

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

**KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ TANILI HASTALARIN TAFİ
PLAZMA SEVİYELERİNİN HEMORAJİ VE PATOGENEZ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hüsna Şengül YILDIRIM

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet PARLAK**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2014**

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
GRAFİKLER DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Virüsün yapısı ve özellikleri	6
2.1.5. Bulaşma	8
2.1.6. Risk Grupları.....	9
2.1.7. Patogenezi	9
2.1.8. Klinik bulgular ve hastalığın seyri.....	11
2.1.9. Olgu Tanımları.....	13
2.1.10. Tanı	13
2.1.11. Tedavi	15
2.1.11.a. Destek tedavisi	15
2.1.11.b. Antiviral tedavi	16
2.1.12. Maruziyet sonrası profilaksi	17
2.1.13. Prognoz	17
2.1.14. Korunma ve kontrol	18
2.2. TAFI (Trombinle aktive edilen fibrinolizis inhibitörü)	19
2.2.1. Yapısı ve Sentezi	20
2.2.3. TAFI aktivasyonu ve koagülasyon sistemindeki rolü.....	21

2.2.4. TAFI nin inflamasyondaki önemli rolü	23
2.2.5. TAFIa'nın Düzenlenmesi	23
2.2.6. TAFIa'NIN Patofizyolojik Rolü	24
2.2.7. Çeşitli hastalıklarda TAFI ve TAFI a etki ve düzeyleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Şekli	27
3.2. Hasta Seçimi	27
3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları	28
3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Plazmalarının Elde Edilmesi ve Saklanması	28
3.3.2. Plazma TAFI Seviyelerinin Saptanması	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29
3.5. Hastaların plazma TAFI seviyeleri:	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular	31
4.2. Semptomlar	32
4.4. Genel Laboratuvar Bulguları	33
4.5. Plazma TAFI Seviyelerine Ait Bulgular	34
4.5.1. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Plazma TAFI Düzeyleri İle Karşılaştırılması	34
4.5.2. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması	35
4.5.3. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	36
4.5.4. Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	36
4.5.5. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	37
4.5.6. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması	37
4.5.7. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	38

4.5.8. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması.....	38
4.5.9. Plazma TAFI Düzeylerinin Ölen ve Yaşayan Hastalarda Karşılaştırılması	39
4.5.10. Kene ve insan kaynaklı vakaların ölüm oranlarının Karşılaştırılması	39
4.6. Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	60
EK 1. KKKA HASTA TAKİP FORMU	60
EK 2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU	61

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın 18.06.2014 tarih ve 160 sayılı yazısı ile ,‘Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Tanılı Hastaların Plazma TAFI Düzeylerinin Hemoraji ve Patogenez ile İlişkisi’ adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Hüsna Şengül YILDIRIM tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 02.07.2014 tarih ve 7 nolu toplantısında 106 kararnosu ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’nın 18.06.2014 tarih 2 nolu oturumunda 10 karar nosu ile onaylanmış ve tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma sürecinde hoşgörü, destek, bilgi ve deneyimini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK şahsında, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, Sayın Prof. Dr. Serpil EROL'a, Sayın Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, Sayın Doç. Dr. Ayşe ALBAYRAK'a ve Sayın Yrd.Doç. Dr. Emine Parlak'a,

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY'a ve Ar. Gör. Dr. Esra Laloğlu'na, istatistiksel çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı asistanı Ar. Gör. Dr. Sinan Yılmaz'a teşekkür ederim.

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

Bugünlere gelmemi sağlayan ve uzmanlık eğitimim boyunca maddi, manevi desteğini esirgemeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anne ve babama sonsuz sevgilerimi sunarım.

.

Dr. Hüsna Şengül YILDIRIM

ÖZET

Giriş: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) kenelerle bulaşan ateş ve kanamalarla seyreden bir viral enfeksiyondur. TAFI ise karaciğerde sentezlenen bir plazma prokarboksipeptidazdır. Fibrinolizin down regülasyonunda rol oynamaktadır.

Amaç: KKKA’da TAFI düzeylerinin klinik gidişle ve patogenezele ilgisi henüz yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışmada amacımız, KKKA’lı hastalarda plazma TAFI düzeylerini saptamak; ayrıca hastalığın klinik seyrindeki ve hemorajinin patogenezindeki rolünü ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya Mart-2013 ile Eylül-2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine KKKA tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 44 hasta alındı. Çalışmaya KKKAV spesifik IgM antikor pozitif olan ya da PCR ile serumlarında KKKAV varlığı doğrulanmış hastalar alındı. Hastalar önceden tanımlanan ağırlık kriterlerine göre sınıflandırıldı. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundan alınan plazma örnekleri -80 C° ‘de saklandı. Plazma örneklerinde TAFI düzeyleri ELISA metodu ile ticari kit kullanılarak üretici firmanın talimatına uygun olarak saptandı. Hastalardan yatışları sırasında alınan plazma örnekleri ile sağlıklı kontrol grubundan alınan plazma örnekleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Ağırlık kriterlerine göre hastaların 20’si (%45) ağır, 24’ü(%55) hafif-orta gruba dahildi. Hastaların 42’si(%95,4) şifa ile taburcu edildi, 2’si (%4,54) öldü. Ortalama plazma TAFI değeri hasta grubunda 429.33 ± 328.224 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama TAFI düzeyleri 922.44 ± 1236.449 ng/ml idi ($p=0.045$). Ortalama plazma TAFI değeri ağır hastalarda 358.56 ± 188.309 ng/ml iken kontrol grubunda TAFI düzeyleri 922.44 ± 1236.449 ng/ml idi ($p=0.046$). Klinik ve laboratuvar özellikleri ile TAFI arasındaki ilişki araştırıldığında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Sonuç: Koagülasyon ve fibrinolizis arasında anahtar rol oynayan TAFI plazma değeri KKKA’da düşmektedir ve düşen TAFI seviyeleri pıhtılaşma mekanizmasında bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Başka bir deyişle TAFI KKKA’da kanamanın patogenezinin bir parçası olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, TAFI, Fibrinolitik sistem, Patogenez

ABSTRACT

Background: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a viral infection which characterized fever and hemorrhage. TAFI is a plasma carboxypeptidase which synthesized in liver. TAFI has an important role in down regulation of fibrinolysis.

Objective: The clinical course and pathogenesis attention of TAFI levels in CCHF has not yet been sufficiently studied. Aim of this study was to determine plasma TAFI levels in patients with CCHF and also reveal the role in clinical course of the disease and the pathogenesis.

Material and methods: Forty-four adult patients diagnosed with CCHF which were followed in the Infectious Diseases Clinic of Atatürk University Medical Faculty between March 2013 and September 2014 as inpatients were included in the study. Patients were classified according to pre-defined criteria of severity. Patient diagnosed as CCHF by RT-PCR and/or ELISA methods (CCHFV specific IgM antibody), were included in the study. The patient group and the healthy control group plasma specimens received and stored at -80°C . TAFI levels were measured by ELISA in plasma samples using a commercial kit in accordance with the manufacturer's instructions. Patients with plasma samples from the time of admission were compared with plasma samples from healthy controls.

Results: Twenty patients (45%) were at the severe group, whereas 24 patients (55%) were at the mild-moderate group, according to the severity criteria. Forty-four patients (94,4%) were discharged from the hospital as recovered, two of them (4,54%) died. Mean TAFI levels were 429.33 ± 328.224 ng/ml for the patient group and 922.44 ± 1236.449 ng/ml ($p=0.045$) for the control group. Mean TAFI levels were 358.56 ± 188.309 ng/ml for the surviving patients and 922.44 ± 1236.449 ng/ml for the control group ($p=0.046$). When the relationship between clinical and laboratory features and TAFI were investigated, we don't found a significant correlation.

Conclusion: The plasma levels of TAFI decreases in CCHF which plays a key role in coagulation and fibrinolysis. The falling TAFI levels contributes to deterioration in the clotting mechanism. In otherway TAFI may be part of the pathogenesis of bleeding in patients.

Key Words: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, TAFI, Fibrinolytic system, Pathogenesis

KISALTMALAR

VKA	: Viral Kanamalı Ateş
TAFI	: Trombin ile Aktiflenen Fibrinolitik İnhibitör
TAFIa	: Trombin ile Aktiflenen Fibrinolitik İnhibitör Aktivasyonu
KKKA	: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV	: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virusu
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ÇOY	: Çoklu Organ Yetmezliği
ÇOYS	: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CPK	: Kreatin Fosfokinaz
PT	: Protrombin Zamanı
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
VHA	: Viral Hemorajik Ateş
RNA	: Ribonükleik Asit
SİRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IgM	: Immunglobulin M
IgG	: Immunglobulin G
IL	: İnterlökin
C	: Kompleman
PAI	: Plazminojen Aktivatör-İnhibitör
IFA	: Immunofloresan Antikor
EIA	: Enzim Immun Assay
RT-PCR	: Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
INR	: İnternational Normalization Ratio

GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
TDP	: Taze Donmuş Plazma
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
APC	: Aktive Protein C
TM	: Trombomodulin
TFPI	: Doku Faktör Yolak İnhibitörü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
IV	: İntravenöz
IFN	: İnterferon
NO	: Nitroz Oksit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
RIA	: RadioImmuno Assay
CMV	: Sitomegalovirus
EBV	: Epstein Barr Virus
DF	: Doku Faktörü
WBC	: White Blood Cell
PLT	: Trombosit
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
SVO	: Serebro Vasküler Olay
DM	: Diyabetes Mellitus

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülkemizde 2013 yılına kadar izlenen KKKA hastalarının başlıca semptomları.....	13
Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı	31
Tablo 3. KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri	32
Tablo 4. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları	32
Tablo 5. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	33
Tablo 6. Hastalara ait çeşitli laboratuvar bulguları	34
Tablo 7. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Plazma TAFI Düzeyleri İle Karşılaştırılması	35
Tablo 8. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 9. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	36
Tablo 10. Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	36
Tablo 11. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	37
Tablo 12. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Plazma TAFI Açısından Karşılaştırılması	37
Tablo 13. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	38
Tablo 14. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması	38
Tablo 15. Ölen ve Yaşayan Hastalardaki Plazma TAFI Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 16. Keneye ve İnsandan Bulaş Olan Hastaların Ölüm Oranı Açısından Karşılaştırılması	39
Tablo 17. Kanama Bulguları Olan ve Olmayan Hastaların Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	40

Tablo 18. Şuur Değişikliği Olan ve Olmayan Hastaların Plazma TAFI

Seviyelerinin Karşılaştırılması..... 40

Tablo 19. Akciğer Dinleme Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Plazma TAFI

Seviyelerinin Karşılaştırılması..... 40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2013 Yılı İllere Göre KKKA İnsidansı	5
Şekil 2. KKKAV'nun şematik yapısı	7
Şekil 3. Hyalomma marginatum marginatumun yaşam döngüsü.....	8
Şekil 4. Trombin-trombomodulin Kompleksinin Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemdeki Rolü.	20
Şekil 5. Yeni koagülasyon modeli.....	21
Şekil 6. Plazmin formasyonunun TAFIa tarafından down regülasyonu.	22

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Ülkemizde 2002-2013 Yılları Arasında Görülen Toplam KKKA Vaka Sayısı ve Ölümler.....	6
---	---

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) 2002 yılından itibaren ülkemizde epidemik olarak görülmeye başlayan, ateş ve kanamalarla seyreden, zoonotik bir hastalıktır. İnsandan insana bulaşabilir. Etken Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsüdür. Virüs *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsine mensuptur.

Virüs insanlara genellikle infekte kenelerin tutunması, teması yada infekte hayvanların kan, vücut sıvısı ve dokularıyla temas yoluyla bulaşır. İnfekte kişilerden nazokomiyal bulaşta sözkonusudur. Ülkemizde olgular özellikle ülkenin kuzeydoğusunda sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir.

KKKA'da ana hedef mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatositlerdir. Belirti ve bulgular da virusun hedef organlara etkisinin sonuçlarıdır. Klinikte, ani yükselen ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, tüm vücutta yaygın ağrı, mide bulantısı ve karın ağrısı en sık görülen bulgulardır. Kanama bulguları mukoza ve ciltte peteşilerden geniş hematomlara kadar değişiklik gösterebilir.

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

Laboratuvar bulguları arasında trombositopeni, lökopeni ve hemoglobinde düşme görülür. Aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), laktatdehidrogenaz (LDH), gamaglutemiltransferaz (GGT) ve kreatininfosfokinaz (CPK) yükseklikleri vardır. Ayrıca aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanında (PT) hastalık süresinde uzama görülür. Fibrinojen seviyesinde azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde artış olabilir.

Viral kanamalı ateş etkenleri arasında, her bir etkenin patofizyolojisinde farklılıklar olsada mikrovasküler hasar ve hemostazın bozulması gibi özellikler ortaktır.

KKKA hastalığının patogenezinin aydınlatılabilmesine yardımcı olabilecek az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ama ülkemizde de yapılan son yayınlara bakılacak olursa reaktif hemofagositoz patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır (1).

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

Trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör (TAFI) karaciğerden, endotelden ve adipoz dokudan sentezlenen bir proenzimdir. Çeşitli infeksiyon hastalıklarında yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte KKKA tanılı hastalarda TAFI düzeyinin ölçülmesi ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. TAFI aktivasyonunu ölçen sadece bir çalışma yapılmıştır.

Bizde bu çalışmamızda, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile plazma örneklerinde virus titresi pozitif olan KKKA hastalarının plazmasında TAFI düzeylerini ölçmeyi planladık. Amacımız, KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırmalı olarak bu parametreyi ölçmek, kanama ve patogenezin aydınlatılmasına katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Viral kanamalı ateşler çeşitli virüslerin etken olduğu ,akut sistemik ateşli ve kanama ile seyreden hastalıklar akla gelir. Ülkemizde bugüne kadar saptanan ilk viral kanamalı ateş KKKA'dır.KKKA etkeni olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusu, Bunyaviridea ailesinin Nairovirüs alt türüne aittir (1).

Her bir etken, vektör aracılığı ile geçebileceği gibi, bazıları kontamine kan ve vücut sıvılarıyla da geçebilir. Ebola, Marburg, KKKA ve Lassa viuslar insandan insana da bulaşabilir (1).

KKKA hastalarının büyük bir çoğunluğu subklinik seyreder. Semptomatik olgularda KKKA akut ve sistemik bir hastalık olup semptomlar ani başlangıçlıdır. Belirtiler nonspesifiktir ve birçok hastalıkla karışabilir (2).

2.1.2. Tarihçe

Bilimsel anlamda KKKA, 2. Dünya Savaşı yıllarında, 1944 ve 1945 yaz aylarında Batı Kırım steplerinde çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden Sovyet askerlerinden 200 kişinin etkilenmesi ile dikkati çekmiştir (3,4).

Ülkemizde ise ilk kez 2002 yılında Tokat'ta görülmeye başlanmış, daha sonra İç Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgelerine yayılmıştır (Tokat, Sivas, Yozgat, Erzurum, Trabzon). Hastalığın görülme alanları ülkemizde giderek genişlemektedir (5).

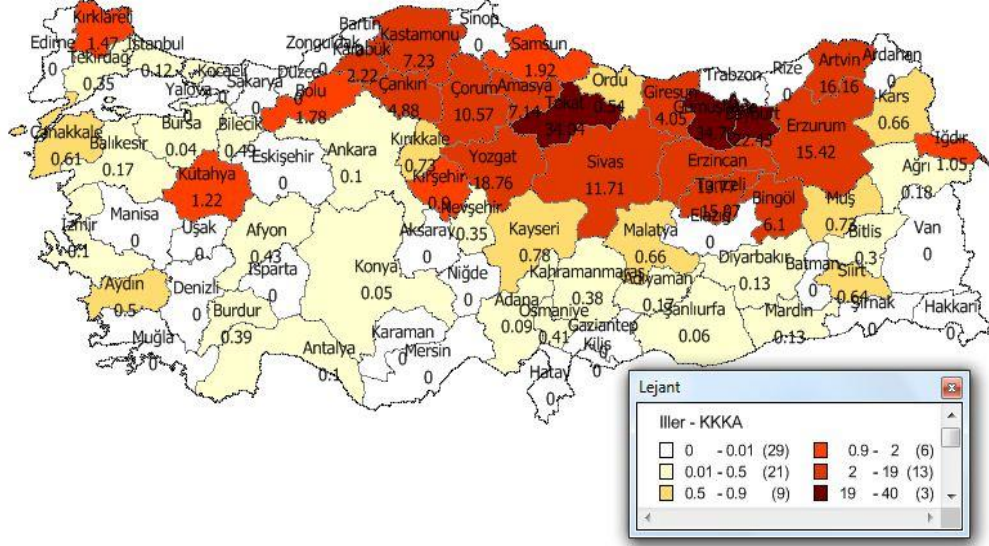
Hastalığın 1944 ve 1945 yıllarında tanımlanmasından sonra ilerleyen yıllarda aynı hastalığın eski Sovyetler Birliği'nin özellikle Orta Asya Cumhuriyetleri olmak üzere diğer bölgelerinde de uzun yıllardır bilindiği, yine eski Yugoslavya ve Bulgaristan'da da olduğu anlaşılmıştır. 1970'li yılların sonrasında ise Doğu Avrupa,

Orta Asya, Afrika (Kongo, Uganda), daha sonra Arabistan, Pakistan, İran, Uzakdoğu (Çin) ve Kenya'dan vakalar bildirilmiştir (5). Etken, hastalığın akut döneminde kandan ve *Hyalomma marginatum marginatum* yetişkin keneleri ve larval formlardan izole edilmiştir. Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastanın kanından izole edilmiştir. Simpson ve arkadaşları 1967 yılında, 5'i laboratuvar kaynaklı 12 hasta tanımlamış ve virüs, yenidoğan farelere enjekte edilerek soyutlanmıştır. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında izole edilen virüs ile sonradan izole edilen virüslerin aynı olduklarını bildirmişlerdir. Kongo virüsü ile Kırım Hemorajik Ateşi virüslerinin biyolojik olarak benzer virüsler olduğu 1969 yılında gösterilmiştir (6).

2.1.3. Epidemiyoloji

Viral kanamalı ateşler içinde dünyada günümüzde en yaygın olarak görüleni Kırım Kongo kanamalı ateşi olup 30'dan fazla ülkede görülmektedir. Olguların çoğunluğu 1970'lerden önce Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan ve çok daha fazla olmak üzere Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir. Çin'de 1965 yılın da % 80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak detaylı bilgi sunulmamıştır. 1975 ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya, Senegal'den detaylı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibarıyla Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya, Moritanya ve Yunanistan'da yeni salgınlar bildirilmiştir. Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin'den serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir. KKKA, Balkan yarımadasında ise Romanya'da endemiktir (7).

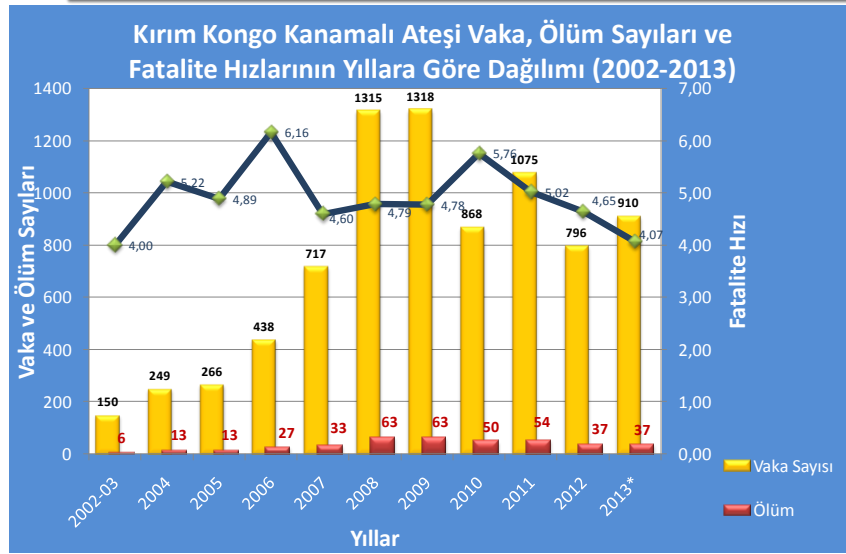
İLLERE GÖRE KKKA İNSİDANSI (1/100000), 2013



Şekil 1. 2013 Yılı İllere Göre KKKA İnsidansı (8)

Türkiye’de yaz aylarında başta Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Erzurum, Erzincan çevresi olmak üzere özellikle kırsal alanlarda ve kene teması öyküsü olan ateş ve kanama ile seyreden bir salgın dikkati çekmiş, 2003 yılında da hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra farklı illerde de vakaların tespiti ile hastalığın ülkemizde görüldüğü alan daha da genişlemiştir. Hastalık Türkiye’de 2002 yılından itibaren her yıl Mayıs-Eylül ayları arasında görülmekte ve Temmuz ayında pik yