild-to-moderate patient group (respectively, 56.01 ± 18.11 pg/ml, 68.27 ± 18.75 pg/ml, $p=0.031$); whereas there was no significant difference in the analysis of the patient group with bleeding and the group without bleeding (respectively, 61.32 ± 22.60 pg/ml, 62.60 ± 18.32 pg/ml, $p=0.518$).

Conclusion: Serum TGF- β 1 levels are higher and PDGF-B levels are lower in CCHF patients with severe and deceased, indicating that serum TGF- β 1 and PDGF-B play an important role in the pathogenesis of CCHF.

Keywords: Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Platelet Derived Growth Factor Beta, Transforming Growth Factor Beta-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu (KKKAV) tarafından oluşturulan, ateş ve kanamanın eşlik ettiği şok ve ölümle de sonuçlanabilen ciddi bir hastalıktır. Etken, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* türündendir. Vektörü, Hyalomma cinsi kenelerdir. Ülkemizdeki olgular, özellikle orta ve kuzeydoğuda, özellikle, ilkbahar ile yaz mevsiminde izlenmektedir.

KKKA'da başlıca etkilenen hücreler; mononükleer fagositler, hepatositler ile endotel hücreleridir. Virusun, hedef organlara etkisinin sonuçları doğrultusunda hastalığa ait belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Hastalığın seyri esnasında vasküler-endotel hasarı ile ortaya çıkan koagülasyon ve fibrinoliz, deride, mukozalar ile venöz yapılarda kanamalarla seyretmektedir. KKKA'ya bağlı ölümlerin en sık sebebinin kanamalar oluşturmaktadır. KKKA hastalığının patogenezinin ışık tutabilecek çok az çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, reaktif hemofagositozun KKKA patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Hastalıkta naturel killer (NK) hücre ve makrofaj aktivasyonu, hemofagositoz olası patolojik aşamalardır. Viral kanamalı ateşli hastalıkların patogenezinde değişiklik izlense de, endotel hasarı ile hemostaz bozukluğu gibi patolojik süreçler benzerdir.

Büyüme faktörleri ağırlıkları 4000-60000 dalton arasında değişen, çok düşük düzeylerde bile hücrel aktiviteyi etkileyebilen protein yapıdaki moleküllerdir. Büyüme faktörleri, hücrel fonksiyonları endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalarla sağlar. Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Büyüme faktörleri etkilerini genellikle tirozin kinazı uyararak göstermektedir.

Transforming growth factor-beta (TGF- β); trombosit, endotel, makrofaj, lenfosit gibi hücrelerden ve kemik, böbrek gibi birçok doku ve organdan izole edilmiştir. TGF- β , trombositlerin alfa granülleri içerisinde fazla miktarda bulunur ve hasarlanan yapıya degranülasyonla salınır. Üretimi makrofajlar tarafından otokrin yolla düzenlenir. Bunun yanı sıra monositleri uyararak fibroblast growth factor (FGF), Platelet derived growth factor (PDGF), tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-1

(IL-1) gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Neredeyse tüm hücrelerin TGF- β için reseptörü mevcut olup ve TGF- β ile uyarılabilirler. TGF- β , epitelyal ve hematopoetik hücrelerde antiproliferatif etkilidir ve hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlamaktadır. TGF- β , hücre siklusunun ilerlemesi için gerekli olan sikline bağımlı kinazların (CDK) inhibitörleri olan p21 ve p15 proteinlerinin sentezini aktifler. TGF- β , Smad yolunun etkisi ile TIEG-1 genini indükler. TIEG-1 apoptozu indükleyen ve proliferasyonu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür. TGF- β yolunun baskılanması sonucu hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar ve neoplaziler oluşabilir.

TGF- β , en potent immunsupresif moleküllerden birisidir. TGF- β immün sistemin efektör T helper ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise uyararak, immün ve inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır.

TGF- β büyüme faktörü beta süper ailesini dönüştüren belirgin bir proteindir. TGF- β , memelilerde TGF- β 1, - β 2 ve - β 3'ü içerir. Çoğu hücre TGF üretir ve bu hücrelerin hemen hemen hepsi TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 için aynı spesifik reseptörlere sahiptir. TGF β 'ler hücrelerel olaylardan; (farklılaşma, yapışma, proliferasyon, morfogenez, hücre dışı matriks oluşumu ve apoptoz), epitel oluşumu, kollajen sentezi, kan pıhtılaşması ve iltihabından sorumlu organizmada pleiotropik fonksiyonlara sahiptir. TGF- β 1, birçok iltihaplanma sürecini içeren bağışıklık düzeninde kilit bir role sahiptir. Aynı zamanda bağışıklık sistemindeki farklı hücreleri de etkiledikleri için sitokin olarak da kabul edilebilirler.

Platelet derived growth factör (PDGF)'ün etkili olduğu hücreler; arteriyel düz kas hücreleri, fibroblastlar, glia hücreleri, arteriyel ve kapiller endotel hücreleri ve bazı lökositlerdir. PDGF; yara iyileşmesi, plasenta gelişimi, embriyogenez, santral sinir sisteminin gelişimi, gliogenez, erişkin döneme gelinceye kadar damar sisteminin gelişimi gibi temel biyolojik olayların yanı sıra, inflamasyon reaksiyonları, ateroskleroz, keloid oluşumu, akciğer ve kemik iliği fibrozisi, karaciğer sirozunda görülen fibrozis, nakledilen organın reddi, skleroderma ve romatoid artritteki bağ doku artışlarında, ayrıca tümör gelişiminde önemli bir role sahiptir. Bağ doku hücrelerinin artarak matriks proteinlerini üretmelerine neden olur. Fibroblastlarda aktin

reorganizasyonunu artırır. Vasküler yapılar üzerinde güçlü bir vazokonstriktördür. Polimorf nükleer lökositler ve monosit/makrofajları uyarır, kemotaksiye sebep olur.

Bu çalışma, KKKA hastalarının patogeneğinde, serum TGF- β 1 ve serum PDGF-B düzeylerinin hastalığın prognozu üzerine etkisini ve rolünü tanımlamayı amaçlamıştır. Bunun yanı sıra çalışmamızın sekonder amacı da, hastalığın seyri esnasında görülen ve tüm klinik boyunca oldukça ciddi seyreden, kanamalara ve organ yetmezliğine yol açan patolojik parametreleri ve bunların klinik seyirle ilişkisini araştırarak hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamaktır. Böylece bu çalışmamızın, henüz etkin bir tedavisi olmayan KKKA hastalarının prognozuna yönelik yapılacak çalışmalara yön verme konusunda faydalı olacağını, hem de eksik maddelerin yerine konması gibi tedavilerin gelişimine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Viral kanamalı ateş (VKA) birçok virus ile ilişkili, ateş ve kanama ile seyreden akut sistemik tutulumlu hastalıkları tanımlayan bir terimdir (1). Günümüzde kanamalı ateş oluşturan virusler, Filoviridae (Marburg, Ebola virus), Arenaviridae (Lassa virus, Junin, Machupo, Sabia, Guanarito virusleri), Bunyaviridae (Kırım Kongo kanamalı ateşi virusü, Rift Vadisi ateşi ve Hanta virus), Flaviviridae'dir. (Sarıhumma virusu, Deng virusu, Kyasanur orman hastalığı) (2).

KKKA etkeni, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* türündendir. Vektörü Hyalomma türünden, özellikle de *H.marginatum marginatum* cinsi kenelerdir (3). Afrika, Asya, Güney Doğu Avrupa ve Orta Doğu gibi birçok ülkede hastalık etkeni olarak izole edilmiştir. Virus insanlara enfekte olmuş kenelerin ısırması ile, viremik hayvanların kan, doku ve vücut sıvıları ile direk temas yoluyla bulaşabildiği gibi nozokomiyal olarak da bulaşabilmektedir (2). Ülkemizde görülen vakalarda mortalite hızı 2011 den itibaren % 5'in altındadır (4). Öncelikle karşılaşılan belirtiler; ateş, baş ağrısı, halsizlik ve myalji olup kanama genellikle ağır vakalarda görülmektedir (2).

2.1.2. Tarihçe

Dünyada, KKKA, II. Dünya Savaşı sırasında, 1944 ile 1945 yılları yaz mevsiminde Batı Kırım bölgesinde daha sıklıkla ürün hasatına yardım eden Rus erlerinden iki yüz kişinin hastalanması sonucu dikkat çekmiştir (5, 6).

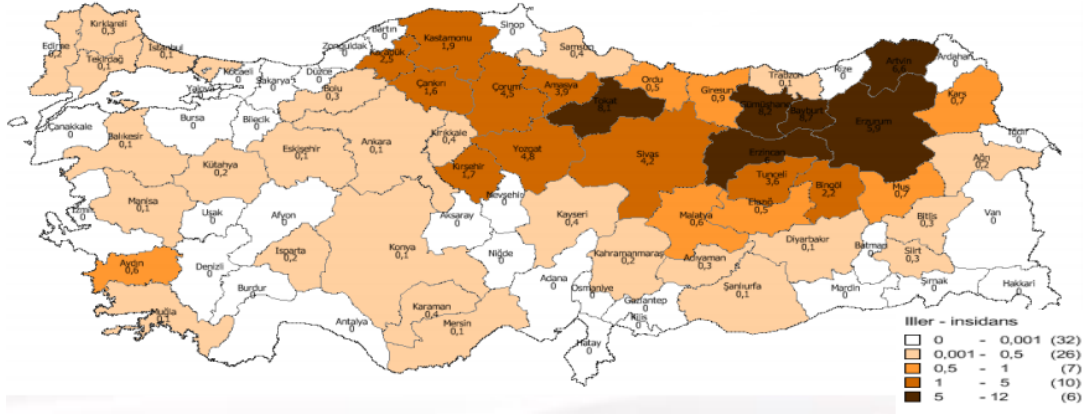
Ülkemizde, ilk defa doksanlı yılların sonlarına doğru bölgemizde ve merkezimizde fark edilen hastalık, daha sonra Karadeniz'de ve 2002 yılında Tokat, Sivas ve çevresinde sıklıkla görülmeye başlanmıştır. İç Anadolu ve Kuzey Doğu Anadolu Bölgelerinde yaklaşık 30 vilayeti kapsayan bir alanda her yıl görülmektedir (7, 8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Viral kanamalı ateşler içerisinde en sık olarak görülen hastalık, Kırım Kongo kanamalı ateşidir. Dünya genelinde otuzdan çok ülkede bildirilmiştir. Vakaların büyük kısmı 1970'lerden önce Sovyetler Birliği, Bulgaristan ve Uganda'dan rapor edilmiştir. Çin'de 1965 yılında %80 mortalite oranına sahip salgın belirlenmiş, fakat ayrıntılı bir rapor sunulamamıştır. 2000 yılı itibarıyla İran, Senegal, Arnavutluk, Pakistan, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Moritanya, Yunanistan ve Kenya'da yeni salgınlar rapor edilmiştir. Hindistan, Mısır, Portekiz, Fransa, Macaristan ve Benin'den serolojik sonuçlar rapor edilse de vaka bildirilmemiştir. (9).

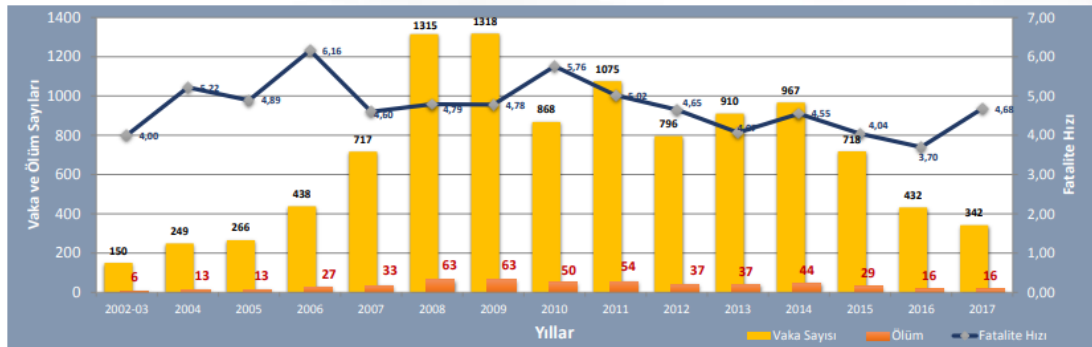
Serolojik olarak komşu ülkelerde daha önceden bildirilmesine karşın Türkiye'de ilk vaka 2002 yılında Kelkit Vadisi'ndeki Tokat şehrinde belirlenmiştir (10). İlkbahar ve yaz mevsimlerinde başta Tokat, Gümüşhane, Yozgat, Sivas, Çorum, Erzurum, Erzincan, Bayburt, ve çevresi olmak üzere İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi'nin güney kısımlarını içerisine alan geniş bir bölgede kene teması öyküsü olan, ateş ve kanama ile seyreden salgınlar bildirilmiştir (Şekil 1). Hastalık her sene yoğunluklu olarak mayıs-eylül aylarında görülmekte olup temmuz ayında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (11, 12).

Vakalar, gençlerde, kene popülasyonuna daha fazla maruziyet gösteren, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgınlarda, vakaların %90'ını çiftçiler oluşturmaktadır (13).



Şekil 1. Ülkemizde 2017 yılında KKKA İnsidans Haritası

Ülkemiz, günümüz dünyasında en sık KKKA hastasının izlendiği bölgelerden birisidir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2002 ve 2015 yılları arasında ülkemizde kanıtlanmış KKKA vaka sayısı 9637, hayatını kaybeden hasta sayısı 463 (%4,85) olarak rapor edilmiştir. Vaka ölüm oranı dünyada ortalama %30 oranında rapor edilirken, Türkiye’de bu oran % 5-10 arasındadır (14). Ülkemizde 2002-2017 seneleri arasında KKKA olgu sayıları, mortalite hızları aşağıdaki grafikteki gibidir (9).



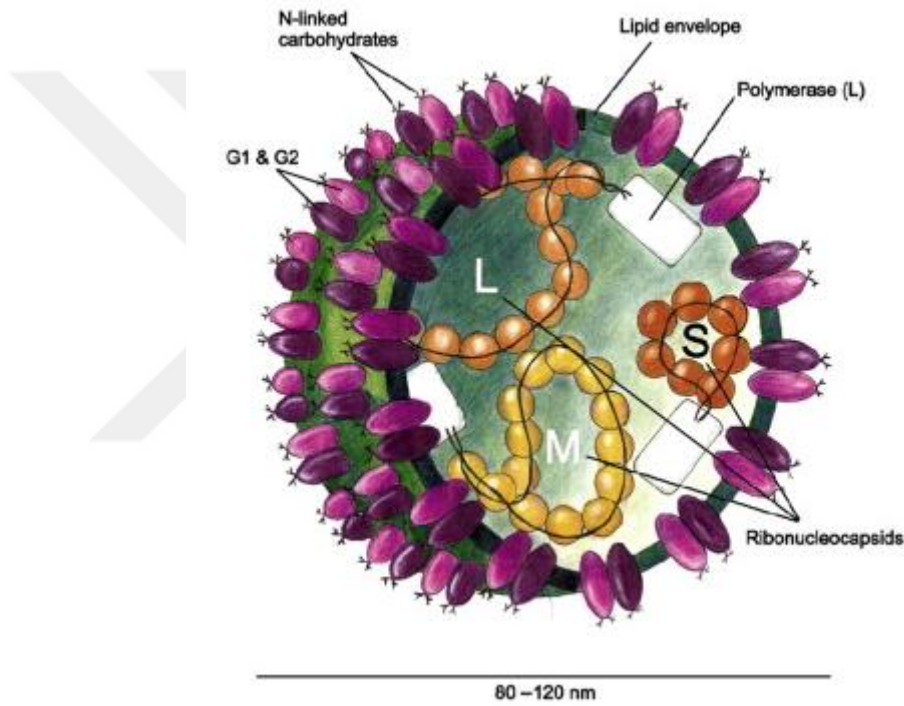
Grafik 1. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2002-2017 KKKA mortalite hızları

2.1.4. Etken

KKKAV, *Bunyaviridae* familyasının *Nairovirus* türündendir. Bunyaviruslar, zarflı ayrıca negatif polariteye sahip tek iplikçikli RNA parçacığından meydana gelmektedir (15). KKKAV’nın sekiz ayrı genetik subgrubu mevcuttur (15). Ülkemizdeki KKKAV izolatları Güneydoğu Rusya ile Kosova suşlarına benzerdir

ayrıca İran’da 2002 yılında izlenen salgındaki suşlardan farklılık göstermektedir (16). Türkiye’de iki farklı KKKAV suşu bulunmaktadır (17).

Bunyavirusların yapısal proteinleri üç genomun segmenti tarafından kodlanmaktadır. RNA-bağımlı RNA polimeraz (L-protein) büyük (L) segment tarafından, glikoproteinler (daha önce G1, G2 olarak tanınan GN, GC) orta büyüklükte (M) segment tarafından ve nükleokapsid proteini (N) ise küçük segment (S) tarafından kodlanmaktadır (18) (Şekil 2).



Şekil 2. KKKAV'nin şematik yapısı (19)

Elektron mikroskop analizleri incelendiğinde KKKA virion çapı ortalama 100 nm, virüsü saran zarfın kalınlığı da 5-7 nm tespit edilmiştir (19).

Virusun üç genomik yapısı dört yapısal proteini salgılamakta olup, bu proteinler hassas hücre reseptörleri aracılığı ile virüsü tanımlamaktadırlar. Large (L) segmenti $4.1-4.9 \times 10^6$, medium (M) segmenti $1.5-1.9 \times 10^6$, small(S) segmenti ise $0.6-0.7 \times 10^6$ moleküler ağırlık içermektedir. L segmenti viral polimerazı, M segmenti yapısal proteinleri (G1 ve G2), S segmenti ise viral nükleokapsidi kodlamaktadır (19).

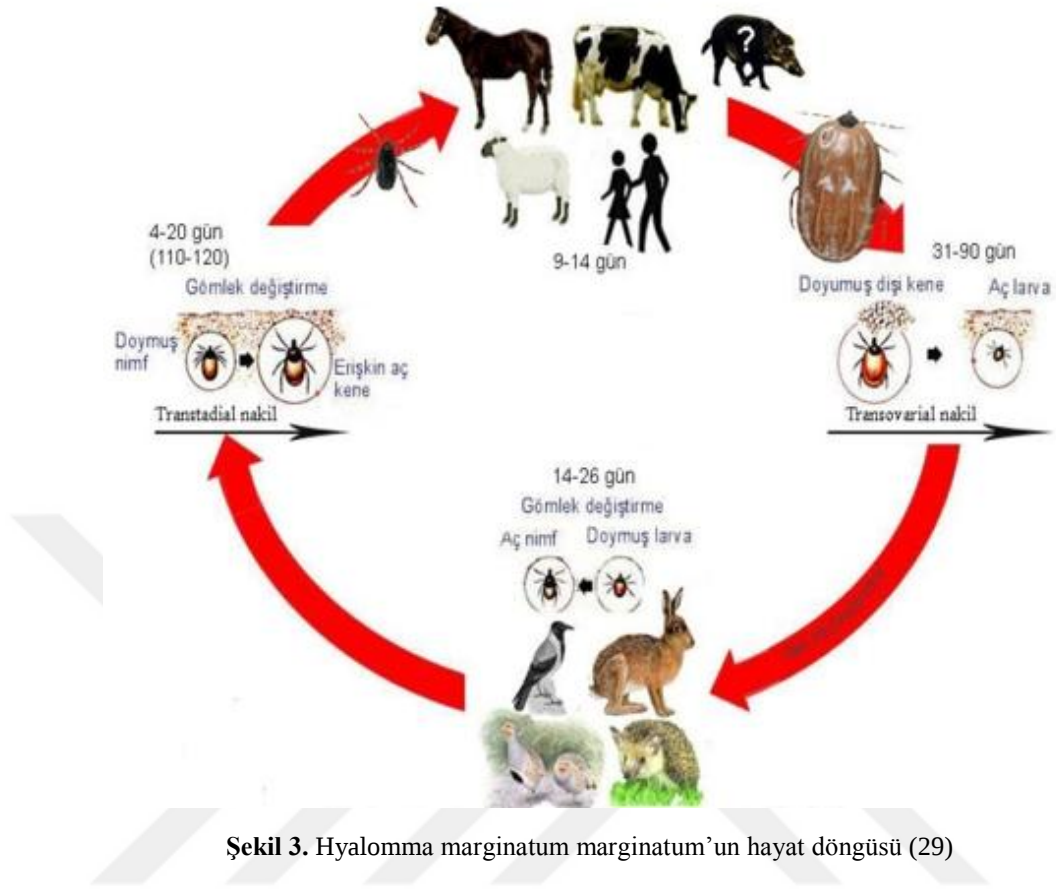
KKKAV, dezenfektanlar ve deterjanlar ile inaktive olabilmektedir. Dış ortama dayanıksız olup, 56°C'de 30 dakika içinde ve ultraviyole ışınlarının etkisi ile hızla inaktive olur. Kanda 40°C'de on gün canlı kalabilir, %1 hipoklorit ve %2 glutaraldehite duyarlı olup kültürde izole edilebilir (17).

2.1.5. Bulaşma

KKKA virusunun ana rezervuarları; tavşan, fare, domuz benzeri vertebralı yabani hayvanlar ve kenelerdir. Sığır, keçi, at gibi evcil hayvanların serumlarında da antikorlar tespit edilmiştir (20). KKKA virusu insanlara Hyalomma cinsi kenelerle bulaşır. Virus, hayvanlarda hastalık oluşturmamaktadır (20).

İnsanlara virus, kene tarafından ısırılma veya viremik dönem sırasında hayvanlara ait kan ile vücut sıvıları ve diğer enfekte dokularına temas ile bulaşmaktadır. Ayrıca, kenelerin el ile ezilmesi ve hasta insanların vücut sıvıları ile teması neticesinde de bulaş görülmektedir (21). Yapılan bir çalışmada KKKA hastalarının tükürük ve idrarında, kan düzeyine yakın viral yük gösterilmiştir (22). KKKAV insandan insana bulaşır ve patojenitesi yüksektir (8). Sağlık personeline bulaşma; enfekte kanlar, solunum ve diğer vücut sıvıları ile bulaşabilmektedir (23). Anneden bebeğe vertikal ve perinatal bulaş gösterilmiştir (24). Erbay ve ark. yaptıkları çalışmada; KKKA PCR pozitif iki annenin sütünü incelemişler ve viral yükü negatif olarak belirlemişlerdir (25). Cinsel yolla geçiş olabileceği de bildirilmiştir (26).

Çiftlik çalışanları, veterinerler, mezbaha çalışanları, hayvan bakıcıları, hasta hayvan, kenelerle ve küçükbaş hayvanlarla teması olanlar, askerler ayrıca kamp yapan bireyler riskli grupları oluşturmaktadır. Hastane personeline özellikle hastalarda gelişen kanama odaklarının bakım ve tedavisi sırasında bulaş söz konusudur. Hastanede evrensel enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı tutulması hastane çalışanlarına bulaşı önlemede etkili metoddur (27). Viral hemorajik ateşe yönelik sekonder profilaksi kapsamında, Ebola viruse karşı yapılan aşı çalışmalarında aşılamalardan bir ay sonra ve on iki ay boyunca bağışık yanıt elde edilmiştir (28). Ülkemizde de KKKA'ya yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir.



Şekil 3. Hyalomma marginatum marginatum'un hayat döngüsü (29)

2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri

Başlangıçta tüm VKA'ler benzer non-spesifik bulgularla karakterizedir. Genellikle halsizlik, myalji, baş ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, eklem ağrıları, gastro intestinal sistem bulguları görülebilir. Gastrointestinal semptomlarından bulantı, kusma, ishal, epigastrik ve abdominal bölgede ağrı ve hassasiyet izlenebilir. Bu vakalar bazen akut apandisit bazen de akut abdominal acil durumlarla karıştırılabilir. İnsan şuna kadar hastalığın tanımlandığı tek konakçıdır (30).

KKKA, klinik seyri esnasında dört evre olarak karşımıza çıkar. Bu evreler sırasıyla inkubasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemdir (31).

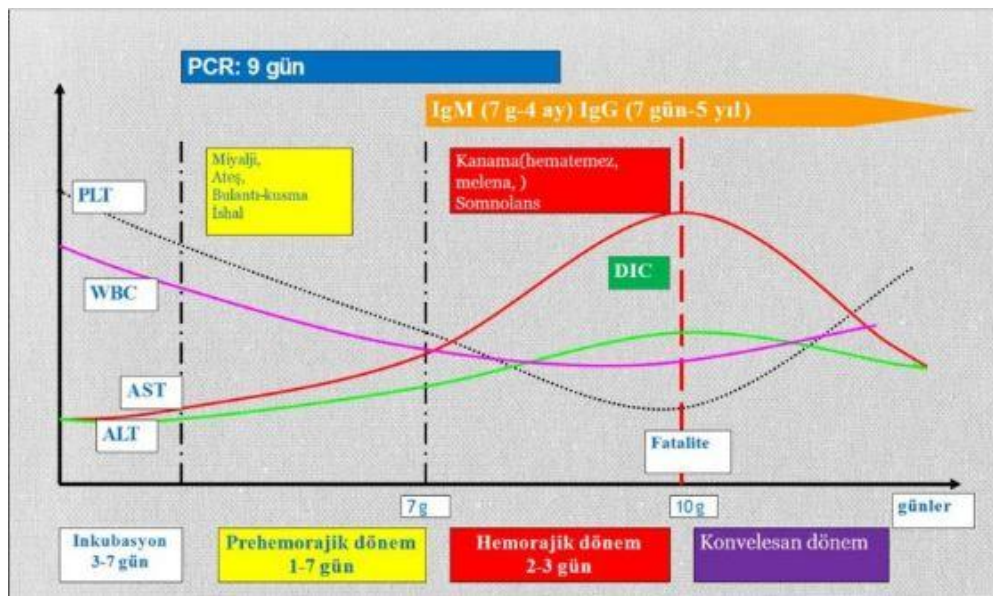
İnkubasyon Dönemi: Kenenin ısırmasıyla hastalığın ortaya çıkması arasındaki dönem olup mutlak bir zaman vermek zor olsa da üç ile yedi gün arası bildirilmektedir. (32). İnkubasyon süresi viral yük ve bulaş şekline bağlı olarak

değişkenlik gösterebilir. Hastaneye gelmeden önce geçen süre Türkiye’de ortalama beş gün iken Birleşik Arap Emirlikleri’nde bu süre üç gündür (31).

Prehemorajik Dönem: Ani ateş yükselmesi, baş ağrısı, kas ağrıları ve baş dönmesi görülür. Ateş ortalama dört ile beş gün arasında devam eder. Ateşe, ishal, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Yüz, boyun ve göğüste kızarıklık, skleral, konjunktival hiperemi görülür. Bu süreç bir ile yedi gün arasında devam etmektedir. Grip benzeri bu bulgular pek çok başka hastalıkta da görüldüğü için tanı koymak güçleşebilir. Yüz, göğüs, konjunktivada peteşiler çoğu vakada görülmektedir (33).

Hemorajik dönem: İki üç gün kadar kısa sürelidir ve akut gelişmektedir. Sıklıkla hastalığın üçüncü ile beşinci günleri arasında başlar. Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Genellikle nazal, gastrointestinal sistem, dişeti, vajinal ve subkonjunktival kanamalar izlenmektedir. Hepatomegali ve splenomegali hastaların yaklaşık olarak üçte birinde izlenir (33).

Konvalesan dönem: Bu dönem, hayatta kalan hastalarda hastalığın başlangıcından 10 ile 20 gün sonrası olarak kabul edilir. Bu dönemde işitme kaybı, polinörit, dispne, taşikardi, ağız kuruluğu, görme netliğinde azalma, hafıza problemleri gibi birden fazla sistemle ilgili semptomlar izlenir (31).



Şekil 4. KKKA'nın klinik ve laboratuvar seyri (2)

2.1.7 Patogenez

Viral kanamalı ateş (VKA) ile ilgili, son yıllarda çok sayıdaki çalışmalara rağmen, hastalığın patogenezinin temelindeki mekanizmalar tam anlamıyla aydınlatılamamıştır ve dolayısıyla KKKA'nın patogenezi tam anlamıyla anlaşılamamıştır (2). VKA sendromunda, immun sistemi iyileşmede önem arz etmektedir (2). Bulaş yolları ile vücuda giren virus, subkutanöz dokular, kutanöz dokular ve bölgesel lenf bezlerinde replike olur. İnkubasyon periyodu akabinde akut hastalık tablosuna benzer şekilde kısa bir viremi sonrasında ateş görülmektedir. Kan yoluyla başta lenf bezleri, karaciğer, dalak, olmak üzere pek çok doku ve organa yerleşen virus, sekonder viremi oluşturur. Makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive olmasıyla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişir (31).

KKKA sebebi ile hayatını kaybedenlerde, antikor cevabının yeterli olmadığı gösterilmiştir (31). İnflamatuvar mediatörler mortal vakalarda önemli rol oynamaktadır. KKKA sebebiyle hayatını kaybeden hastalarda IL-12, IL-6, TNF- α IL-10 gibi sitokinlerin yaşayan hastalara göre, daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16).

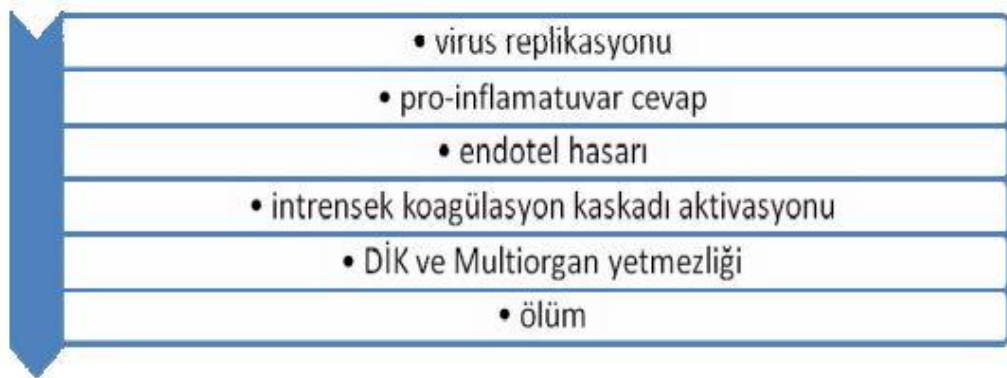
KKKA'da temel hedef endotel hücreleri ve hepatositlerdir. İmmunohistokimyasal ve ultrastrüktürel araştırmalarda KKKA vakalarında endotel hücrelerinde virus gösterilmiştir (34) (Şekil 5) . Endotel hücrelerinde, virus ve virus ile ilişkili tübüloretiküler cisimciklerin belirlenmesi, kapiller damarlarda fonksiyon bozukluklarına, bunun da hastalık esnasındaki klinik ve patolojik değişikliklere sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Kanamaya eğilimi, kapiller geçirgenlikteki artış ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları oluşturmaktadır (35).

Trombositopeni, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde önemli bir laboratuvar bulgusudur. Erken dönemde trombositopeni özellikle mortal seyreden vakalarda izlenmektedir (36). Trombositopeni, trombosit üretiminin azalması veya trombosit yıkımı ve endotel hasarı neticesinde gelişmektedir (2). Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin düşüklüğü bozulmuş senteze veya artmış tüketime bağlı olarak izlenebilmektedir. KKKA'nın erken ve belirgin özelliği olan yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı trombositlerin tüketimi görülmektedir. KKKA'da kemik iliği

analizlerinde hemofagositoz ve kemik iliği hipoplazisi izlenmiştir. Kanda kompleman sisteminin aktivasyonu ile immün kompleksler oluşmaktadır. Bu immün kompleksler kapiller yatakta hasar meydana getirerek böbrek ve akciğer yetmezliklerine sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra C5a monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF salgılanmasını tetikler. IL-1 ve TNF ise endotel hücrelerinden fibrinolizin baskılanması için plazminojen aktivatör-inhibitör (PAI) ve ekstrinsik pıhtılaşma yolunun başlaması için de doku faktörü serbestleşir. Sonuçta vasküler hasar ve permeabilite artışı ile damar içi pıhtılaşma şiddeti artar. Endotel hasarı, trombosit birikimi ve degranülasyonu ile intrinsik pıhtılaşma mekanizmalarını aktive edebilir (36).

KKKA'da meydana gelen karaciğer hasarının viral sitopatik etkiye bağlı olduğu gösterilmiştir (2). Karaciğer hasarı yaygın nekrotik odaklardan masif nekroza kadar değişiklik gösterir. Nekrotik hepatositler amorf kitle olarak görülür; inflamatuvar yanıt az veya hiç yoktur. Yaşamını yitirenlerde; beyin kanaması, miyokard infarktüsü, akciğer ödemi, plevral effüzyon, şok görülmektedir (37).

Çok az sayıda yapılan histopatolojik incelemelerde karaciğerde hafif nekroz, kupfer hücre hiperplazisi, nekrotik eozinofilik hepatositler, hepatik lobüllerin yaygın hasarına kadar değişen bulgular rapor edilmiştir. İnterstisyel pnömoni, dalakta belirgin lenfoid apoptoz, lenfoid agregatlar gözlenmiştir (37).



Şekil 5. KKKA'nın patogenezinin şematik gösterimi (38)

2.1.8. Tanı

Öykü: Kene ile ısırılma öyküsü, hangi mevsimde ısırılma olduğu, enfekte insan veya hayvan kanı veya dokularıyla temas öyküsü ve endemik bölgelere seyahat sorgulanmalı; klinik semptom ve bulgular analiz edilmeli, ateş ve kanama öyküsü olan vakalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalığın kesin tanısı virusun izolasyonu, serolojik ve moleküler yöntemlere dayanılarak konulmalıdır (37).

Virusun izolasyonu: Biyogüvenlik dört düzeyinde standartları olan laboratuvarlar kullanılmalıdır. Virusun izolasyonu, akut fazdaki kan-doku örneklerinin yenidoğan fare beynine ya da peritonuna ekilmesi ile yapılır. İki ile beş gün içerisinde sonuç alınabilir (2, 37). Doku kültürü olarak LLC-MK2, Vero, BHK21 ve SW13 kullanılır. Kültürde üretilmesinin duyarlılığı düşüktür. Spesifik monoklonal antikorlarla virusun doku kültüründeki varlığı IFA yoluyla saptanır (37).

Serolojik Yöntemler: ELISA, KKKK'inde antikor tespiti için kullanılan en yaygın tekniktir. Duyarlılığı %90'nın üzerindedir. IFA'nın daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. IgM akut enfeksiyonu gösterir ve enfeksiyonun ilk haftasında tespit edilir. Spesifik IgM düzeyi hastalığın başlangıcından iki-üç haftaya kadar en yüksek seviyededir ve enfeksiyondan yaklaşık dört ay sonra belirlenemeyecek düzeylere kadar geriler (36). Ig G hastalığın 7-10. gününde oluşur, hastalıktan beş yıl sonra da tespit edilebilir. Yeni bir enfeksiyon, çift örnekli serumda dört kat titre artışı, tek bir örnekte Ig M antikorlarının belirlenmesi ile tanımlanır. Fatal seyreden vakalarda antikor cevabı gösterilemeyebilir (39).

Moleküler Yöntemler: Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi, KKKAV enfeksiyonunun hızlı tanısında, tercih edilmesi gereken yöntemdir (40). Bu yöntem, hızlı, spesifik, sensitiftir (40, 41). Viremi genellikle hastalığın ilk 7-10 günü içinde gerçekleşir. Viral yük, hastalığın şiddeti ve mortalitesi hakkında bilgi verir (37). Özellikle kültürde izole edilemeyen olgularda, antikor tespit edilemeyen durumlarda ve hastalığın erken döneminde diyagnostiktir (37).

2.1.9. Olgu Tanımları

Şüpheli Olgular: Ateş yüksekliği, halsizlik, kas ağrısı gibi bulguları olan ayrıca endemik bölgede yaşayan veya endemik bölgelere seyahat eden olgulardır (2).

Olası Olgular: İlave olarak, lökositopeni, serum AST ve ALT yüksekliği ve trombositopeni saptanan olgulardır (2).

Kesin Olgular: Serumda veya doku örneklerinde IgM ya da PCR pozitifliği belirlenmiş olgulardır (2).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Diğer VKA'larda olduğu gibi KKKA'da erken tanı ile tedavi, enfeksiyonun önlenmesi ayrıca iyi yönetilebilmesi için önemlidir (31).

Başta KKKA olmak üzere VKA sendromları, gastraintestinal hastalıklar, hepatitler, tifo, şigelloz, riketsiyoz, leptospiroz, falsiparum sıtması ,borreliyo, septik şok, toksik şok, tripanozomiyazis, septisemik veba, meningokoksemi, kızamık, kızamıkçık, çiçek, bruselloz, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, babesioz, Q ateşi, lyme hastalığı, Kolorado ateşi, tularemi, Kayalık Dağlar benekli ateşi gibi hastalıklarla gerek klinik semptomları açısından gerek laboratuvar bulguları yönüyle karışabilir (6) (Tablo 1).

Tablo 1. KKKA’da ayırıcı tanı (42)

<i>Hastalık</i>	<i>Ayırıcı Tanı</i>
Enfeksiyonlar	
Bruselloz	Pansitopeni, Wright
Q ateşi	Seroloji (ELISA veya IFAT)
Riketsiya	Weil-felix testi
Erlhiyoz	Seroloji (ELISA)
Hanta	Pulmoner veya renal tutulum, seroloji, PZR
Diğer kanamalı ateşler	
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglutinasyon
Salmonella	Widal testi
Enfeksiyon dışı nedenler	
B12 vitamin eksikliği	Plazma ve serumda B12 düzeyi
Febril Nötropeni	Altta yatan hastalık
İlaç yan etkileri	
Metamizol	Öykü

2.1.11. Laboratuvar Bulguları

Hastalarda görülen laboratuvar bulguları, esasen etkilediği sistemlerle ilgilidir. Hematopoetik sistem tutulumunda lökopeni, nötropeni, trombositopeni izlenebilirken kanamaya bağlı anemi görülebilmektedir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yükseklikleri, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması, kanama zamanı ve protrombin zamanı (PT) uzaması, INR yüksekliği görülebilir. Bunun yanı sıra alkalen fosfataz (ALP), Gama glutamil transferaz (GGT) gibi enzimlerde de yükselme görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, kas enzimlerinden kreatin kinaz (CK) artışı izlenir. Hastalığın böbrek tutulumuna bağlı olarak idrarda proteinüri, hematüri görülebilir. Üre ve kreatinin değerleri de yükselebilir (43).

2.1.12. Tedavi

KKKA hastalığında esas tedavi destek tedavisidir. Hastaların mutlaka yatırılarak tedavi edilmeleri gereklidir. Hastalar, odalara yalnız veya aynı hastalığı

taşıyanlarla birlikte yatırılmalıdır (37). Hastalarda günlük en az bir kez hemogram, kanama zamanı ve biyokimyasal parametrelerinin takibi gereklidir (31).

Destek tedavisi: KKKA hastalığında temel tedavi destek tedavisidir (5). Ciddi mikrovasküler bozukluk gerçekleştiği durumlarda, agresif sıvı replasmanına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, hızlı verilen sıvı tedavisi belirgin pulmoner ödeme de sonuçlanabileceğinden her vaka kendi gereksinimine göre değerlendirilmelidir (44). Sıvı replasman tedavisinde, santral venöz basınç 8-12 mm civa ya da ortalama arteriyel basıncın 65 mm civarının üstünde olması hedeflenmelidir (44).

Trombositopeni tedavisinde trombosit replasmanı, aPTT'nin uzaması durumunda taze donmuş plazma replasmanı, anemiye yönelik tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekmektedir. Gastrointestinal kanama varlığında medikal tedavi olarak H₂ reseptör blokerleri verilebilir. Ciddi solunum sıkıntısı ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların yoğun bakımda izlenmesi önerilir. Trombositlerin fonksiyonunu bozabilecek veya toksik olabilecek aspirin, nonsteroid anti-inflamatuvarlar ve antikoagülanların verilmesi kontrendikedir. İntramüsküler enjeksiyonlardan ise kaçınılmalıdır (31, 37, 45).

Kanamalı hastalarda ve cerrahi operasyon planlanan hastalarda platelet sayısı <50,000/ml, kanaması olmayan hastalarda ise trombosit sayısı <10,000/ml' iken trombosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmalıdır (46). Taze donmuş plazma (TDP); INR düzeyinin 1,5 mg/dl'nin üzerine çıktığı, fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altındaki durumlarda önerilebilir. TDP, DİK varlığında eksikliği olan tüm koagülasyon faktörlerini içerdiği için daha üstündür. DİK gelişen hastalarda, altta yatan karaciğere ait bir hastalık mevcutsa, Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) uygulanabilir. Eritrosit süspansiyonu, hematokrit düzeyi %30'dan yüksek olacak şekilde verilir. Hastalara tam kan, eritrosit süspansiyonu yokluğunda verilebilir (47, 48).

Antiviral tedavi: KKKA'nın özgül antiviral tedavisi olmamakla birlikte, ribavirin, KKKA ve Lassa Ateşi dahil olmak üzere viral hemorajik ateş sendromlarında kullanılmış tek antiviral ajandır (49). Fakat etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Oral ribavirinin biyoyararlanımı %45'lerde olup,

plazmada 1-2 saatte pik seviyeye ulaşmaktadır. Plazma yarı ömrü ise yaklaşık olarak 24 saat civarındadır (50). Ribavirinin yapılan araştırmalarda, hücre kültürlerinde virus replikasyonunu engellediği gösterilmiştir (2). Ribavirin, hastalara başlangıçta 30 mg/kg ve ardından dört gün boyunca her altı saatte bir 15 mg/kg ve altı gün boyunca sekiz saatte bir 7.5 mg/ kg olacak şekilde toplamda on gün verilebilir (2).

Ribavirin, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, KKKA tedavisinde önerilmektedir (51). Ancak ribavirin için randomize klinik çalışmalar yetersizdir, etkisi ancak gözlemsel veya geriye dönük kontrollü çalışmalarla tanımlanmıştır (7, 52). Erken dönemde ribavirin kullanımı ile ilgili yapılan araştırmalarda, hastalığın başlangıcında viremi izlendiğinden ribavirinin etkin bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (53). Hastalığın kanama döneminin öncesinde sitokin fırtınasının başlaması sebebiyle, bu dönemde antiviral tedavi seçeneği yerine anti-inflamatuvar moleküllerin de etkin bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (46). Hastalığın erken döneminde ribavirin ile kortikosteroidlerin kullanımının yararlı olduğu gösterilse de bu gözlemsel bir çalışma ile sınırlı kalmıştır (46). Watts ve ark.'nın yaptıkları invitro bir çalışmada ribavirinin viral aktiviteyi inhibe ettiği gösterilmiştir (53). Fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, ribavirinin, kobaylarda ölüm oranlarını azalttığı, organlarda gelişen patolojiyi önlediği gösterilmiş ancak viremiyi önleyemediği tespit edilmiştir (54). Paragas ve ark.'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada ise ribavirinin KKKAV replikasyonunu engellediği gösterilmiştir (55). Türkiye'den yapılmış çalışmalarda ise kontrol grubuna göre ribavirin ile tedavi edilen hastalarda iyileşme süresi daha kısa bulunmuştur. Ancak, kan ve kan ürünü ihtiyacı, ortalama hastanede kalış süresi, ölüm oranları ve hastane giderleri karşılaştırıldığında ribavirin ile tedavi edilen hastalar ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (7, 56). Köksal ve ark.'ı 136 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda ribavirinin KKKA hastalarında, mortalite, prognoz ve hastanede yatış süreleri üzerine etkili olmadığını rapor etmişlerdir (52). Duygu ve ark.'ı 400 KKKA hastası ile yaptıkları çalışmada ribavirinin mortaliteyi azaltmadığını tespit etmişlerdir (57).

Tedavide sınırlı etkiye sahip olmakla birlikte, profilaktik olarak günde dört defa 500 mg oral ribavirinin hastaların kan ve kan ürünleriyle parenteral teması söz konusu olduğunda, toplam yedi gün süreyle verilmesi önerilmektedir (58-61).

Ribavirin kullanımı sonucunda hastalarda hemolitik anemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Embriyotoksik ve teratojenik olması nedeniyle gebelerde kullanımı kontrendikedir (46). Tüm bu nedenlerden ötürü, hastalıkta daha etkin bir ilaca ihtiyaç bulunmaktadır (46).

Kanama ve komplikasyon durumu olmaksızın $PLT:100000/mm^3$ olan veya $PLT:50000/mm^3$ olup yükselme eğiliminde bulunan hastalar için taburculuk kriteri olarak kullanılabileceği önerilmektedir (62).

2.1.13. Kötü Prognoz Kriterleri

KKKA'da farklı araştırmacılar, çeşitli klinik ve laboratuvar verilerinin prediktif rolünü araştırmış ve prognostik faktör olarak öne sürmüşlerdir. 1989 yılında Swanepoel ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, klinik semptomların başlamasından sonraki ilk beş gün içerisinde $WBC \geq 10.000/mm^3$, $PLT \leq 20.000/mm^3$, AST düzeyi $\geq 200 IU/L$, ALT düzeyi $\geq 150 IU/L$, $aPTT \geq 60$ sn ya da fibrinojen düzeyi $\leq 110 \mu g/dl$, gibi laboratuvar değerlerinden en az birinin varlığında hastalığın mortal seyredebileceğini tespit etmişlerdir (63).

Akıncı ve ark.'nın 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada, kanama, ishal, somnolans, splenomegali, yüksek viral yük, trombositopeni, lökositoz, uzun süreli $aPTT$, düşük fibrinojen düzeyleri ve yüksek ALT, AST ve LDH düzeylerinin mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (64).

Bunun yanı sıra analizler iki farklı ciddiyet skorum sisteminin geliştirilmesini mümkün kılmıştır (65, 66). Bakır ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada skorum sistemi; yaş, kanama, organ yetmezliği, serum transaminaz düzeyleri ve yaygın intravasküler pıhtılaşma parametrelerinden oluşmaktadır. Skorum mortaliteyi öngördüğünü ve bir klinisyenin hastayı üçüncü basamak bir hastaneye yönlendirmeye karar vermesini öngörebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, düşük veya hiç riski olmayan (<5 puan) hastaların hepsi, hayatta kalırken; orta derecede risk altında olanların (6 ile 10 arasında puan) ölüm oranı % 10; yüksek risk grubunun (> 11 puan) ölüm oranı % 67 oranında tespit edilmiştir (65). Dokuzoguz ve ark.'nın yaptıkları bir

çalışmada ise skorlama sistemi, trombosit sayısı, kanama, fibrinojen seviyesi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve uyku durumunu kapsamaktadır ve endeksin vaka yönetimi ve ilaç değerlendirme çalışmaları için yararlı bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ölüm tahmini için önerilen şiddet endeksi 3.27 olasılık oranına sahipti (% 95 güven aralığı 2.09-5.13) (66).

Ergönül ve ark.'nın yapmış olduğu başka bir çalışmada ise trombosit sayısı 20.000/mm³ altında veya AST düzeyi 700 U/L ve üzerinde veya ALT düzeyi 900 U/L ve üzerinde veya aPTT süresi 60 saniye ve üzerinde veya fibrinojen düzeyi, 110 mg/dL ve altında olması kötü prognoz kriterleri olarak tanımlanmıştır (67).

2.1.14. Korunma ve Kontrol

KKKA temas izolasyonu gerektiren hastalıklardandır. Hem endemik bölge için, hem de hastanede hasta takip ederken gerekli önlemler alınmalıdır. Mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan uzak durmak gerekmektedir. Bu tür alanlarda bulunmak gerekiyor ise kısa giysiler giymekten ve çıplak ayakla dolaşmaktan kaçınılmalıdır. Lastik çizme giyilmeli ve pantolonların alt kısmı çorap içerisine sokulmalı, vücut zaman zaman kene açısından taranmalı; şayet vücuda yapışmamış olanlar toplanmalıdır. Şayet kene vücuda yapışmış ise ezilmeden ve ağız kısmı koparılmadan yapıştığı yerden çıkarılmalıdır (46).

Hyalomma türü keneler ülkemizde genel olarak Nisan-Ekim ayları arasında aktiftirler. Şüpheli veya doğrulanmış vakalar izole edilmeli, personele gerekli eğitim verilmeli, hasta ve hastanın salgıları ile temas esnasında mutlaka universal tedbirler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Hasta odasının kapısı kapalı tutulmalı, ziyaretçi alımı kısıtlanmalıdır. Tekrar kullanılacak medikal aletler öncelikle organik maddelerin uzaklaştırılması için su ve deterjanla yıkanmalıdır, tam bir dekontaminasyon için 10 dakika boyunca %0,5 klor solüsyonu ile (5000 ppm serbest klor içeren solüsyon) yıkanmalıdır (68). Çevresel yüzeyler 1:100 (yüzey temizliği için) klorlu dezenfektanlar ile temizlenmelidir (20). KKKA hastalarında kan alma ya da diğer invaziv işlemler asgari düzeyde olmalı, alınan numuneler laboratuvar güvenliği olan yerlerde çalışılmalıdır (68).

Temas söz konusu olduğunda ise temas edenin minimum iki hafta kadar ateş ve diğer klinik bulgular açısından takibi gerekmektedir. Yüksek riskli temas söz konusu ise profilaktik olarak ribavirin başlanılmalıdır (68). Bunun yanı sıra ülkemizde aşı çalışmaları devam etmektedir (4).

2.2. TGF- β (Transforming Growth Factor Beta)

2.2.1. Genel Özellikleri

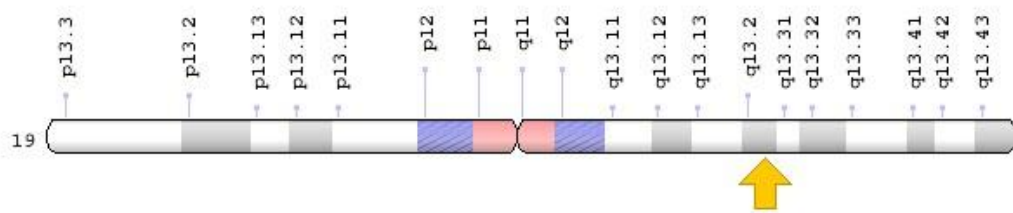
TGF- β ailesi, organizma gelişimini çok yönlü regüle eden, ekstrasellüler büyüme faktörlerinin büyük bir grubudur. Organizmanın tüm dokularının gelişiminde, homeostazisinde, tamirinde önemli rolü olan TGF- β ailesi, yapısal olarak ilişkili çok sayıda polipeptid büyüme faktörleri içerir, bunların her biri hücre çoğalması, farklılaşması, hareketi, adezyonu ve ölümü gibi hücresel süreçleri kontrol etme yeteneğine sahiptir (69). TGF- β ailesi, hedef hücrenin uyarıya verdiği cevabın şekline bağlı etkileri olan, çok yönlü agonistlerdir. Örneğin, bu ailenin bir üyesi olan TGF- β 1, mezenşimal gelişimin düzenleyicisi olarak tanımlanmış ayrıca epitel hücreleri için antimitojen olduğu tespit edilmiştir (69, 70).

Birçok hücre tarafından sentezlenen ve sitokin ailesinin başlıca üyelerinden olan Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β) ailesinin, (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) memelilerde üç izoformu vardır (71). İnsanda en fazla bulunan form, transforme edici büyüme faktörü beta-1'dir (TGF- β 1) (71) .

TGF- β ve ilgili faktörler, iki tip reseptör olan, serin/treonin protein kinazları bir araya getirerek gen ekspresyonunu düzenlerler. Bu kinazlardan biri diğerini fosforlar, bu fosforlanan kinaz SMAD (Sma and Mad proteins) proteinlerine dönüşür. SMAD'lar, hücre çekirdeğinin içerisine sinyal götüren ve özel olarak DNA'ya bağlanma yeteneği ile transkripsiyonel kompleks oluşturan protein ailesidir (72, 73). TGF- β ailesi üyeleri, serin/treonin kinaz aktivitesine sahip reseptörlere tutunarak hücresel hareketlerin başlamasını sağlarlar.

Serin/treonin kinaz reseptör ailesi, yapısal ve fonksiyonel özellikleri baz alınarak tip I ve tip II reseptörler olmak üzere iki subgruba ayrılmıştır (74). Tip I ve tip II reseptörlerin kinaz bölgeleri, serin/treonin protein kinaz bölgesinin dizileriyle uyumluluk göstermektedir. Buna bağlı olarak, tip I reseptörler kendi substratlarını fosforlarken, serin rezidüleri üzerinde SMAD proteinlerini fosforlar. Buna karşın tip II reseptörler, kendilerini ve serin-treonin rezidüleri üzerindeki tip I reseptörleri fosforlarken, tirozin rezidülerini fosforlama işlemini gerçekleştiremez (75, 76).

TGF- β geni 19q13.2 lokasyonunda yer alır ve TGF- β proteinlerinin üst familyasına ait salgılanan bir ligandı kodlar (77). Bu familyanın ligandları gen ekspresyonunu düzenleyen SMAD ailesi, transkripsiyon faktörlerini seçen ve aktive eden çeşitli TGF-beta reseptörlerine bağlanır (77). Kodlanan pre-protein proteolitik işleminden geçirilip latency-associated peptide (LAP) ve matür peptid haline gelir. Bu proteinler matür peptid homodimerinden oluşan latent formda, LAP homodimeri olarak, latent TGF- β bağlanan protein halinde ya da sadece matür peptid homodimerinden oluşan aktif formda bulunur. Matür peptid aynı zamanda diğer TGF- β üyeleriyle heterodimer meydana getirebilir (77). Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon seyri birden fazla yol sayesinde hücrenin homeostazına katkı sağlayabilir. (78). TGF- β 1 sinyalizasyon mekanizmasının bozulması, ekstrasellüler matriks üretimini uyarak fibrojenizisi iletir (78).



Şekil 6. TGF- β 1 geninin kromozomal lokasyonu

2.2.2. TGF- β 'nin fonksiyonları

TGF- β , hemostaz, embriyogenez, immunsüpresyon, inflamasyon, proliferasyon, diferansiasyon, motilite, apoptozis, anjiogenez, mikro çevre ve

ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandırılması gibi çeşitli hücresel işlemlerde yer alan, polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür (79).

TGF- β 'nin antiproliferatif etkisi: Normal hücrelerde TGF- β 'nin başlıca fonksiyonu proliferasyonu baskılaması ve diferansiasyonu hızlandırması ile ilgili olup, epitelyal ve hematopoetik hücrelerde antiproliferatif etkilidir ve hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlamaktadır (78). Hücrenin G1 evresinde durdurulması, terminal farklılaşmanın artışı, hücre ölümü aşamalarının aktive edilmesi gibi hücre proliferasyonunun negatif regülasyonunun değişik formları, TGF β 'nin hedef hücreler üzerindeki ana etkileri olarak kabul edilmektedir (80). İnsan tümöründen üretilmiş hücre hatlarında bu tip uyarılardaki eksiklik birçok çalışmada tanımlanmıştır (81). TGF- β sinyal iletiminin aksaması nedeniyle kansere yatkınlık ve bunun sonucunda kanserler gelişebilir (81).

TGF- β 'nin proapoptotik etkisi: Bazı hücrelerde TGF- β , tam anlamıyla aydınlatılamamış bir mekanizma ile apoptozu indüklemektedir. TGF- β -SMAD yolu etkisi ile TIEG-1 (TGF β -inducible-early-response gene) geni indüklenir. TIEG-1 apoptozu indükleyen ve proliferasyonu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür (82). TGF- β tarafından başlatılan apoptoz sürecinin indüksiyonu hepatoma hücrelerinde ise DAPK (death-associated protein kinase)'ın aktivasyonu ile gerçekleştirilir (83). TGF- β , mide karsinom hücrelerinde, Fas reseptörlerine tutunarak sitozolde kaspazların aktivasyonunu ve hücrenin apoptoza uğramasına sebep olmaktadır (84). Prostat karsinomu hücrelerinde TGF- β 'nin başlattığı apoptoz aşamalarına ARTS (apoptoz regülatörü) ve Daxx (Fas reseptörlerine bağlanan) proteinlerinin de katıldığı bildirilmiştir (85). Günümüzde TGF- β 'nin antiproliferatif ve tümör süpresif etkisi tümör hücrelerinde anlaşılabilen bir yolakla ortadan kalkar. TGF- β onkogenik özellikler kazanır, kanser hücreleri TGF- β sayesinde kontrolsüz olarak çoğalmaya başlar, tümör komşu dokulara yayılır (invazyon) ve metastazlar oluşur (86).

TGF- β 'nin anti- inflamatuvar etkisi: TGF- β en potent immünsüpresif büyüme faktörlerinden olup, immun sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitotoksik T hücrelerini baskılayarak düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immun ve

inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır (87). TGF- β lökosit göçü için kemotaktik uyarıcılar sağlar ve bu hücrelerin yapışma molekül aracılı lokalizasyonunu düzenler.

TGF- β 'nin fibrozis üzerine etkileri: TGF- β yara iyileşmesi için gerekli olsa da, TGF- β 'nin aşırı üretimi, skar dokusu ve fibrozun aşırı birikmesine neden olabilir (88). Hayvanlarda, TGF- β 'nin aşırı ekspresyonu böbrek, karaciğer ve akciğer fibrozisi ile sonuçlanır (89). Diyabetik nefropati (DN), diyabetes mellitusun ciddi bir mikrovasküler komplikasyonudur. Yapılan birçok çalışma, diyabetik nefropatide fibrotik böbrek hastalığı olan hastalarda TGF- β mRNA'nın ekspresyonu ve TGF- β üretiminin arttığını göstermiştir (90).

2.3. PDGF (Platelet Derived Growth Factor)

2.3.1. Genel Özellikleri

PDGF (Platelet Derived Growth Factor) tam kanda bulunur ve plateletlerden köken alır. Plateletlerin alfa granülleri, en önemli depo yeridir. PDGF'nin disülfid bağı ile bağlı, yapısal olarak benzer α ve β polipeptid zincirlerini içeren homo ya da heterodimer şeklinde PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB izoformları, hücresel etkilerini gösterdikleri protein kinaz reseptörü olmak üzere PDGF- α ve PDGF- β , iki grup reseptörü tanımlanmıştır (91). PDGF'nin α ve β zincirinin her ikisi de prekürsör moleküller olarak sentezlenir ve NH₂ terminalinden proteolitik işleme tabi olur. İnsan plateletleri doğal olarak hem α hem de β zincirlerini sentezleyebilmektedir (92). PDGF'nin α ve β zincir genleri sırasıyla 7. ve 22. kromozomlarda yer alır (93). PDGF sentezleyen tüm hücre çeşitleri hem α hem de β zincirini oluşturur (93). Fakat zincirlerin sentezi transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel aşamada bağımsız olarak düzenlenir. PDGF izoformları hedef hücreler üzerindeki etkilerini yapısal olarak ilişkili iki protein kinaz reseptörünü aktive ederek gösterirler. Hücre dışında her reseptör beş adet immunglobulin benzeri bölgeler içerir. Hücre içinde ise bir tirozin kinaz parçası bulunur. PDGF-AA $\alpha\alpha$ reseptör homodimerlerini, PDGF-AB $\alpha\alpha$ homodimerlerini, $\alpha\beta$ reseptör heterodimerlerini ve PDGF-BB de α ve β reseptörlerinin her üç dimerik kombinasyonlarını uyarır (94). Bu üç dimerik PDGF reseptörünün

(PDGFR) iletileri ile örtüşür fakat tamamen aynı hücresel sinyalleri aktarmazlar. Alfa ve beta reseptör homodimerlerinin her ikisi de güçlü mitojenik sinyalleri iletirler (91).

PDGF-B zincir gen üretimi 22. Kromozomda yerleşmiştir (93). 3,5 kb uzunluğunda mRNA sentezleyen, 241 aminoasit uzunluğunda protein zincirini kodlayan PDGF-B geni, yapı olarak PDGF-A geniyle aynı iken ekson iki ve üçün N-terminal ucu kodlanması ve ekson yedinin tamamıyla kodsuz olması gibi bazı farklılıklar içerir (95). PDGF-A, PDGF-B hücre içerisinde endoplazmik retikulumda disülfid bağlı dimerlerde toplanmaktadır. Haberci moleküller gibi sentezlenmelerine rağmen aktifleşmezler (96).

Vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar gibi birçok hücre tarafından sentezlenen PDGF-B'nin organlardaki sentezinin ise plasenta ve kalpte gerçekleştiği raporlanmıştır (97).

PDGF'nin hücrelerin proliferasyonu ile birlikte transformasyonunda da rol aldığı, bunun yanı sıra apoptozu regüle ettiği ve doku yenilenmesi boyunca fibroblastlar, kondrositler, glia hücreleri gibi daha birçok hücre tarafından salgılandığı gösterilmiştir (98). PDGF'nin bu hücrelerin yanı sıra trombositler, makrofajlar, astrositler, endotel hücreleri, megakaryositler, blastosistler gibi embriyo hücreleri ile, meme kanseri, lösemi, hepatoma, mesane kanseri, kolon kanseri gibi çok sayıda tümör hücreleri tarafından da sentezi gerçekleştirilmektedir (96).

PDGF'nin hem A ve B zincirinin her ikisi de NH_2 uçta ve B zincirinde, COOH uçlarında proteolitik yol ile haberci moleküllere benzer şekilde sentezi gerçekleşmektedir (92). Çok sayıda hücre tarafından salgılanan PDGF'nin özellikle düşük oksijen ve trombin düzeyleri, büyüme faktörleri ve stokinlerin uyarılması ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde sentezi artış göstermektedir. Östrojenin medikal tedavisi sırasında α ve β reseptörü salınımının arttığı gösterilmiştir (99).

2.3.2. PDGF'nin fonksiyonları

PDGF'nin çok sayıda sistemi etkileyen, büyüme uyarıcı, dokuların şekillenmesi, kemotaksis, yara iyileşmesi, anjiyogenezis ve iskelet kas sistemi rejenerasyonları gibi önemli fonksiyonları mevcuttur. Bunun yanı sıra PDGF, eklem enfeksiyonları, aterosklerozis, kemik iliği fibrozları gibi patolojilerde düzenleyici rol almaktadır (99). PDGF, normal doku hücrelerini ve tümör hücrelerini otokrin ya da parakrin yolla uyarılmasını sağlayarak bu hücrelerin proliferasyonunu düzenler (100).

PDGF, erken embriyonik dönemde, mitojenler gibi davranarak, farklılaşmamış mezenşim hücreleri ile progenitör hücrelerin artmasını sağlamaktadır. Bunu takip eden dönemlerde ise, doku şekillenmesi ile hücrelerin farklılaşmasında da etkin rol oynarlar (101). PDGF-A/PDGFR- α sinyali solunum, gastrointestinal ve ürogenital sistemlerdeki intersitisyel hücre artışında önemli rol oynamaktadır. Perivasküler hücrelerin bir araya gelmesinde PDGF-B/PDGFR- β sinyali, önemli bir role sahiptir. Renal yapılarda filtrasyon ünitelerinin gelişmesi, glomerüler kapillerlerin oluşumu PDGFR- β pozitif mezenşimal hücrelere göre şekillenmektedir (102) .

PDGFR- α ve PDGFR- β tarafından bağlanan ve aktive edilen PDGF'nin beş izomerik formu bulunmaktadır. PDGF ilk etapta trombositlerin α granüllerinden izole edilmiştir. PDGF, embriyonik ve erişkin dönemde hücre çoğalması ve farklılaşması, kemotaksis, apoptoz regülasyonu gibi önemli fonksiyonları olan oldukça etkili bir büyüme faktörüdür (94).

PDGF reseptörleri kapiller endotel hücrelerinde de eksprese edilirler. PDGF'nin damar oluşumunu artırıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etki VEGF ve bFGF'e göre daha zayıftır (103).

PDGF uyarısı, azalmış platelet agregasyonu ile sonuçlanır. PDGF yönünden zengin insan trombositleri α reseptörleri içermelerine rağmen β reseptörlerini taşımazlar. Ayrıca PDGF reseptörleri platelet prekürsörü olan megakaryositler üzerinde de gösterilmiştir. Trombinin indüklediği platelet agregasyonu sonrası, alfa granüllerden PDGF salınımı gerçekleşir ve buna PDGF α reseptör aktivasyonu eşlik

eder. Bu etki PDGF antikorları ile engellenebilir. Elde edilen veriler plateletlerden salgılanan PDGF'nin platelet agregasyon kontrolünde otokrin bir geri bildirim rolünün olduğuna işaret eder (103).

Bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, transplantasyon sonrası tıkalıcı bronşiolit, histiositozis X, kömür işçisi pmönokonyozu, hipoksik pulmoner hipertansiyonu izleyen fibrozis, yüksek konsantrasyonda oksijene maruziyet ve asbestoz maruziyetinin de dahil olduğu akciğer fibrozisinin diğer formlarında PDGF aşırı ekspresyonu saptanmıştır(103).

PDGF'nin yara iyileşmesindeki rolü, fibroblastların ve düz kas hücrelerinin kemotaksisini, bölünebilirliğini artırmaktır. Nötrofillerin ve makrofajların kemotaksisini artırır. Makrofajların iyileşme sürecinin çeşitli dönemlerinde diğer büyüme faktörlerini üretmeleri ve salgılamaları için stimüle ederler. Ayrıca PDGF'nin fibronektin, kollajen, proteoglikanlar ve hiyalüronik asit gibi birçok matriks molekülünün üretimini artırdığı gösterilmiştir. PDGF fibroblastlar tarafından kollajenaz üretimini ve sekresyonunu uyarır. Bu fonksiyonu yara iyileşmesinde yeniden yapılanma fazında bir rolünün olabileceğini gösterir. Klinik çalışmalarda PDGF-BB'nin dekübit ülserde iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir. İyileşen yaraların analizi, PDGF-BB'nin fibroblast çoğalmasını ve farklılaşmasını artırdığını göstermiştir. PDGF-BB'nin, özellikle diyabetik hastalarda olduğu gibi azalmış yara iyileşme kapasitesi bulunan kişilerde yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (28). PDGF, sağlıklı yetişkinlerin arterlerinde düşük seviyelerde ekspresse edilirken aterosklerozun karakteristiği olan inflamatuvar fibroproliferatif cevapla birlikte ekspresyonu artmaktadır. PDGF'nin aterosklerotik lezyonlardaki rolünün, düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göçünü uyarmak, çoğalmalarını sağlamak ve bu bölgede matriks molekül üretimini artırmak olduğu düşünülmektedir. PDGF aşırı aktivasyonu birçok farklı hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Glioblastom ve sarkomların ilerlemesinde, PDGF genellikle tümör hücre büyümesinde otokrin uyarılar oluşturur. Ek olarak PDGF'nin parakrin stromal hücre uyarısı, tümördeki değişik hücre tiplerinin büyüme dengesinde önem taşır. Ateroskleroz, akciğer fibrozisi, karaciğer fibrozisi ve myelofibrozisi kapsayan birçok fibrotik koşullarda

PDGF aşırı aktivitesi gösterilmiştir. Bu nedenle potent ve spesifik PDGF antagonistleri klinik kullanım için uygun olabilir (104).

PDGF, invitro düz kas hücreleri ve fibroblastlar için kemotaktik etkiye sahiptir, bu nedenle tübulointerstisyel fibrozisin önemli bir mediatörü olabilir. Ayrıca in vitro ortamda PDGF tip V kollajen ve hyaluronat sentezini artırırken, fibroblastlar tarafından sülfatlanmış glikozaminoglikanları azaltır. PDGF-BB infüzyonu, hücrelerin myofibroblasta dönüşmesiyle in vivo renal tübulointerstisyel fibroblast çoğalmasını tetikler. Hücresel çoğalmanın aşırı artışında apoptozisin görülmesi, tübulointerstisyel hiperplaziye karşılık olarak apoptotik hücre ölümünü tetkikleyen faktörlerin aktif hale getirildiğini göstermektedir. Spesifik antagonistlerle PDGF-BB gibi büyüme faktörlerini hedeflemek tübulointerstisyel hastalıkların tedavisi için terapötik strateji sağlayabilir (105).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Bölüm Kurulunun ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı (22.04.2019 tarih, 3 nolu toplantı, karar no: 35) alınarak yapılan bu çalışmada, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Mart 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen erişkin hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Hasta Seçimi

Mart 2017 ve Eylül 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde KKKA tanısıyla yatırılarak takip edilen ve tedavileri yapılan erişkin 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan, hastaneye yatışlarının ilk günü ve hastaların şikayetlerinin altıncı gününde olmak üzere iki kez kan alındı. Çalışma kapsamındaki hastaların detaylı anamnezleri alındı. Hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi. Hastalık nozokomiyal yol ile bulaşabildiğinden hastaların takibi sırasında, personel eğitimi yapıldı ve bulaşı önlemeye yönelik sıkı bariyer önlemleri (eldiven, önlük, maske vb.) alındı. Her hasta için şu veriler hasta dosyalarına kaydedildi:

1. Demografik ve epidemiyolojik bulgular: Yaş, cinsiyet, hastanın mesleği, yaşadığı yer, epidemi bölgesine seyahat öyküsü, kene ve hayvan teması, kenenin çıkarılma öyküsü.
2. Klinik bulgular: Hastalık semptomlarının başlangıç zamanı, başvuru anındaki hastalık semptomları ile klinik bulguları.
3. Laboratuvar bulguları: Biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleri.
4. Uygulanan tedaviler: Ribavirin tedavisi, verilen kan ve kan ürünleri (trombosit süspansiyonu ve eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, tam kan).
5. Sonuç verileri: Şifa ya da ölüm (Ek 1=Form).

Hastalar, bilimsel olarak kabul görmüş Ergönül ve ark.'nın önerdiği modifiye kriterler (trombosit sayısı $\leq 20.000 \text{ mm}^3$, AST $\geq 700 \text{ U/L}$, ALT $\geq 900 \text{ U/L}$, aPTT $\geq 60 \text{ sn}$) ve klinik olarak kötü prognoz kriterleri de göz önüne alınarak, hafif-orta ve ağır hasta grupları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Belirlenen iki grup istatistiksel analize tabi tutuldu. Sağlıklı kontrol grubu aynı yörede bulunan, yaşam özellikleri benzer, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu sağlıklı gönüllü erkek ve kadınlar arasından seçilen 30 kişi tarafından oluşturuldu. Kontrol grubundan sadece bir kez serum seviyeleri ölçüldü ve ayrı ayrı kaydedildi. Kontrol grubundaki hiçbir olguda bilinen hepatik, renal, gastrointestinal hastalık, pankreatik yetmezlik, akut kardiyovasküler yetmezlik, serebrovasküler hastalık ve hipertiroidizm öyküsü mevcut değildi. Ayrıca kontrol grubundaki olguların hiçbirisi, son bir aydır sigara ve ilaç kullanmamışlardı.

3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları

3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması

Hastaların kanları gönüllülük esasına göre alındı ve gönüllü bilgilendirme formu okunarak hasta ya da yakını tarafından onam formu olarak imzalatıldı (Ek 2). KKKA şüphesi olan her hastadan hastaneye yatışında iki adet en az 5 ml'lik tüplere olacak şekilde kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de (devir/dk) beş dakika santrifüj edilerek ayrıştırıldı ve elde edilen serumlar eppendorf tüplerine alındı. Bir serum örneği KKKA tanısında kullanılan serolojik ve virolojik testlerin yapılması için taşıma kurallarına uyularak bölge referans merkezi olan Erzurum Bölge Halk Sağlığı Laboratuvarına'na gönderildi. KKKA tanısı IFA ile saptanan spesifik Anti-IgM antikoru ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği ile konuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalar bu referans laboratuvarı tarafından yapılan testler sonucunda, PCR ile serum örneklerinde KKKAV varlığı teyit edilmiş hastalardı. Hastaların diğer serum örneği ise, TGF- β 1 ve PDGF-B seviyelerinin sonradan ölçülmesi için -80°C'de saklandı. Kontrol grubu bireylerinin serumları da aynı şekilde hazırlandı ve çalışma yapılincaya kadar aynı şartlarda saklandı.

3.3.2. Serum TGF- β 1 VE PDGF-B Seviyelerinin Saptanması

Hasta grubunda, KKKA harici bilinen akut enfeksiyonu olanlar, gebeler, akut veya kronik tüberkülozu olanlar, son bir ay içinde anti- inflamatuvar ilaç alanlar ile KKKA tanısı için PCR testleri negatif olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait önceden alınan ve -80°C’de saklanan serum örneklerinde, TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Dondurulmuş serum örnekleri 48 saat öncesinde -20°C ye ve 24 saat öncesinde de +4°C ye alındı. Çalışmanın yapıldığı gün 30 dakika kadar oda sıcaklığında bekletildi ve çözünmeleri sağlandı, vortexle numuneler karıştırıldı. Belirlenen yöntemle tüm ölçümler yapıldı. Serum TGF- β 1 (Lot no:201911, sinogeneclon, China) ve serum PDGF-B (Lot no: 201910, sinogeneclon, China) ticari kitleri satın alındı, ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı ve kaydedildi.

Çalışmanın tamamı Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında hazırlanmış özel alanda Enfeksiyon Komitesinin kontrolünde gerçekleştirildi. Çalışma sonrası yüzey temizliği, cihaz ve malzeme dezenfeksiyonu belirlenen kurallar çerçevesinde yapıldı.

3.3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmorov Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, grafikleme yöntemleri ile araştırıldı. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için T testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, bağımlı iki sayısal değişkenin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplardaki dağılımlarının değerlendirilmesinde χ^2 ve Fisher’s exact testlerinden yararlanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman’s rho korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı. TGF- β 1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastaların hayatta kalma durumunu belirlemede tanı testi olarak

kullanılabilirliğini belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Hastaların hastaneye yatışlarının birinci ve şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri;

- Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında
- Hafif-orta ve ağır hasta grupları arasında
- Kanaması olan ve olmayan hastalar arasında
- Ölen ve yaşayan hastalar arasında
- Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının ALT, AST, LDH,CK, PT, PTT, INR, PLT,WBC laboratuvar bulguları arasında; istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Çalışmaya 50 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların 26'sı (%52) erkek, 24'ü (%48) kadın iken, sağlıklı kontrol grubunun 15'i erkek (%50), 15'i kadın (%50) bireylerden oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2). Hastaların yaş ortalaması 50.70 ± 17.30 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46.70 ± 17.15 yıl olup hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	Hasta		Kontrol		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Erkek/Kadın	26/24	52/48	15/15	50/50	41/39	51/49	0.816

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı

	n	Ort-Stds*	Min-Max	p
Hasta/Kontrol	50/30	$50.70\pm17.30/46.70\pm17.15$	17-82/35-58	0.615

*Ortalama-Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'sinde (%64) kene teması, 42'sinde de (%84) hayvan teması öyküsü vardı. Kene temas öyküsü bilinen hastaların ortalama inkubasyon süresi 4,98 gün olarak tespit edildi. Hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 7,38 gündü (Tablo 4).

Tablo 4. KKKA olgularında inkubasyon ve hastanede kalış süresi

	N	Ortalama	Minimum	Maksimum
İnkubasyon	4.98	5.0	2	12
Hastanede Kalış Süresi	7.38	7	2	14

Hastaların 34'ü (%68) çiftçilik-hayvancılıkla uğraşırken, 10'u (%20) ev hanımı, 2'si (%4) memur, 2'si (%4) öğrenci, 2'si (%4) diğer meslek gruplarındandı. Hastaların meslek dağılımları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların meslek dağılımları

Meslek	N	%
Çiftçilik-Hayvancılık	34	68.0
Ev Hanımı	10	20.0
Öğrenci	2	4.0
Memur	2	4.0
Diğer	2	4.0
Toplam	50	100

Hastaların tamamı kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküleri mevcuttu. Hastaların 26'sı (%52) Erzurum'un KKKA hastalığı açısından endemik kabul edilen ilçelerinden gelmişlerdi. Çalışma kapsamındaki hastaların yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo 6'da topluca gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta başvurularının yerleşim yerine göre dağılımı

Yerleşim Yeri	N	%
Ağrı/Doğubeyazıt	1	2.0
Artvin/Yusufeli	4	8.0
Artvin/Şavşat	1	2.0
Ardahan/Posof	1	2.0
Bayburt	4	8.0
Bingöl	2	4.0
Gümüşhane	3	6.0
Erzincan/Çayırılı	1	2.0
Erzincan/Merkez	1	2.0
Erzincan/Tercan	5	10.0
Erzurum/İspir	2	4.0
Erzurum/Karayazı	3	6.0
Erzurum/Oltu	12	24.0
Erzurum/Olur	2	4.0
Erzurum/Pasinler	1	2.0
Erzurum/Şenkaya	4	8.0
Erzurum/Tortum	2	4.0
Kars	1	2.0
Total	50	100

Çalışmaya alınan 50 hastanın 28'i (%56) 2017 yılında, 10'u (%20) 2018 yılında ve 12'si (%24) 2019 yılında kliniğimize başvurmuştur. Bu hastaların 4'ü (%8) nisan ayında, 10'u (%20) mayıs ayında, 19'u (%38) haziran ayında, 11'i (%22) temmuz ayında ve 6'sı ise (%12) ağustos ayı içerisinde başvurmuş ve kliniğimiz tarafından takip ve tedavileri yapılmıştır. Hastaların aylara ve yıllara göre dağılımı ise Tablo 7'de bir arada gösterilmiştir.

Tablo 7. KKKA hastalarının başvuru zamanına göre dağılımı

	2017 n=28	2018 n=10	2019 n=12	Toplam
Nisan	0/(%0)	4/(%8)	0/(%0)	4/(%8)
Mayıs	3/(%6)	5/(%10)	2/(%4)	10/(%20)
Haziran	13/(%26)	1/(%2)	5/(%10)	19/(%38)
Temmuz	9/(%18)	0/(%0)	2/(%4)	11/(%22)
Ağustos	3/(%6)	0/(%0)	3/(%6)	6/(%12)
Toplam	28/(%56)	10/(%20)	12/(%24)	50/(%100)

4.2.Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

Hastaların 50'sinde (%100) iştahsızlık, 48'inde (%96) halsizlik ve 44'ünde (%88) ateş semptomları mevcuttu. Toplam 18 (%36) hastada, yatışlarında ya da sonraki takiplerinde kanama izlendi ve en sık olarak da dış eti kanaması (%20) tespit edildi. Kanaması olan hastaların 7'sinde (%14) epistaksis, 2'sinde (%4) melena, 3'ünde (%6) vajinal kanama ve 3'ünde de (%6) hematüri mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. KKKA tanısıyla takip edilen hastalarda semptomların dağılımı

Semptom	n	%
Halsizlik	48	96.0
İştahsızlık	50	100
Ateş	44	88.0
Myalji	50	100
Baş ağrısı	32	64.0
Bulantı	13	26.0
Karın ağrısı	17	34.0
Kusma	11	22.0
İshal	14	28.0
Kanama	18	36.0
Epistaksis	7	14.0
Melena	2	4.0
Vajinal kanama	3	6.0
Hematüri	3	6.0
Dış eti kanaması	10	20.0
Cilt döküntüsü	38	76.0
Öksürük	3	6.0
Şuur değişikliği	3	6.0

Hastaların 45'inde (%90) orofarengeal hiperemi, 42'sinde (%84) fasiyal hiperemi, 38'inde (%76) döküntü, 37'sinde (%74) konjunktival hiperemi tespit edildi. Çalışma kapsamındaki hastaların 4'ünde de (%8) kardiyak bulgular mevcuttu. Hastaların sadece birinde (%2) atriyal fibrilasyon gelişti sonrasında bu hasta kaybedildi. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 9'da toplu şekilde sunulmuştur.

Tablo 9. KKKA tanısıyla takip edilen hastaların fizik muayene bulguları

Bulgu	N	%
Hepatomegali	18	36.0
Orofarengeal hiperemi	45	90.0
Fasiyal hiperemi	42	84.0
Splenomegali	17	34.0
Akciğer dinleme bulgusu*	7	14.0
Konjunktival hiperemi	37	74.0
Sarılık	4	8.0
Kardiyak bulgular**	4	8.0

*Ral,ronküs

**Bradikardi, taşikardi, aritmi

Hastalar prognozlarına göre sınıflandırıldığında, 50 hastanın 25'i (%50) ağır, 25'i de (%50) hafif-orta hasta grubuna dahil edildi. Hastaların 18'inde (%36) kanama gelişti, 7 hasta (%14) ise hayatını kaybetti. Ölen 7 hastanın 5'inde ölüm nedeni multiorgan yetmezliği iken, 2 hastada ise göğüs ağrısı, nefes darlığı, ani şuur kaybı ve kardiyopulmoner arrest sonucu ölüm gelişti. 50 hastanın 43'ü (%86) ise şifa ile taburcu edildi.

Hafif-orta hasta grubu ile ağır hasta gruplarının ve kanaması olan ile olmayan hasta gruplarının dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi. (sırasıyla; $p>0.05$, $p>0.05$). Yaşayan ile ölen hasta gruplarının dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.001$) (Tablo 10). Ölen yedi hastanın tamamı kanaması olan ve ağır prognostik kriterlere sahip hasta grubu içinde yer alıyordu.

Tablo 10. KKKA hastaların prognoz kriterlerine ve klinik olarak sağ kalım ve kanama durumuna göre dağılımı

	n	%
Hafif-orta hasta grubu / Ağır hasta grubu	25/25	50/50
Yaşayan hastalar / Ölen hastalar	43/7	86/14
Kanaması olmayan hastalar / Kanaması olan hastalar	32/18	64/36
Toplam	50	100

4.3.Nonspesifik Laboratuvar Bulguları

Hastaların nonspesifik laboratuvar bulguları, TGF- β 1 ve PDGF-B çalışma kanları ile eş zamanlı alınan kanlardan çalışıldı. Serum örnekleri hastaların kliniğimize başvurduğu ilk gün ve akabinde hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alındı. Hastalığın prognozu, bu laboratuvar sonuçları ile klinik kriterler esas alınarak belirlendi. Laboratuvar parametreleri olarak WBC, PLT, ALT, AST, LDH,CPK, PT, PTT, INR değerleri kullanıldı. İki farklı dönemde alınan örneklerin istatistiksel analizinde CRP, BUN ve kreatinin değerleri arasında farklılık bulunamadı ve üç parametre içinde $p>0.05$ olarak tespit edildi. Bunların dışında bakılan tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu. Hastalara ait bu parametrelerin sonuçları Tablo 11’de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. KKKA tanılı hastaların laboratuvar parametrelerinin analizi

Parametreler	Analiz Sonuçları		
	Ort±Stds* (Minimum-Maksimum)		
	Yatışlarının Birinci Günü	Şikayetlerinin Altıncı Günü	p
Sedimentasyon(mm/h)	14.46 ±18.11 (1-81)	21.70 ±24.84 (1-140)	0.001
CRP (mg/L)	14.14±17.24 (1-71)	14.36±23.32 (1-101)	0.561
Hemoglobin (g/dL)	14.06±1.90 (7-17)	13.21±1.85 (6-16)	0.001
Beyaz Küre (10 ³ /μ)	3364.00±1880.52 (1200-11300)	2338.40±1666.95 (800-8600)	0.001
Trombosit (10 ³ /μ)	79162.00±53176.62 (12000-198000)	43100.00±35414.89 (4000-141000)	0.001
ALT (U/L)	119.98±107.80 (12-491)	313.90±603.89 (25-4245)	0.001
AST (U/L)	245.58±294.77 (21-1554)	609.28±880.26 (34-4105)	0.001
Kreatin Kinaz (U/L)	645.14±1100.89 (33-6851)	912.60±1210.00 (42-6116)	0.001
LDH (U/L)	759.48±827.31 (171-4522)	1284.54±1660.03 (215-8549)	0.001
BUN (mg/dL)	15.17±11.70 (3-83)	15.19±13.96 (3-101)	0.571
Kreatinin (mg/dL)	0.87±0.67 (0-5)	0.83±0.84 (0-6)	0.752
Glukoz (mg/dL)	108.82±30.00 (71-265)	116.74±31.53 (80-265)	0.01
PT (s)	13.86±2.89 (11-24)	15.04±3.79 (12-27)	0.001
PTT (s)	33.51±8.18 (21-58)	36.99±9.08 (25-66)	0.001
INR	1.04±0.31 (1-2)	1.35±1.49 (1-11)	0.001
TGF-β1 (ng/ml)	28.40±7.06(19-53)	42.33±15.42(22-79)	0.001
PDGF-B (pg/ml)	93.96±20.02(18-34)	62.14±19.75(30-139)	0.001

*Ortalama standart sapma

Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının hastaneye yatışlarının birinci günü ve şikayetlerinin altıncı gününe ait laboratuvar parametrelerinin sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının hastaneye yatışlarının birinci günü ve şikayetlerinin altıncı gününe ait laboratuvar parametrelerinin analizi

	Yatışlarının Birinci Günü			Şikayetlerinin Altıncı Günü		
	Hafif-orta	Ağır	P	Hafif-orta	Ağır	P
Sedimentasyon(mm/h)	12.12±17.47	16.80±18.79	0.096	16.76±19.35	26.64±28.89	0.127
CRP (mg/L)	6.92±9.91	17.37±21.25	0.009	5.72±7.77	23.01±29.91	0.002
Hemoglobin (g/dL)	14.30±1.74	13.83±2.05	0.260	13.49±1.56	12.93±2.09	0.303
Beyaz Küre (10 ³ /µ)	2913.60±850.28	3814.40±2464.64	0.6	2107.20±824.63	2569.60±2209.48	0.522
Trombosit (10 ³ /µ)	102084.00±49877.53	56.240±46807.48	0.001	68480.00±33949.87	17720±8131.83	0.001
ALT (U/L)	99.56±106.58	140.40±107.23	0.74	163.16±141.43	464.64±822.94	0.008
AST (U/L)	130.40±106.55	360.76±372.03	0.008	235.64±167.96	982.92±1123.81	0.001
Kreatin Kinaz (U/L)	260.92±247.20	1029.36±1451.12	0.014	428.52±450.67	1396.68±1515.89	0.006
LDH (U/L)	404.92±204.10	1114.04±1045.87	0.001	564.00±269.16	2005.08±2114.75	0.001
BUN (mg/dL)	13.87±7.58	16.47±14.77	0.620	12.94±6.85	17.44±18.45	0.308
Kreatinin (mg/dL)	0.79±0.34	0.94±0.89	0.740	0.80±0.36	0.99±1.13	0.618
Glukoz (mg/dL)	104.80±18.74	112.84±38.12	0.778	108.92±19.97	124.56±38.7	0.97
PT (s)	13.19±2.13	14.53±3.40	0.125	14.35±3.01	15.74±4.39	0.140
PTT (s)	30.32±4.55	36.71±9.72	0.01	32.50±4.09	41.47±10.48	0.001
INR	0.95±0.17	1,13±0.38	0.112	1.04±0.19	1.67±2.07	0.137
TGF-β1 (ng/ml)	29.58±8.05	27.21±5.82	0.449	33.45±9.12	51.22±15.42	0.001
PDGF-B (pg/ml)	97.22±22.01	90.70±17.66	0.547	68.27±19.75	56.01±18.11	0.031

4.4. Hastalarda Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Parametrelerinin, Serum TGF-β1 ve PDGF-B Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan çalışma kanlarıyla eş zamanlı alınıp çalışılan kandaki bazı laboratuvar parametrelerine (WBC, PLT, ALT,AST,

CPK, LDH, KREATİNİN, INR) ait bulgular ile serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Tablo 13’de gösterilmiştir. TGF- β 1’in, trombosit ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli, AST ve ALT ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli, LDH ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli, INR ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli bir ilişkisi olduğu saptandı.

Tablo 13. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde eş zamanlı alınan nonspesifik laboratuvar bulgularının serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ile ilişkisi

		PLT	WBC	AST	ALT	CPK	LDH	KREATİN	INR
TGF- β 1 (ng/ml)	r	-,448	,003	,485	,394	,128	,404	,022	,304
	P	,001	,982	,000	,005	,374	,004	,879	,032
PDGF-B (pg/ml)	r	,210	-,061	-,007	-,050	,061	-,075	,026	,035
	P	,143	,675	,960	,732	,676	,605	,858	,811

Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ile eş zamanlı çalışılan nonspesifik laboratuvar parametreleri (WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, KREATİN, INR) arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların yatışlarının birinci gününde eş zamanlı alınan nonspesifik laboratuvar bulgularının serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ile ilişkisi

		PLT	WBC	AST	ALT	CPK	LDH	KREATİN	INR
TGF- β 1 (ng/ml)	r	,254	,129	,090	,073	-,030	,076	-,082	-,222
	P	,076	,373	,534	,613	,836	,601	,571	,121
PDGF-B (pg/ml)	r	,105	,014	-,035	,015	-,184	-,054	,043	-,125
	P	,470	,926	,809	,915	,201	,709	,767	,387

4.5. Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum TGF- β 1 VE PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların hastaneye yatışının birinci gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi ile kontrol grubunda çalışılan serum TGF- β 1 düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla; 28.40 ± 7.06 , 25.90 ± 4.28 , $p=0.220$).

Hastaların hastaneye yatışının birinci gününde alınan PDGF-B düzeyi ile kontrol grubunda çalışılan PDGF-B düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık tespit edildi (sırasıyla; 93.96 ± 20.02 , 119.21 ± 43.38 , $p=0.002$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların hastaneye yatışının birinci gününde ölçülen serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılması

	Hasta n = 50	Kontrol n = 30	p
TGF- β 1 (ng/ml)	28.40 ± 7.06	25.90 ± 4.28	0.220
PDGF-B (pg/ml)	93.96 ± 20.02	119.21 ± 43.38	0.002

Çalışma kapsamındaki hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi ile kontrol grubu değerinin karşılaştırmalı sonucunda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla 42.33 ± 15.42 , 25.90 ± 4.28 , $p=0.001$). Ayrıca hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan PDGF-B düzeyi ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (sırasıyla; 62.14 ± 19.75 , 119.21 ± 43.38 , $p=0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılması

	Hasta n = 50	Kontrol n = 30	p
TGF- β 1 (ng/ml)	42.33 ± 15.42	25.90 ± 4.28	0,001
PDGF-B (pg/ml)	62.14 ± 19.75	119.21 ± 43.38	0,001

4.6. Hafif-Orta ve Ağır Hastaların Yatış Günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Prognoz Kriterlerine Göre Karşılaştırılması

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 düzeylerinin karşılaştırılmasında, ağır hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu arasında istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktaydı. (sırasıyla; 51.22 ± 15.42 , 33.45 ± 9.12 , $p = 0.001$).

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum PDGF-B düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi (sırasıyla; 56.01 ± 18.11 , 68.27 ± 18.75 , $p = 0.031$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin prognoz kriterlerine göre karşılaştırılması

	Hafif-Orta Hasta Grubu	Ağır Hasta Grubu	p
TGF- β 1 (ng/ml)	33.45 ± 9.12	51.22 ± 15.42	0.001
PDGF-B (pg/ml)	68.27 ± 18.75	56.01 ± 18.11	0.031

Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.449$). Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum PDGF-B düzeyleri karşılaştırıldığında, ağır hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı ($p=0.547$).

4.7. Ölen ve Yaşayan Hasta Gruplarının Yatış Günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi; ölen hastalar ile yaşayan hasta grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı oranda farklılık gösterdiği tespit edildi. (sırasıyla; $59,90 \pm 6,94$, $39,47 \pm 14,52$, $p = 0.001$).

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum PDGF-B düzeyinin, ölen hastalarda, yaşayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

farklılık gösterdiği belirlendi (sırasıyla; $44,82 \pm 12,08$, $64,96 \pm 19,39$, $p = 0.003$) (Tablo 18).

Tablo 18. Yaşayan hastalar ile ölen hasta gruplarının şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF-B1 ve PDGF-B düzeylerinin karşılaştırılması

	Yaşayan Hastalar	Ölen Hastalar	p
TGF- β 1 (ng/ml) Altıncı Gün	$39,47 \pm 14,52$	$59,90 \pm 6,94$	0,001
PDGF-B (pg/ml) Altıncı gün	$64,96 \pm 19,39$	$44,82 \pm 12,08$	0.003

Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi; ölen hastalar ile yaşayan hasta grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0.922$). Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum PDGF-B düzeyi, ölen hastalar ile yaşayan hasta grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0.402$).

4.8. Kanaması Olan ve Kanaması Olmayan Hasta Gruplarının Yatış günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi açısından, kanaması olan hastalarla kanaması olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi (sırasıyla; $53,27 \pm 13,11$, $36,18 \pm 13,16$, $p = 0.001$).

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum PDGF-B düzeyi, kanaması olan hastalar ile kanaması olmayan hasta grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla; $61,32 \pm 22,60$, $62,60 \pm 18,32$, $p > 0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Kanaması olan ve kanaması olmayan hasta gruplarında şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin karşılaştırılması

	Kanaması olmayan hastalar	Kanaması olan hastalar	P
TGF- β 1 (ng/ml)	36,18 $\pm$ 13,16	53,27 $\pm$ 13,11	0.001
PDGF-B (pg/ml)	62,60 $\pm$ 18,32	61,32 $\pm$ 22,60	0,518

Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyi, kanaması olan hastalarla, kanaması olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık içermemekteydi ($p=0.864$). Yine altıncı günde alınan serum PDGF-B düzeyi açısından kanaması olan hastalar ile kanaması olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.241$).

4.9. Ağır, Ölen ve Kanaması Olan Hasta Gruplarında Hastaların Hastaneye Yatışlarının Birinci Günü ile Şikayetlerinin Altıncı Gününde Alınan Serum TGF- β 1 ve PDGF-B Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ağır hasta grubunda, ölen hasta grubunda ve kanamayla seyreden hasta grubunda, hastaların şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 düzeylerinin, hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde alınan serum TGF- β 1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede farklılık olduğu belirlendi. Benzer şekilde bir karşılaştırma serum PDGF-B düzeyleri üzerinden yapıldığında da, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu izlendi (Tablo 20).

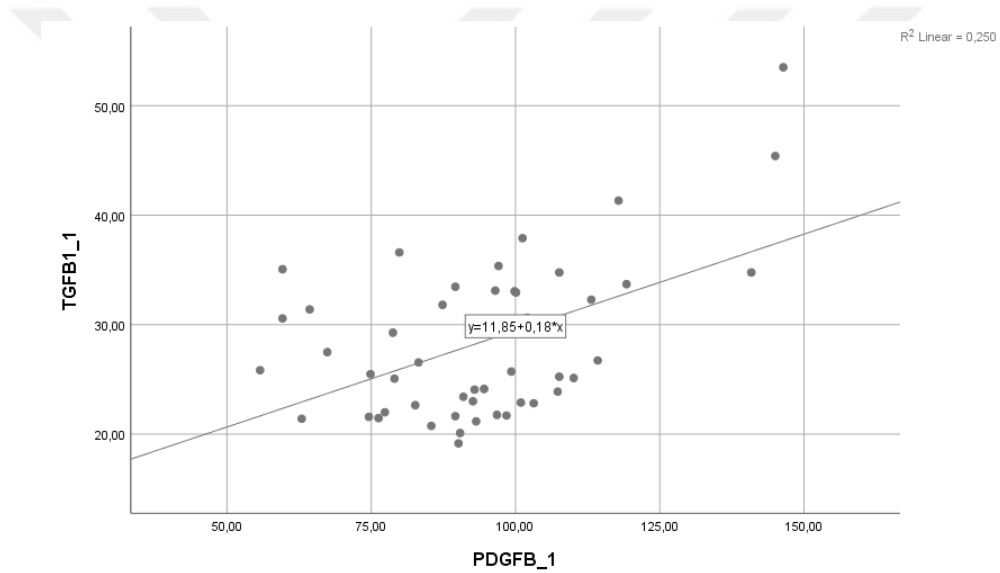
Tablo 20. Ağır, ölen ve kanaması olan hasta gruplarının hastaneye yatışlarının birinci günü ile şikayetlerinin altıncı gününde alınan serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin karşılaştırılması

	TGF- β 1 (ng/ml)			PDGF-B (pg/ml)		
	Yatışlarının Birinci Günü	Şikayetlerinin Altıncı Günü	P	Yatışlarının Birinci Günü	Şikayetlerinin Altıncı Günü	P
Ağır hasta grubu	27.21 $\pm$ 5,82	51.22 $\pm$ 15.42	0.001	90,70 $\pm$ 17,66	56.01 $\pm$ 18.11	0.001
Ölen Hastalar	28,26 $\pm$ 6,47	59.90 $\pm$ 6.94	0,018	87,70 $\pm$ 19,48	44.82 $\pm$ 12.08	0,028
Kanaması olan hastalar	27,69 $\pm$ 6,04	53.27 $\pm$ 13.11	0,001	96.22 $\pm$ 15.39	61.32 $\pm$ 22.60	0,001

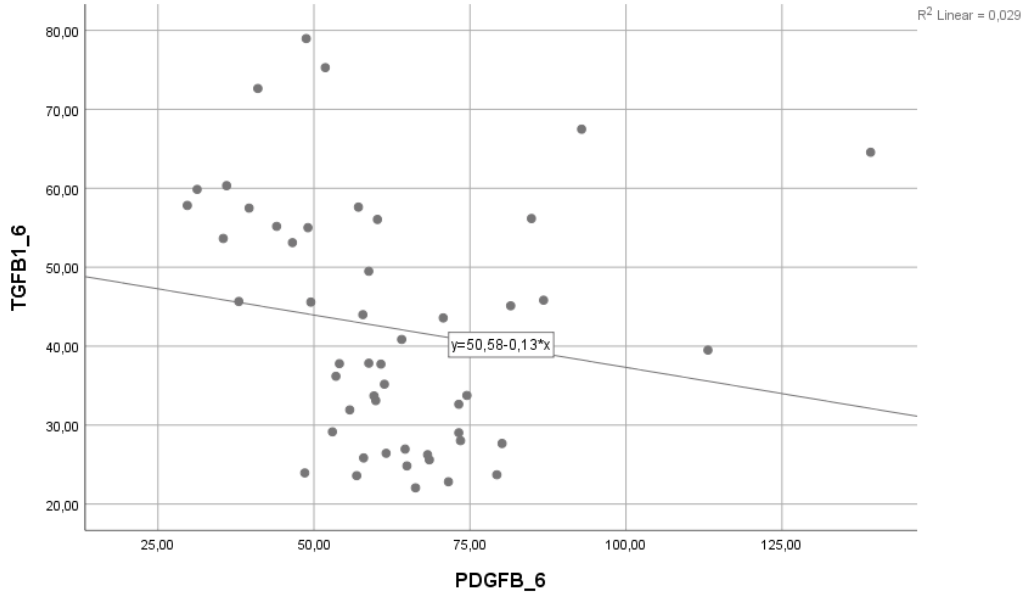
4.10. Hastaların Serum TGF-β1 ve PDGF-B Düzeyleri Arasındaki İlişki

Hastaların hastaneye yatışının birinci günü alınan serum TGF-β1 ve PDGF-B düzeyleri arasında anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf düzeyli ilişki saptandı ($p=0,009$, $r=0,368$) (Grafik 2).

Hastaların şikayetlerinin altıncı günü alınan serum TGF-β1 ve PDGF-B düzeyleri arasında anlamlı, negatif yönlü ve zayıf düzeyli ilişki saptandı ($p=0,010$, $r=-0,359$) (Grafik 3).



Grafik 2. Hastaların hastaneye yatışının birinci günü alınan serum TGF-β1 ve PDGF-B düzeyleri arasındaki ilişki

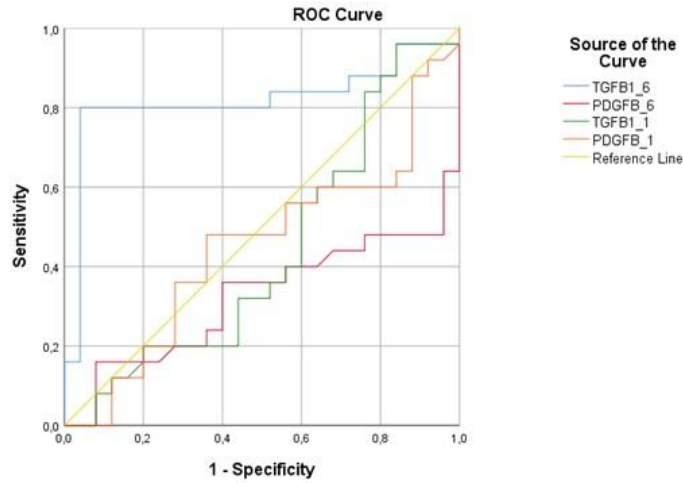


Grafik 3. Hastaların şikayetlerinin altıncı günü alınan serum TGF-β1 ve PDGF-B düzeyleri arasındaki ilişki

4.11. Hastaların Serum TGF-β1 ve PDGF-B Düzeylerinin, Hastalığın Kötü Prognoz Göstergeleri ve Mortalite Durumu Üzerine Roc Curve Analizi

TGF-β1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastaların kötü prognoz durumunu belirlemede tanı testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak üzere ROC analizi yapıldı. Değişkenlerden sadece TGF-β1'in altıncı gün değişkeni için hesaplanan eğri altında kalan alan (AUC=0.818) tanısal amaçla kullanılması için yeterliydi (AUC>0.5).

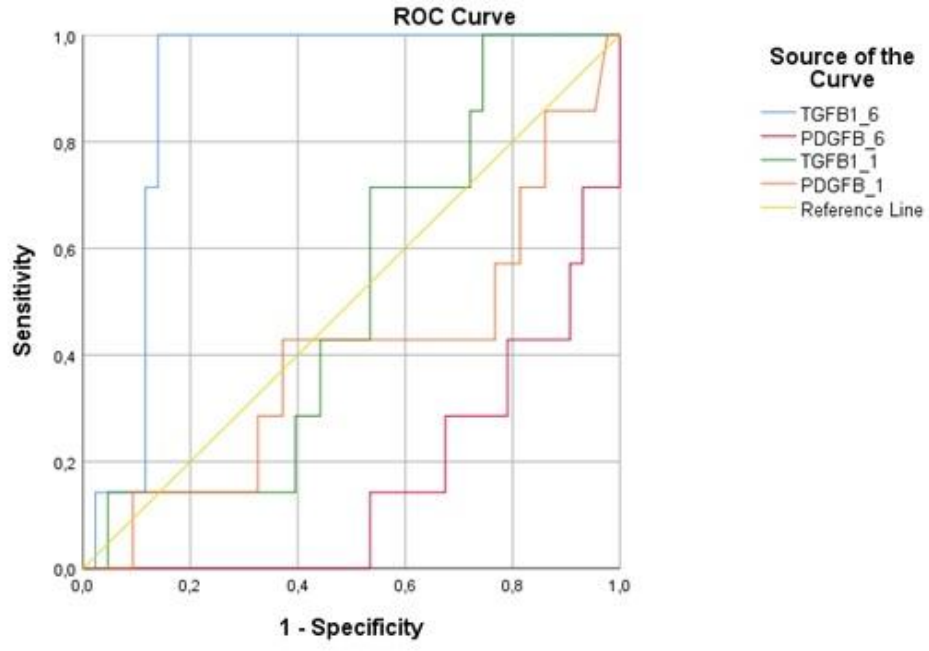
Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen TGF-β1 değişkeni için ROC analizinde eğri altında kalan alan oldukça iyi ve test sensitivitesinin %72, spesifitesinin %96 olması nedeni ile 45,62 değeri kesme noktası alınarak testin, hastalıkta klinik seyrin tahmininde kullanılabilir prediktif değere sahip olduğu görülmektedir.



Grafik 4. KKKA hastalarında TGF-β1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastaların kötü prognoz durumunu belirlemede ROC Curve analizi

TGF-β1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastalığın mortalitesini belirlemede tanı testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak üzere ROC analizi yapıldı. Değişkenlerden sadece TGF-β1'in altıncı gün değişkeni için hesaplanan eğri altında kalan alan (AUC=0.890) tanısal amaçla kullanılması için yeterliydi (AUC>0.5).

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen TGF-β1 değişkeni için ROC analizinde eğri altında kalan alan oldukça iyi ve test sensitivitesinin %100, spesifitesinin %86 olması nedeni ile 55,09 değeri kesme noktası alınarak testin, hastalığın mortalitesini tahmin etmekte kullanılabilecek prediktif değere sahip olduğu belirlenmiştir.



Grafik 5. KKKA hastalarında TGF-B1 ve PDGF-B değişkenlerinin hastaların mortalite durumunu belirlemede ROC Curve analizi

5. TARTIŞMA

VKA mortalitesi yüksek olan, ateş ve kanamalarla seyredebilen, akut enfeksiyon hastalığıdır (106). Etkenleri farklı virus gruplarına dahil olsalar da klinik olarak benzerlikleri ve ortak patojenik özellikleri mevcuttur. Enfekte ettiği konakta antiviral cevabı başlatarak, konağın immun yanıtını etkisiz hale getirebilirler. VKA'lar arasında ülkemizi ilgilendiren en önemli hastalık KKKA'dır (107).

KKKA hastalığı ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmakla birlikte hala cevaplanmamış birçok soru mevcuttur. Sistemik tutulumla karakterize ve ölümle sonuçlanabilen bu hastalığın patogenezi aydınlatmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da, hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Dahası hastalığın günümüzde hala etkin bir tedavisi ve aşısı bulunamamıştır (3).

KKKA hastalarında, serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin, ölen, kanaması olan ve ağır hasta gruplarında prediktör parametreler olabileceği hipotezi ile başlattığımız çalışmamıza; 50 KKKA hastası ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Cinsiyet dağılımı, tarım işlerinde, kadınların katılımına bağlı olarak, ülkeler arasında farklılık göstermektedir (2). Özkurt ve ark.'nın (7) yapmış oldukları çalışmada, KKKA hastalarının %46.7'sinin kadın, %53.3'ünün erkek hastalardan oluştuğu, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 50 hastanın 26'sı (%52) erkek, 24'ü (%48) kadın bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların cinsiyet dağılımı benzerdi. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 50.70 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46.70 yıl olup, hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, (çiftlik çalışanları, çobanlar, mezbaha çalışanları, kasaplar), veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar, endemik bölgelerde çalışan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar, yüksek risk altındadır (6). Ülkemizdeki vakaların %90'ını çiftçiler oluşturmaktadır (108, 109). Olgular, aktif çalışma yaşında olan, bu nedenle keneye daha çok maruz kalan, tarım

ve hayvancılık ile uğraşanlarda yoğunlaşmaktadır. Çalışmamızda, KKKA hasta grubunun epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde, 50 hastanın tamamı kırsal alanda yaşıyordu ya da tamamının kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. 50 hastanın 34'ü (%68) çiftçilik-hayvancılık ile uğraşırken, 10'u (%20) ev hanımı, 2'si (%4) memur, 2'si (%4) öğrenci, 2'si (%4) diğer meslek gruplarına mensuptu.

Sağlık çalışanları arasında KKKA enfeksiyonu ve ölümler, genel popülasyondaki salgınlar ile paralellik göstermektedir (2). Perkütan maruziyet, GİS kanamalı hastalara müdahaleler, henüz KKKA tanısı almamış acil opere edilen hastalardan bulaş, en riskli durumlardır (2). Çalışmamızda nozokomiyal bulaş öyküsü olan sağlık çalışanı bulunmuyordu.

Izadi ve ark.'nın (110) İran'da 310 KKKA hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre 60 yaş üstü, düşük eğitim seviyesi ve hayvancılık öyküsünün olması, KKKA ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Kadanalı ve ark.'nın (111) yaptığı çalışmada ise çiftçilikle uğraşmak ve kene teması, KKKA hastalığı için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, Türkiye'de KKKA hastalarında kene teması öyküsünün %68.7 oranında olduğu bildirilmiştir (112). Bu çalışmalardaki veriler ile uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 32'sinde (%64) kene teması öyküsü mevcut olup, 42'sinde (%84) hayvan teması öyküsü bulunmaktaydı. Kene teması olan hastalarda, inkubasyon süresi ortalama olarak Türkiye'de 5.7 gün olarak bildirilirken (111), İran'da 4.2 gün (113), Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3.5 gün (114) olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalardaki süreler ile benzer olarak, kene teması öyküsü bilinen hastalarda, 4,9 gün, hastaların hastanede kalış süreleri ise ortalama 7.3 gün olarak tespit edildi.

KKKA hastalarında, en sık yüksek ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı şikayetleri gözlenirken, bulantı-kusma, ishal de belirlenen diğer şikayetler arasındadır (2). Türkiye verilerine bakıldığında, hastaların %96'sında halsizlik şikayeti varken, %88.8'inde yüksek ateş, %78'inde kas ağrısı, %57'sinde bulantı, %36'sında ise ishal şikayetleri bildirilmiştir (114). Yapmış olduğumuz bu çalışmada, bildirilen oranlara

benzer olarak, hastaların, sırasıyla; %100'ünde iştahsızlık, %100'ünde yaygın vücut ağrısı, %96'sında halsizlik, %88'inde ateş, %76'sında ciltte döküntü, %64'ünde baş ağrısı, %36'sında kanama, %34'ünde karın ağrısı, %28'inde ishal, %26'sında bulantı, %6'sında öksürük, %6'sında şuur değişikliği gibi semptomlar mevcuttu. Çalışmamızdaki 50 hastanın 18'inde (%36) kanama (epistaksis, dişeti kanaması, meleno, vajinal kanama ve hematüri) gözlenirken, 32'sinde (%64) kanama izlenmedi. Hastaların yapılan fizik muayenelerinde; %90'ında orofarenkste hiperemi, %84'ünde fasiyal hiperemi, %74'ünde konjunktival hiperemi tespit edildi. Hastaların %14'ünde solunum seslerinde kabalaşma, ral, ronküs de dahil çeşitli akciğer muayene bulguları tespit edildi. Hastaların %2'sinde kardiyak muayene bulgusu olarak bradikardi belirlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda, Türkiye'de KKKA hastalarının %20-40'ında hepatomegali, %14-23'ünde splenomegali bildirilmiştir (7). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, KKKA hastalarının fizik muayene bulgularından hepatomegaliyi %36 oranında, splenomegaliyi ise %34 oranında tespit ettik. KKKA hastalarının laboratuvar parametrelerini araştıran çalışmalarda, hastaların serum AST, ALT, CPK, LDH düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (2, 12, 33). Burt ve ark.'ı (115), KKKA hastalarında yaptıkları çalışmada, hepatositlerde virusun varlığını tespit etmişler, karaciğer parankimindeki hasarın, virusun direkt sitopatik etkisine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. KKKA hastalığında, hepatositlerdeki KKKA replikasyonu, sitopatik etkiyle apoptozisi indüklemektedir. Hastaların postmortem histopatolojik incelemelerinde; karaciğerde yaygın nekrotik odaklar, karaciğerde yağlanma, kupffer hücre hiperplazisi, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme izlenmektedir (116). Dalakta ise hücre kaybı ve fokal nekroz alanları görülebilmektedir (117). Nekroz alanlarında; kanama, hücre kaybı, eozinofilik değişiklikler ve Councilman cisimciği görülür. Karaciğerdeki hasara bağlı olarak serum karaciğer transaminaz enzimlerinde değişen derecelerde yükselme görülür (117). Çalışmamızda hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde ve şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum AST ve ALT değerlerini yüksek olarak tespit ettik. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının hastaneye yatışlarının birinci gününde ölçülen serum AST düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilirken, serum ALT düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum AST

ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. KKKA hastalarında, AST, ALT yüksekliğinin önemli bir laboratuvar bulgusu ve prognostik faktör olduğu görülmektedir.

KKKA hastalarında, lökopeni, trombositopeni gibi laboratuvar bulguları izlenmektedir (65). Ölümle sonuçlanan olgularda, hastalığın erken döneminden itibaren ciddi trombositopeni tablosu mevcuttur ve bazı ağır vakalarda lökositoz görülmüştür. Hastalığın erken aşamasında, anemi genellikle izlenmezken, klinik olarak ağır hastalarda geç dönemde hemoglobinde düşme saptanabilir (2, 118). KKKA hastalarında görülen sitopeninin, hemofagositik sendroma bağlı olabileceği düşünülmektedir (4). Hemofagositik sendrom; Th-1 hücre kaynaklı TNF- α , IL-6, IL-1, belirgin aktive makrofaj ve IFN- γ gibi sitokinlerin yüksekliğine bağlıdır (119). Ülkemizde, KKKA hastalarında yapılan kemik iliği biyopsilerinde, hemofagositozla (reaktif histiyositler tarafından eritrosit, lökosit ve trombositlerin yıkımı) uyumlu histopatolojik bulgulara rastlanılmıştır (46, 120, 121). Hastalık esnasında gelişebilen pansitopeni ve dolayısıyla trombositopeni, aktive makrofaj ve pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksekliğine bağlıdır (2, 3). Endotel hasarının da trombosit yıkımını artırarak trombositopeniye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Literatürle uyumlu olarak çalışmaya aldığımız 50 hastanın tamamında trombositopeni mevcut olup, ağır ve mortal seyreden hasta grubunda erken dönemden itibaren trombositopeni tespit edildi. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen trombosit düzeyinin hastaneye yatışlarının birinci gününde ölçülen trombosit düzeyine göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi. Çalışma kapsamındaki 19 hastanın takipleri sırasında trombosit sayısı, 20.000/mm³ seviyesinin altında idi ve bu hastalara kan ürünü replase edildi. Lökosit sayılarında hem yatış hem de altıncı gün verilerine bakıldığında düşük olduğu tespit edildi ve her iki tarih arasında anlamlı istatistiksel fark bulunuyordu.

KKKA'da klinik olarak ağır hasta grubunda PT, aPTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinin artması, fibrinojen düzeyinin düşmesi görülebilmektedir (2, 20, 122). Şiddetli olgularda; AST'nin 700 IU ve ALT'nin 900 IU değerlerinin üzerinde olması yüksek duyarlılığa sahiptir. Hemogram ve biyokimyasal testler, yaşayan vakalarda beş-dokuz gün içinde normal seviyelere döner (2). Bakır ve ark.'nın (123) yaptıkları çalışmada, ölen hastalarda INR, AST, ALT, LDH ve CK düzeylerinin yaşayan

hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda, hastaların hastaneye yatışlarının birinci günü ölçülen CRP, PLT, AST, CPK, LDH ve aPTT düzeyleri açısından hafif-orta ve ağır hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlendi. Bunun yanı sıra hastaların hastaneye yatışlarının altıncı gününde de ölçülen CRP, PLT, ALT, AST, CPK, LDH ve aPTT düzeyleri açısından hafif-orta ve ağır hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Bakır ve ark.'nın (123) yaptıkları çalışmada splenomegali ve bilinç bozukluğunun ölümcül sonuçlar için prediktif olduğu bildirilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada, yüksek vireminin ve çok yüksek transaminaz değerlerinin kötü prognoz göstergesi olduğu vurgulanmıştır (120). Ölümcül vakalarda, viremi düzeyinin yaşayanlardan 1000 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (121). Saksida ve ark.'nın (124) yaptığı çalışmada ise yaşayan hastalarda etkin bir immun cevabın viral replikasyonu baskıladığı, ölen hastalarda ise immunitenin yetersiz kalması sonucu vireminin kontrol edilemediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 10^8 kopya/ml üzerindeki viral yük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda Ergönül ve ark.'nın (67) yapmış olduğu prognoz kriterleri esas alınarak, hastalar hafif-orta ve ağır hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 25'i hafif-orta, 25'i ise ağır hasta grubuna dahildi ve hastaların prognositik kriterlere göre dağılımları benzerdi.

KKKA hastalarında; vasküler sızıntı, multiorgan yetmezliği, şok ve kanama, şiddetli bir durumu gösterir ve vakalarda ölüm 5-14 gün içerisinde gerçekleşmektedir (118). Ülkemizde yapılan önceki çalışmalarda (7) mortalite % 2-12 oranında rapor edilirken, 2002-2009 yılları arasındaki 6000 KKKA vakasında ölüm oranı % 5 oranında bildirilmiştir (118). 2010 yılı itibariyle 5000 kanıtlanmış KKKA olgusu bildirilmiştir ve bunların olgu fatalite hızı %5-10 oranında tespit edilmiştir (2). Akın ve ark.'ı (122) yaptıkları çalışmada ülkemizdeki mortaliteyi %4,6-6,2 olarak tespit etmişlerdir. Türkiye'de KKKAV suşları Rusya ve Kosova suşları ile %95-98 homoloji göstermekte olup, 2001 yılında Kosova salgınında görülen ölüm sayısı ülkemizin mortalite oranlarına benzer olarak % 8,6 oranında tespit edilmiştir (7). Bizim yaptığımız çalışmada, 50 hastanın 7'si hayatını kaybetmiş olup fatalite oranını %14 olarak tespit ettik. Yüksek mortalite oranına sahip görünmesinin sebebi olarak,

kliniğimizin referans hastanelerden birisi olması ve bunun sonucunda da genel durumu kötü olan hastaların, daha çok hastanemize sevk edilmiş olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bir başka referans hastane ile karşılaştırıldığında, mortalite oranlarının %15 olduğu ve benzerlik gösterdiği görülmektedir. (125). Literatürde KKKA hastalarının ölümleri, genelde hastalığın beşinci gününden sonra gerçekleşmektedir (2). Literatürle uyumlu olarak fatal seyreden 7 olgumuz, hastalığın altıncı ve dokuzuncu günleri arasında hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastalarımızın beşinde ölüm nedeni multiorgan yetmezliği iken, iki hastada ise göğüs ağrısı, nefes darlığı, ani şuur kaybı ve kardiyopulmoner arrest sonucu ölüm gerçekleşti. 50 hastanın 43'ü (%86) ise şifa ile taburcu edildi.

KKKA'nın özgül antiviral tedavisi hakkında özellikle son yıllarda artan sayıda klinik çalışmalar olmasına rağmen, günümüzde hâlâ hastalığın etkin ve özgül bir antiviral tedavisi yoktur. Diğer çoğu VKA'larda olduğu gibi KKKA'da da ana tedavi yöntemi destek tedavisidir. Çoğu olguda, kendiliğinden iyileşme özelliği olan ve antiviral tedavi gerektirmeyen bu enfeksiyonda, ribavirinin in vitro koşullarda hücre kültürlerinde virus replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (53). KKKA tedavisinde ribavirin kullanımıyla ilgili farklı görüşler mevcut olsa da Türkiye'de de son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok ilacın kullanılması gerektiği yönündedir. Ergönül ve ark.'nın (126) 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada profilakside kullanılan bir ilacın tedavide de mümkün olduğunca erken verildiği sürece başarıyla sonuçlanabileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda trombosit düzeyi $20.000/mm^3$ altına düşen 19 hastamıza, ribavirin tedavisi başladık. Hastalarımızda, hastaneye yatış süreleri boyunca ribavirine bağlı herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

Son yıllarda KKKA'nın patogenezi ile ilgili çalışmaların artmaya başladığı görülse de bu konudaki veriler yetersizdir (127). Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önem taşımaktadır. Viral kanamalı ateş etkenleri arasında, etkenlerin patofizyolojisi farklılık gösterse de, hastalığın patogenezinde, endotel hasarı ve hemostazın bozulması gibi temel ortak özellikler ön plandadır.

VKA’larda ölümün genel olarak kanamaya bağlı gerçekleştiği düşünülse de, yapılan araştırmalarda ölümden, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinin sorumlu olabileceği gösterilmiştir (128). KKKA hastalarında, konağın immun yanıtı olumsuz etkilenebilmektedir. KKKA’da, ölümcül durumlarda zayıf ya da hiç antikor cevabının olmayışı, dolaşımdaki yüksek viral yük titreleri, yükselmiş serum sitokin düzeyleri, enfeksiyonu kontrol etmek için yeterli bağışık yanıtın oluşmadığını göstermektedir. Sağ kalım ile antikor tepkileri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ölümcül vakalarda inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır (118). İnflamatuvar sitokinler ve anjiyojenik proteinler, vasküler bütünlüğün sağlanmasında önemli mediyatörlerdir (118).

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi immun cevap ve özellikle antikor sentezi, enfeksiyonun sınırlandırılmasında ve iyileşme sürecinde önemlidir. Nitekim KKKA’da ağır hastalarda bozulmuş immun yanıt söz konusudur (38). KKKA’nın hastalarda sepsis tablosuna neden olması, inflamatuvar sitokinlerin patogeneizde önemli rol oynaması, hem TGF- β 1, hem de PDGF-B düzeylerinin sepsis ve inflamatuvar sitokinlerle kuvvetli ilişkisinin gösterilmiş olması, bize KKKA’da, TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla KKKA hastalarında TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişkinin var olabileceği hipotezi ile bu parametreleri değerlendirdik.

Yapılan çalışmalarda TGF- β 1’in, trombosit, makrofaj, osteoblast, lenfosit, epitel hücrelerinden salgılanıp; endotel hücreler başta olmak üzere, fibroblast-monosit savunma hücreleri gibi birçok hücreyi etkileyen, zayıf mitojen, ekstrasellüler-matriks sentezini, kemaotaksisi, granülasyon doku yapımını uyaran, kemik yapımında, anjiogeneizde, epitel oluşumunda, kan pıhtılaşmasında, fibrozisde etkisi olan bir büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (129, 130).

KKKA hastalarında TGF- β 1 düzeyinin prognositik önemi üzerine Yılmaz ve ark.’nın (131) 2017 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada, KKKA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta grubunda TGF- β 1 düzeyi daha düşük olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, hastaların hem hastaneye yattığı birinci gün

ölçülen serum TGF- β 1 düzeyini hem de hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyini ayrı ayrı değerlendirdik ve kaydettik. Birinci günde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyini hastalar için bazal bir değer olarak kabul ettik. Aynı hasta grubundan hastalığın prognozunu öngörebilmek için, hastalığa ait klinik semptomların en derinleştiği altıncı günde ikinci bir serum TGF- β 1 düzeyi çalıştık. Hastaların hastaneye yatışının birinci günü ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi ile sağlıklı kontrol grubunun serum TGF- β 1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmezken, Yılmaz ve ark'nın yapmış oldukları çalışmanın aksine hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyini, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik. Bunun yanı sıra ağır, ölen ve kanaması olan hasta gruplarında, hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyini, hastaların hastaneye yatış birinci günü ölçülen serum TGF- β 1 düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik. Çalışmamızdaki istatistiksel sonuçlarımızın, aynı hastada farklı zamanlarda TGF- β 1 düzeyi ölçülmesi ve çalışmamızın prospektif olarak dizayn edilmesinin bu farklılığın sebebi olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız, şu an için KKKA hastalarında TGF- β 1 düzeyi ile prognoz arasındaki ilişkiyi prospektif olarak araştıran literatürdeki ilk çalışma olarak kabul edilebilir.

Hastaların hastaneye yatışının birinci gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi, ağır hasta grubu ile hafif-orta hasta grubu, ölen hasta grubu ile yaşayan hasta grubu, kanaması olan hasta grubu ile kanaması olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun aksine hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyini, ağır hasta grubunda, hafif-orta hasta grubuna göre, ölen hasta grubunda, yaşayan hasta grubuna göre, kanaması olan hasta grubunda ise kanaması olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik.

Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen TGF- β 1 değişkeni için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan oldukça iyi ve test sensitivitesinin %72, spesifitesinin %96 olması nedeni ile 45,62 değeri kesme noktası alınarak testin hastalıkta klinik seyrin tahmininde kullanılabilir prediktif değere sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların mortalite tahmininde bulunabilmek amacıyla yapılan,

TGF- β 1 değişkeni için ROC analizinde eğri altında kalan alan oldukça iyi ve test sensitivitesinin %100, spesifitesinin %86 olması nedeni ile 55,09 değeri kesme noktası alındığında testin, hastalığın mortal seyretme ihtimalini gösteren prediktif değere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Anjiogenezin ortak özellikleri arasında, anormal vasküler geçirgenlik ve sızıntı, kanama ve iltihaplanmayı teşvik eden kusurlu vasküler yeniden şekillendirme ve olgunlaşma bulunmaktadır (132). TGF- β 1'in anjiogenez üzerindeki etkileri daha önce Stiles ve ark.'ı (133), Muppala ve ark.'ı (134) tarafından araştırılmış ve her iki çalışmada da TGF- β 1'in anjionegezi artırdığı tespit edilmiştir. KKKA başta olmak üzere VKA'ların patogenezinde en önemli rolü vasküler yapılar oluşturmaktadır. KKKA hastalarında TGF- β 1'in anjiogenez üzerine olan etkilerinden dolayı, hastalığın patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların hastaneye yatışının birinci günü ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi ile eş zamanlı çalışılan WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, KREATİN, INR düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ancak hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 seviyesi ile PLT düzeyleri arasında anlamlı, negatif yönlü; INR ölçümüyle ise anlamlı, pozitif yönlü ilişki bulunmaktaydı. Bunun yanı sıra KKKA hastalarında karaciğer hasarının göstergesi olan AST ve ALT ile TGF- β 1 arasında anlamlı pozitif yönlü ilişki olduğu saptandı. Bu bulgular bize; KKKA hastalarının kanamasına sebebiyet veren patogeneizde, trombositopeni ve artmış INR seviyesi ile birlikte, TGF- β 1'in de etkin rol olabileceğini düşündürmektedir. Trombosit düzeyi dşk ve INR uzadık artan TGF- β 1 düzeylerinin, hastalığın kanama ve koagülasyon kaskadına dahil olarak DİK'e gidişi hızlandırdığı söylenilebilir.

Yapılan birçok klinik çalışma, kanserli hastaların kan veya idrar TGF- β 1 düzeylerinin hastalığın prognozunu öngörmede önemli bir parametre olduğunu göstermiştir (135, 136). Tümör hücrelerinde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile TGF- β 1'in antiproliferatif ve tümör supresif etkisinin ortadan kalktığı ve onkojenik özellikler kazandığı belirlenmiştir (137). Literatüre baktığımızda Karabulut ve ark.'ı (135) pankreas adenokarsinomlu hastalar üzerine yaptıkları bir çalışmada, serum

TGF- β 1 düzeyinin kontrol grubuna göre pankreas adenokarsinomlu hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yenihayat ve ark.'ı (136) mesane kanserli hastalar üzerine yapmış oldukları başka bir çalışmada ise yüzeysel tümörlere göre, kötü prognozlu invaziv tümörlerde TGF- β 1 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. KKKAV önce bölgesel lenf bezlerinde replike olduktan sonra karakteristik olarak endotel enfeksiyonuna yol açmaktadır (138). Yaptığımız bu çalışmada hastaların yatışlarının birinci gününde ölçülen TGF- β 1 düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yokken hastaların kliniğinin ağırlaştığı altıncı günde ölçülen TGF- β 1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Malign hastalıklarda olduğu gibi lenfovasküler sistemi tutan KKKKA hastalığında da serum TGF- β 1'in yüksek olduğu belirlendi.

TGF- β 1 yara iyileşmesi için gerekli olsa da, TGF- β 1'in aşırı üretimi, skar dokusu ve fibrozun aşırı birikmesine neden olabilmektedir. Hayvanlarda, TGF- β 1'in aşırı ekspresyonu böbrek, karaciğer ve akciğerin fibrozu ile sonuçlanmaktadır (89). Literatürde TGF- β 1 ve fibrozis arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında, Yamamoto ve ark.'nın (139) yapmış olduğu eksperimental bir çalışmada, diyabetik nefropatili ratların glomerüllerinde TGF- β 1 düzeyini, kontrol grubuna göre yüksek tespit etmişler ve TGF- β 1'in glomerüloskleroz patogeneğinde önemli fibrogenik büyüme faktörü olduğunu vurgulamışlardır. Shahrouz Ghafoory ve ark.'nın (140) yapmış oldukları fare karaciğer hasarı modelinde ise TGF- β 1 artışının, karaciğerde fibroze sebep olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda hastaların hastaneye yatışının birinci günü ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi ile eş zamanlı çalışılan AST, ALT düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ancak hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 seviyesi KKKKA hastalarında karaciğer hasarının göstergesi olan AST ve ALT ile TGF- β 1 arasında anlamlı pozitif yönlü ilişki olduğu izlendi. Yapılan bilimsel araştırmalar ışığında, kötü prognozlu KKKKA hastalarında artan serum TGF- β 1 düzeylerinin, başta karaciğer hasarı olmak üzere, böbrek hasarı ve multiorgan yetmezliğine, organlardaki fibrozisi artırarak katkıda bulunduğunu öngörmekteyiz.

TGF- β 1 bilinen en güçlü immünsüpresif moleküllerden biridir. TGF- β 1, immun sistemin T helper (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak,

düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immun ve inflamatuvar cevabı baskılamaktadır (87). TGF- β 1, lökosit göçü için kemotaktik uyarıcılar sağlamaktadır. Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye çalışılır. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, prostanooidler ve anti-inflamatuvar etkisi olan trombosit aktive edici faktörün salınımı da meydana gelir (141). Septik hastaların önemli bir kısmında görülen T-hücre yanıtında azalma ve anergi, ilk başta ortaya çıkan pro-inflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik aşırı bir karşı yanıttır. Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetersizliğinin gelişimine de neden olabilir (141). Gupta ve ark.'nın (142) 2012 yılında yaptıkları çalışmada Ebolavirus ile enfekte 44'ü fatal seyreden, 131 hastanın serumunda viral antijen düzeyi, IL-1a, IL-1b, TNF-alfa, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler ve immünsüpresif etkinliği olan IL-10 seviyeleri incelenmiş, pro-inflamatuvar sitokinlerin düşüklüğünün, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un ve serum viral antijen düzeyinin yüksekliğinin fatal seyirle korele olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada enfekte monosit ve lenfositlerde virusun, anti-inflamatuvar ve immünsüpresör bir sitokin olan IL-10'un üretimini aktive ettiği bildirilmiştir. Hutchinson ve ark.'nın (143) Sudan Ebola virusle enfekte 34'ü fatal seyreden 87 hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise pro-inflamatuvar TNF-alfa, IFN-gama ve IL-2 sitokinlerinin serum düzeylerinin ölen hastalarda, yaşayan hastalar kadar yükselmediği, anti-inflamatuvar ve immünsüpresör stokin olan IL-10'un ise ölen hastalarda önemli derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Saksida ve ark.'nın (124) 2010 yılında KKKA hastaları üzerinde yaptığı çalışmada serum TNF-alfa, IFN-gama ve IL-10 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Viral replikasyon gerçekleşmeden önce enfekte hücrenin hızla öldürülmesinin konağa yararı açıktır. Tüm bu bilimsel çalışmaların ışığı altında, KKKA hastalarında da kötü prognozda, vücudun vermiş olduğu aşırı inflamatuvar cevabın sorumlu olabileceği düşünülmelidir. IL-10 gibi güçlü bir anti-inflamatuvar olan TGF- β 1'in serum seviyesinin yükselmesi, inflamasyonun şiddetli olduğu, ağır, ölen ve kanaması olan hastalarda, KKKA enfeksiyonuyla savaşıyan immun bir yanıtın parçası olabileceği kanaatindeyiz.

PDGF, embriyonik gelişim, doku homeostazı, yara iyileşmesi, malign hastalıklar, ateroskleroz ve akciğer fibrozu gibi fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında birçok önemli işlevi olan damar duvarının yapısal bütünlüğünü destekleyen bir büyüme faktörüdür. Çeşitli patolojik süreçler sonucu damar endotel duvarının bütünlüğünün bozulduğu bölgelerde, trombositler veya kan pulcukları önce kollagen ipliklere yapışır daha sonra birbirlerine tutunarak trombosit tıkaçını oluştururlar. Bu tıkaç, etrafındaki plazmanın pıhtılaşması ile çeşitli aşamalardan geçerek çok daha sağlam bir yapı olan trombüse dönüşmektedir. Trombüsün oluşum aşamalarında, trombositler uyarılmakta ve granüllerindeki maddeleri salgılamaktadırlar. Zedelenen damar duvarının iyileşmesinde, başlıca kan pulcuklarından salınan PDGF rol oynamaktadır (144).

Literatüre baktığımızda Betz ve ark.'nın (145) yapmış oldukları bir çalışmada, mikrovasküler endotel hücreleri, yara iyileşmesi ve tümör büyümesi için gerekli olan neovaskülarizasyonda, PDGF-B'nin merkezi bir rol oynadığını göstermişlerdir. Gerhardt ve ark. (132) 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, perisitlerin; neovaskülarizasyona, vasküler yapıların yeniden şekillenmesine, bu vasküler yapıların stabilizasyonuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Perisitlerin ve endotel hücrelerinin yakın bir temas halinde oldukları, birçok çözünür faktörün ve sinyal yolunun karşılıklı hücreler arası iletişim için temel rol oynadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, trombosit türevi büyüme faktörü B (PDGF-B)/trombosit türevi büyüme faktörü β reseptörü (PDGFR- β) sinyal yolunun, perisit proliferasyonunda, perisitlerin devamlılığını sağlamada ve perisitlerin endotel hücrelerine bağlanmasında birincil öneme sahip oldukları vurgulanmıştır. Betsholtz ve ark.'nın (146) bu çalışmaya atıfta bulundukları ve 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise anjiyogenezin erken safhalarında, endotelial hücrelerin filizlenmesi ile salgılanan PDGF-B'nin, perisitlerin endotelial hücrelere toplanması ve yapışmasını sağladığını, bu yolun kusurlu olması durumunda, endotelial hiperplazi, anormal vasküler yapıların oluşumuna ve mikroanevrizmalara yol açtığını tespit etmişlerdir. Enge ve ark.'nın (147) yaptığı bir çalışmada endotel kaynaklı PDGF-B'nin ablasyonunun, retinal perisit kapsamının azalmasına neden olduğu ve sonuçta kılcal damar ve venöz çap, mikroanevrizma ve proliferatif retinopatinin oluştuğunu, böylece

PDGF-B'nin anjiyogenez ve damar stabilizasyonunda oynadığı kilit bir rol olacağı vurgulanmıştır. Leveen ve ark.'nın (148) fareler üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise hem PDGF-B hem de PDGFR-B'nin genetik olarak silinmesinin vasküler disfonksiyona bağlı perinatal ölüme yol açtığı gösterilmiştir.

PDGF-B'nin damar duvarının yapısal bütünlüğünü desteklediği ve yara iyileşme kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Heldin ve Westermarck'ın (149), 1999 yılında yaptığı bir çalışmada PDGF'nin fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi bağ dokusu hücreleri için önemli bir mitojen olduğu, fakat aynı zamanda kılcal endotelial hücreler de dahil olmak üzere diğer hücre tipleri üzerine de etki ettiği, 1995 yılında yaptıkları başka bir çalışmada (150) ise PDGF-B'nin embriyonik gelişim sırasında ve aynı zamanda yara iyileşmesi sırasında önemli rollere sahip olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, PDGF-B'nin, Battegay ve ark. (151) anjiyojenik bir etkiye sahip olduğunu, Thommen ve ark. (152) endotel göçünü etkilediğini, Berk ve ark. (153) güçlü bir vazokonstriktör olarak hareket ettiğini ve vasküler yapının bütünlüğüne katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Brueckmann ve ark.(154)'nın 2007 yılında şiddetli sepsis hastalarında PDGF-B'nin prognostik değeri üzerine yaptığı bir çalışmada, PDGF-B seviyesinin düşük olduğu hasta grubunda, PDGF-B seviyesi yüksek saptanan hasta grubuna göre sepsisten ölüm olasılığının 7,3 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Literatüre baktığımızda, PDGF-B'nin moleküler mekanizmaları tam olarak anlaşılmamakla birlikte, yara iyileşmesi, maligniteler ve kronik fibrotik hastalıklarda PDGF'nin rolünü inceleyen sayısız çalışmanın aksine, KKKK hastalarında, PDGF-B'nin sağ kalım ile ilişkisi hakkında hiçbir sonuç yayınlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatürdeki ilk çalışma olarak kabul edilebilir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, hastaların hastaneye yatışının birinci gününde ve şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum PDGF-B düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Hastaların hastaneye yatışlarının birinci gününde ölçülen serum PDGF-B düzeyinin, ölen hastalarda yaşayan hasta grubuna göre, kanaması olan hastalarda kanaması olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak hastalarının şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum PDGF-B düzeyini, ağır hasta

grubunda hafif-orta bulgulara sahip hasta grubuna göre, ölen hastalarda yaşayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu tespit ettik. PDGF-B'nin patofizyogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar ışığında (150, 151), ölen hastalarda ve ağır hasta grubunda serum PDGF-B düzeylerinin daha düşük olması beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir. Bunun yanı sıra ölen ve ağır seyreden hasta grubundaki serum PDGF-B düzeylerinin düşük olması, PDGF-B'nin büyük bir kısmının sentezlendiği endotel hücreleri ve trombositlerin KKKA hastalığındaki yıkımına ve fonksiyon kaybına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Viral kanamalı Ateşi etkenleri arasında ortak özellik, viruslerin konaktaki anti viral yanıtı başlatacak hücreleri hedef almaları ve bunların fonksiyonlarını bozmak suretiyle konak immun yanıtını etkisiz hale getirmeleridir (155). Sonuç olarak viruse karşı antikor cevabının oluşumu gecikirse hastalık daha sık olarak mortalite ile sonuçlanabilecektir. Ölen ve ağır seyreden hasta gruplarında, viral immunitede rolü olan PDGF-B gibi sitokinlerin serum düzeylerinin düşük olmasının, yetersiz ve gecikmiş immun cevaba neden olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmayı, KKKA tanılı hastalarda, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve hastalığın klinik seyri ile ilgili yapılan çalışmalara katkısı olması amacıyla planlandık. KKKA hastalarında, temel hedef yapının endotel olması ve karaciğer hasarının ön planda olmasından yola çıkarak; immun sistem, karaciğer ve endotel üzerinde birçok etkisi olan, serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerini ölçtük. KKKA hastalığının prognozunu belirlemek için daha önceden yapılmış olan çalışmaların aksine, hastalardan tek bir kan örneği yerine, hem hastaneye yattığı birinci günde, hem de şikayetlerinin altıncı günün de olmak üzere toplam iki kez serum düzeyi çalıştık ve bu verileri birbirleriyle karşılaştırdık. Hastalardan, yatışlarının birinci gününde almış olduğumuz örneklerin serum düzeyleri, parametrelerin bazal değerleri hakkında bize bilgi sunmaktaydı. Her iki günde ölçülen serum seviyelerinin hem birbiriyle hem de sağlıklı kontrol grubuyla, ayrıca hafif-orta ve ağır, ölen ve yaşayan, kanaması olan ve kanaması olmayan hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmış olması ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit etmiş olmamız, çalışmamızı öne çıkaran unsurlar olarak değerlendirilebilir.

Yaptığımız bu çalışmada serum TGF- β 1 düzeylerinin KKKA hastalarında sağlıklı bireylere göre artmış olması, kötü prognoza sahip, ölen ve kanaması olan hastalarda serum TGF- β 1 düzeylerinin daha yüksek, PDGF-B'nin kötü prognoza sahip ve ölen hasta grubunda daha düşük seyretmesi, serum TGF- β 1 ve PDGF-B'nin KKKA patogeneğinde önemli rolleri olduklarını ortaya koymaktadır. Dahası bu sonuçlar, her iki parametrenin de KKKA hastalarında, klinik seyir ve mortalite hakkında klinisyenlere yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Özetle, KKKA hastalarında TGF- β 1 ve PDGF-B'nin hastaların risk sınıflandırması için yararlı bir laboratuvar markeri olarak işlev görebileceğini öngörmekteyiz. Bu konuda kesin sonuçlara ulaşabilmek için, viral yükün ve diğer immunolojik sistem elemanlarının da birlikte değerlendirildiği daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların hastaneye yatışının birinci gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi ile kontrol grubunun serum TGF- β 1 düzeyi arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Buna karşın hastaların hastaneye yatışının birinci gününde ölçülen serum PDGF-B düzeyi, kontrol grubunda ölçülen serum PDGF-B düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi.
2. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum PDGF-B düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak belirlendi.
3. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi; ağır seyirli hasta grubunda hafif-orta seyirli hasta grubuna göre, ölen hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre, kanaması olan hasta grubunda kanaması olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildi.
4. Hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum PDGF-B düzeyi ağır hasta grubunda hafif-orta seyirli hasta grubuna göre, ölen hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak tespit edilirken, kanaması olan hasta grubunda kanaması olmayan hasta grubuna göre serum PDGF-B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
5. Ağır seyreden, ölen ve kanaması olan hasta gruplarında, hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeylerinin, hastaların yatışlarının birinci gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeylerine göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.
6. Ağır seyreden, ölen ve kanaması olan hasta gruplarında, hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum PDGF-B düzeylerinin, hastaların yatışlarının birinci gününde ölçülen serum PDGF-B düzeylerine göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu izlendi.

7. Hastalarda eş zamanlı çalışılan laboratuvar parametrelerinin, serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeyleri ile korelasyonuna bakıldığında, hastaların şikayetlerinin altıncı gününde ölçülen serum TGF- β 1 düzeyinin trombosit ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli, AST ve ALT ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli, LDH ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli, INR ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli ilişkileri olduğu belirlendi.
8. Tüm bu bulgular, KKKA hastalarında serum TGF- β 1 ve PDGF-B düzeylerinin belirlenmesinin, hastalığın prognozunu öngörmede prediktif markerlar olarak klinisyenlere yol gösterici olabileceklerini düşündürmektedir.
9. KKKA patogenezinde TGF- β 1 ve PDGF-B'nin önemli rolleri oldukları ve bu parametrelerin hastaların risk sınıflandırmasını belirlemede yararlı laboratuvar markerları olarak işlev görebileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR*. 1988. **37**(3): p. 1-16.
2. Ergönül, Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *The Lancet infectious diseases*, 2006. **6**(4): p. 203-14.
3. Ergönül, Ö., Söyletir, G. ve Doğanay, M. Viral kanamalı ateşler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2008. **3**: p. 1251-65.
4. Kerget, F., Ozkurt, Z., Ozturk, N. and Yilmaz, S. The relationship with clinical course and prognosis of serum endothelin-1, angiopoietin-2, and tie-2 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Med Sci*, 2019. **49**(4): p. 1192-7.
5. Whitehouse, C.A. Crimean–Congo hemorrhagic fever. *Antiviral research*, 2004. **64**(3): p. 145-60.
6. Elaldi, N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klinik Derg*, 2004. **17**:151-5.
7. Ozkurt, Z., Kiki, I., Erol, S., et al. Crimean–Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *Journal of Infection*, 2006. **52**(3): p. 207-15.
8. Bakır, M. ve Vatansever Z. *Kırım kongo kanamalı ateşi*. 2005.
9. Ergonul O. DEBATE (see Elaldi N et al, Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *Journal of Infection*, 2009. **58**: p. 238-244): Biases and misinterpretation in the assessment of the efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect*, 2009. **59**(4): p. 284-6; author reply 6-9.
10. Gozalan, A., Esen, B., Fitzner, J., et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand J Infect Dis*, 2007. **39**(4): p. 332-6.
11. Karti, S. S., Odabasi, Z., Kortan, V., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis*, 2004. **10**(8): p. 1379-84.
12. Bakır, M., Ugurlu, M., Dokuzoguz, B., et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol*, 2005. **54**(Pt 4): p. 385-9.

13. Ergonul, O., Celikbas, A., Dokuzoguz, B., et al. The characteristics of Crimean Congo haemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clinical Microbiology & Infection Supplement*. **10**:529-30.
14. TC. Enerji Bakanlığı. *2015 Faaliyet Raporu*. Ankara: TC Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı, Şubat. 2016.
15. Elliott, R. M., Schmaljohn, C.S. and Collett, M.S. Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1991. **169**:91-141.
16. Estrada-Pena, A., Zatansever, Z., Gargili, A., et al. Modeling the spatial distribution of crimean-congo hemorrhagic fever outbreaks in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2007. **7**(4): p. 667-78.
17. Midilli, K., Gargili, A., Ergonul, O., et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul. *BMC Infect Dis*, 2007. **7**: p. 54.
18. Morikawa, S., Saij, o M., Kurane, I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2007. **30**(5-6): p. 375-89.
19. Ergönül, Ö., Chapter 10 - Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergönül Ö, Can F, Madoff L, Akova M, (eds.). *Emerging Infectious Diseases*. Amsterdam: Academic Press; 2014. p. 135-48.
20. Bodur, H. (2007). Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi 2007 [http://www. das. org. tr/tr/dosya/kon-gre/kong2007/yazi/hurrem. bodur-das-2007-yazi. pdf](http://www.das.org.tr/tr/dosya/kon-gre/kong2007/yazi/hurrem.bodur-das-2007-yazi.pdf).
21. Gozel, M. G., Bakir, M., Oztop, A. Y., et al. Investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission from patients to relatives: a prospective contact tracing study. *Am J Trop Med Hyg*, 2014. **90**(1): p. 160-2.
22. Bodur, H., Akinci, E., Onguru, P., et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in saliva and urine. *Int J Infect Dis*, 2010. **14**(3): p. e247-9.

23. Parlak, E., Ertürk, A., Koşan, Z., et al. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 2015. 5(1): p. 5-9.
24. Dedkov, V. G., Shchelkanov, M. Y., Bushkueva, B. T., et al. A neonatal death associated with Crimean-Congo hemorrhagic fever (Republic of Kalmykia, Russia, June 2016). *Antiviral Res*, 2017. **146**: p. 146-8.
25. Erbay, A., Cevik, M. A., Onguru, P. et al. Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis*, 2008. **40**(2): p. 186-8.
26. Pshenichnaya, N. Y., Sydenko, I. S., Klinovaya, E. P., et al. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis*, 2016. **45**:109-11.
27. Leblebicioglu, H., Sunbul, M., Guner, R., et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002-2014: A multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*, 2016. **22**(4): p. 387.e1-.e4.
28. Kennedy, S. B., Bolay, F., Kieh, M., et al. Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. *N Engl J Med*, 2017. **377**(15): p. 1438-47.
29. Seçmeer, G. ve Çelik, I. H. Kirim Kongo Kanamali Atesi/Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2010. **4**(4): p. 152.
30. Celikbas, A., Ergonul, O., Dokuzoguz, B., et al. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J Infect*, 2005. **50**(4): p. 363-5.
31. Ergonul, O., Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis*. 2006. **6**(4): p. 203-14.
32. Chinikar, S., Ghiasi, S. M., Hewson, R., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries. *J Clin Virol*. 2010. **47**(2): p. 110-4.
33. Ergonul, O., Keske, S., Celdir, M. G., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. *Emerg Infect Dis*, 2018. **24**(9): p. 1642-8.
34. Doganci, L. New insights on the bleeding disorders in CCHF. *J Infect*, 2007. **55**(4): p. 379-81.

35. Ergonul, O., Tuncbilek. S., Baykam, N., et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 2006. **193**(7): p. 941-4.
36. Swanepoel, R., Gill, D. E., Shepherd, A. J., et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*, 1989. **11**(Suppl 4): p. S794-800.
37. Bente, D. A., Forrester, N. L., Watts, D. M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res*, 2013. **100**(1): p. 159-89.
38. Appannanavar, S. B. and Mishra, B. An update on Crimean Congo hemorrhagic fever. *Journal of global infectious diseases.*, 2011. **3**(3): p. 285.
39. Burt, F. J., Leman, P. A., Abbott, J. C. and Swanepoel, R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect*, 1994. **113**(3): p. 551-62.
40. Drosten, C., Kummerer, B. M., Schmitz, H. and Gunther, S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res*, 2003. **57**(1-2): p. 61-87.
41. Zeller, H. *Laboratory diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*: Springer; 2007. p. 233-43.
42. Topçu, A. W., Söyletir, G., and Doğanay, M. *İnfeksiyon hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevleri*; 1996.
43. Ozkurt, Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2007. **7**(1): p. 85-90.
44. Fillatre, P., Revest, M., Tattevin, P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. *Med Mal Infect.*, 2019. **49**(8): p. 574-85.
45. Seçmeer, G. and Celik, I. H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2010. **4**(4).
46. Ergonul, O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research*, 2008. **78**(1): p. 125-31.
47. Bausch, D. *Marburg and Ebola viruses, “. PIER: The Physicians, Information and Education Resource American College of Physicians*. 2006.

48. Leblebicioglu, H., Bodur, H., Dokuzoguz, B., et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2012. **12**(9): p. 805-11.
49. Ergonul, O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol*, 2012. **2**(2): p. 215-20.
50. Uzun, R. ve Uğurlu, M. Kırım-kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. *Klimik Derg*, 2004. **17**(2): p. 62-4.
51. Al-Abri, S. S., Abaidani, I. A., Fazlalipour, M., et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis*, 2017. **58**: p. 82-9.
52. Koksall, I., Yilmaz, G., Aksoy, F. et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol*. 2010. **47**(1): p. 65-8.
53. Watts, D. M., Ussery, M. A., Nash, D., and Peters, C. J. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*, 1989. **41**(5): p. 581-5.
54. Tignor, G. H. and Hanham, C. A. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Research*, 1993. **22**(4): p. 309-25.
55. Paragas, J., Whitehouse, C. A., Endy, T. P., and Bray, M. A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res*, 2004. **62**(1): p. 21-5.
56. Ertem, G., Sonmezer, M. C., Temocin, F., et al. The efficacy of oral ribavirin on clinical and laboratory parameters in Crimean-Congo hemorrhagic fever: an observational study from Turkey. *Turk J Med Sci.*, 2016. **46**(5): p. 1407-14.
57. Duygu, F., Kaya, T., and Baysan, P. Re-evaluation of 400 Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in an endemic area: is ribavirin treatment suitable? *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2012. **12**(9): p. 812-6.
58. Leblebicioglu, H., Sunbul, M., Guner, R., et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002–2014: A multicentre

- retrospective cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016. **22**(4): p. 387.e1-.e4.
59. Birliği TT. Kırım kongo kanamalı ateşı bilimsel değeriendirme raporu.
 60. Guner, R., Hasanoglu, I., Tasyaran, M. A., et al. Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2014. **14**(8): p. 601-5.
 61. Celikbas, A. K., Dokuzoğuz, B., Baykam, N., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerging infectious diseases*, 2014. **20**(3): p. 477-9.
 62. Leblebicioglu, H., Sunbul, M., Barut, S., et al. Multi-center prospective evaluation of discharge criteria for hospitalized patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Research*, 2016. **133**: p. 9-13.
 63. Swanepoel, R., Gill, D. E., Shepherd, A. J., et al. The Clinical Pathology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989. **11**(Suppl 4): p. S794-S800.
 64. Akıncı, E., Bodur, H., and Leblebicioglu, H. Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2013. **13**(7): p. 429-37.
 65. Bakir, M., Gozel, M. G., Koksai, I., et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015;. **34**(2): p. 325-30.
 66. Dokuzoguz, B., Celikbas, A. K., Gök, Ş. E., et al. Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality. *Clinical Infectious Diseases*, 2013. **57**(9): p. 1270-4.
 67. Ergonul, O., Celikbas, A., Baykam, N., et al. Analysis of risk- factors among patients with Crimean- Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clinical microbiology and infection*, 2006. **12**(6): p. 551-4.
 68. Fletcher, T. E., Gulzhan, A., Ahmeti, S., et al. Infection prevention and control practice for Crimean-Congo hemorrhagic fever-A multi-center cross-sectional survey in Eurasia. *PLoS One*, 2017. **12**(9): p. e0182315.

69. Massagué, J. *TGF- β signal transduction*. Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 1998.
70. Shi, Y., and Massagué, J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, 2003. **113**(6): p. 685-700.
71. Dobolyi, A., Vincze, C., Pal, G., and Lovas, G. The neuroprotective functions of transforming growth factor beta proteins. *Int J Mol Sci*, 2012. **13**(7): p. 8219-58.
72. Massague, J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 1998. **67**: p. 753-91.
73. Liu, F. Smad3 phosphorylation by cyclin-dependent kinases. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2006. **17**(1-2): p. 9-17.
74. Mathews, L. S., and Vale, W. W. Expression cloning of an activin receptor, a predicted transmembrane serine kinase. *Cell*. 1991. **65**(6): p. 973-82.
75. Kretzschmar, M., Liu, F., Hata, A., et al. The TGF-beta family mediator Smad1 is phosphorylated directly and activated functionally by the BMP receptor kinase. *Genes Dev.*, 1997. **11**(8): p. 984-95.
76. Souchelnytskyi, S., ten Dijke, P., Miyazono, K., and Heldin, C. H. Phosphorylation of Ser165 in TGF-beta type I receptor modulates TGF-beta1-induced cellular responses. *Embo j*. 1996. **15**(22): p. 6231-40.
77. Bassing, C. H., Yingling, J. M., Howe, D. J., et al. A transforming growth factor beta type I receptor that signals to activate gene expression. *Science*. 1994. **263**(5143): p. 87-9.
78. Siegel, P. M., and Massague, J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003. **3**(11): p. 807-21.
79. Oshima, H., Nakayama, M., Han, T. S., et al. Suppressing TGFbeta signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res*. 2015. **75**(4): p. 766-76.
80. Massague, J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*. 2004. **432**(7015): p. 298-306.
81. Kulkarni, A. B., Huh, C. G., Becker, D., et al. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993. **90**(2): p. 770-4.

82. Iavarone, A., Garg, P., Lasorella, A., et al. The helix-loop-helix protein Id-2 enhances cell proliferation and binds to the retinoblastoma protein. *Genes Dev.* 1994. **8**(11): p. 1270-84.
83. Jang, C. W., Chen, C. H., Chen, C. C., et al. TGF-beta induces apoptosis through Smad-mediated expression of DAP-kinase. *Nat Cell Biol.* 2002. **4**(1): p. 51-8.
84. Kim, S. G., Jong, H. S., Kim, T. Y., et al. Transforming growth factor-beta 1 induces apoptosis through Fas ligand-independent activation of the Fas death pathway in human gastric SNU-620 carcinoma cells. *Mol Biol Cell.* 2004. **15**(2): p. 420-34.
85. Perlman, R., Schiemann, W. P., Brooks, M. W., et al. TGF-beta-induced apoptosis is mediated by the adapter protein Daxx that facilitates JNK activation. *Nat Cell Biol.* 2001. **3**(8): p. 708-14.
86. Massagué, J. TGFβ in cancer. *Cell.* 2008. **134**(2): p. 215-30.
87. Li, M. O., Wan, Y. Y., Sanjabi, S., et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2006. **24**: p. 99-146.
88. Singer, A. J., and Clark, R. A. Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine.* 1999. **341**(10): p. 738-46.
89. Border, W. A., and Noble, N. A. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 1994. **331**(19): p. 1286-92.
90. Wang, Y., Zhang X., Mao, Y., et al. Smad2 and Smad3 play antagonistic roles in high glucose-induced renal tubular fibrosis via the regulation of SnoN. *Exp Mol Pathol.* 2020. 104375.
91. Claesson-Welsh, L. Platelet-derived growth factor receptor signals. *J Biol Chem,* 1994. **269**(51): p. 32023-6.
92. Ostman, A., Rall, L., Hammacher, A., et al. Synthesis and assembly of a functionally active recombinant platelet-derived growth factor AB heterodimer. *J Biol Chem.* 1988. **263**(31): p. 16202-8.
93. Dalla-Favera, R., Gallo, R. C., Giallongo, A., and Croce, C. M. Chromosomal localization of the human homolog (c-sis) of the simian sarcoma virus onc gene. *Science.* 1982. **218**(4573): p. 686-8.

94. Molchanova, E. A., Bueverova, E. I., Starostin, V. I., and Domaratskaia, E. I. [The sensitivity of mesenchymal stromal cell subpopulations with different times of adhesion property manifestation and derived from hemopoietic organs to growth factors EGF, bFGF, and PDGF]. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2011. **2**:133-44.
95. Johnsson, A., Heldin, C. H., Wasteson, A., et al. The c-sis gene encodes a precursor of the B chain of platelet-derived growth factor. *Embo j.* 1984. **3**(5): p. 921-8.
96. Hellstrom, M., Kal, M., Lindahl, P., et al. Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development.* 1999. **126**(14): p. 3047-55.
97. Fredriksson, L., Li, H., and Eriksson, U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004. **15**(4): p. 197-204.
98. Deuel, T. F. Polypeptide growth factors: roles in normal and abnormal cell growth. *Annu Rev Cell Biol.* 1987. **3**:443-92.
99. Heldin, C. H., and Westermark, B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999. **79**(4): p. 1283-316.
100. Bowen-Pope, D. F., Malpass, T. W., Foster, D. M., and Ross, R. Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity, and rate of clearance. *Blood.* 1984. **64**(2): p. 458-69.
101. Betsholtz, C., Karlsson, L., and Lindahl, P. Developmental roles of platelet-derived growth factors. *Bioessays.* 2001. **23**(6): p. 494-507.
102. Aydemir, B., ve Sarı, E. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörünün Yapısı, Fonksiyonları ve Gelişim Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi.* **4**(3):209-14.
103. Nowak, M., Wyczalkowska-Tomasik, A., Wlodarczyk, Z., and Paczek, L. The role of the kidney in the systemic elimination of interleukin 6, platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Cytokine.* 2012. **59**(2): p. 258-63.
104. Papanas, N., and Maltezos, E. Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Clinical interventions in aging.* 2008. **3**(2): p. 233.

105. Tang, W. W., Ulich, T. R., Lacey, D. L., et al. Platelet-derived growth factor-BB induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial fibrosis. *The American journal of pathology*. 1996. **148**(4): p. 1169.
106. Zwingenberger, K., Harms, G., Feldmeier, H., et al. Liver involvement in human schistosomiasis mansoni. Regression of immunological and biochemical disease markers after specific treatment. *Acta Trop*. 1988. **45**(3): p. 263-75.
107. Fisher-Hoch, S. P., Khan, J. A., Rehman, S., et al. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*. 1995. **346**(8973): p. 472-5.
108. Özkurt, Z. Özel hasta gruplarında yoğun bakım. Kırım kongo kanamalı ateşi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.
109. Kadanali, A., Erol, S., Özkurt, Z., Özden, K. Epidemiological risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2009, **39**(6): p. 829-32.
110. Izadi, S., Naieni, K. H., Madjdzadeh, S. R., and Nadim, A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan Province of Iran, a case-control study on epidemiological characteristics. *Int J Infect Dis*. 2004. **8**(5): p. 299-306.
111. Özkurt, Z., ve Kadanali, A. Kırım kongo hemorajik ateşi. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2004. **11**: p. 145-56.
112. Yilmaz, G. R., Buzgan, T., Irmak, H., et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis*. 2009. **13**(3): p. 380-6.
113. Mardani, M., Jahromi, M. K., Naieni, K. H., and Zeinali M. The Efficacy of Oral Ribavirin in the Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Iran. *Clinical Infectious Diseases*. 2003. **36**(12): p. 1613-8.
114. Schwarz, T. F., Nsanze, H., and Ameen, A. M. Clinical features of crimean-congo haemorrhagic fever in the united arab emirates. *Infection*. 1997. **25**(6):364-7.

115. Burt, F. J., Swanepoel, R., Shieh, W. J., and Smith, J. F. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1997. **121**(8): p. 839.
116. Rodrigues, R., Paranhos-Baccalà, G., Vernet, G., and Peyrefitte, C. N. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One*. 2012. **7**(1): p. e29712.
117. Vatansever, Z. Vektör kenelerin ekolojisi. *II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kene Kaynaklı Enfeksiyonlar*. 2008, 27-8.
118. Bente, D. A., Forrester, N. L., Watts, D. M., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral research*. 2013. **100**(1): p. 159-89.
119. Ardalan, M. R., Tubbs, R. S., Chinikar, S., and Shoja, M. M. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006. **21**(8): p. 2304-7.
120. Dilber, E., Cakir, M., Acar, E., et al. Crimean–Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Annals of tropical paediatrics*. 2009. **29**(1): p. 23-8.
121. Weitzman, S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2011. **2011**(1): p. 178-83.
122. Kömürlüoğlu, A., Arıkan, K., Öncel E. K., et al. Kene tutunması ile başvuran çocuk hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf*. Doi: 10.5578/ced.57335.
123. Bakir, M., Ugurlu, M., Dokuzoguz, B., et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *Journal of medical microbiology*. 2005. **54**(4): p. 385-9.
124. Saksida, A., Duh, D., Wraber, B., et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol*. 2010. **17**(7): p. 1086-93.

125. Cevik, M. A., Erbay, A., Bodur, H., et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis*. 2008. **12**(4): p. 374-9.
126. Ergonul, O. Evidence supports ribavirin use in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014. **29**:296.
127. Papa, A., Bino, S., Velo, E., Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol*. 2006. **36**(4): p. 272-6.
128. Simpson, D. I. Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull World Health Organ*. 1978. **56**(6): p. 819-32.
129. Graves, D. T., and Cochran, D. L. Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. *Current opinion in periodontology*. 1994. p. 178-86.
130. Lynch, S. E., Colvin, R. B., and Antoniades, H. N. Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *The Journal of clinical investigation*. 1989. **84**(2): p. 640-6.
131. Yilmaz, G., Yilmaz, H., Arslan, M., et al. The prognostic significance of serum TGF-beta1 levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol*. 2017. **89**(3): p. 413-6.
132. Gerhardt, H., and Betsholtz, C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell and tissue research*. 2003. **314**(1): p. 15-23.
133. Stiles, J. D., Ostrow, P. T., Balos, L. L., et al. Correlation of endothelin-1 and transforming growth factor β 1 with malignancy and vascularity in human gliomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1997. **56**(4): p. 435-9.
134. Muppala, S., Xiao, R., Krukovets, I., et al. Thrombospondin-4 mediates TGF- β -induced angiogenesis. *Oncogene*. 2017. **36**(36): p. 5189-98.
135. Karabulut, S., Karabulut, M., Afşar, Ç. U., et al. Serum transforming growth factor beta 1 (tgf- β 1) levels in pancreatic adenocarcinoma patients. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. **79**(1): p. 9-15.
136. Yenihayat, K., Oktay, B., Vuruşkan, H., et al. The role of transforming growth factor beta 1 (tgf-b1) in progress and prognosis of bladder cancer. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2001. **21**(6): p. 470.

137. Derynck, R., Akhurst, R. J., and Balmain, A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet.* 2001. **29**(2): p. 117-29.
138. Bayar, M. *Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Serum Alfa Defensin-1 Düzeylerinin Klinik Seyir Ve Prognoz İle İlişkisi.* 2015.
139. Yamamoto, T., Nakamura, T., Noble, N. A., et al. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1993. **90**(5): p. 1814-8.
140. Ghafoory, S., Varshney, R., Robison, T., et al. Platelet TGF- β 1 deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury. *Blood advances.* 2018. **2**(5): p. 470-80.
141. Karaali, R., ve Tabak, F. Sepsis Patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2009: p. 71-5.
142. Gupta, M., MacNeil, A., Reed, Z. D., et al. Serology and cytokine profiles in patients infected with the newly discovered Bundibugyo ebolavirus. *Virology.* 2012. **423**(2): p. 119-24.
143. Hutchinson, K. L., and Rollin, P. E. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *The Journal of infectious diseases.* 2007. **196**(Suppl 2): p. S357-S63.
144. Vermynen, J., Verstraete, M., and Fuster, V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *Journal of the American College of Cardiology.* 1986. **8**(6 Suppl 2): p. 2B-9B.
145. Beitz, J. G., Kim, I. S., Calabresi, P., and Frackelton, A. R. Human microvascular endothelial cells express receptors for platelet-derived growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1991. **88**(5): p. 2021-5.
146. Betsholtz, C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice. *Cytokine & growth factor reviews.* 2004. **15**(4): p. 215-28.
147. Enge, M., Bjarnegård, M., Gerhardt, H., et al. Endothelium- specific platelet-derived growth factor- B ablation mimics diabetic retinopathy. *The EMBO journal.* 2002. **21**(16): p. 4307-16.

148. Leveen, P., Pekny, M., Gebre-Medhin, S., et al. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes & development*. 1994. **8**(16): p. 1875-87.
149. Heldin, C. H., and Westermark, B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiological reviews*. 1999. **79**(4): p. 1283-316.
150. Westermark, B., Heldin, C. H., and Nistér, M. Platelet- derived growth factor in human glioma. *Glia*. 1995. **15**(3): p. 257-63.
151. Battegay, E. J., Rupp, J., Iruela-Arispe, L, et al. PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF beta-receptors. *The Journal of cell biology*. 1994. **125**(4): p. 917-28.
152. Thommen, R., Humar, R., Misevic, G., et al. PDGF-BB increases endothelial migration on cord movements during angiogenesis in vitro. *J Cell Biochem*. 1997. **64**(3): p. 403-13.
153. Berk, B. C., Alexander, R. W., Brock, T. A., et al. Vasoconstriction: a new activity for platelet-derived growth factor. *Science*. 1986. **232**(4746): p. 87-90.
154. Brueckmann, M., Hoffmann, U., Engelhardt, C., et al. Prognostic value of platelet-derived growth factor in patients with severe sepsis. *Growth Factors*. 2007. **25**(1): p. 15-24.
155. Kaya, A., Engin, A., Güven, A. S., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011. **15**(7): p. e449-e52.

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 ☐	İŞTİHSİZLİK	VAR ☐ YOK ☐	İSHAL	VAR ☐ YOK ☐	SUUR 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									
FASİYAL 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									
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 Ateşi hastalarında serum Transforming Growth Factor-Beta ve Platelet Derived Growth Factor Düzeylerinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi

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 bir 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, trombositreplasmanlarına 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 laboratuvarlarında yapılacaktır.

Gönüllünün araştırmaya katılacağı süre: Kan alma süresi bir-iki 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 beklenen 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.):

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

Hemşire: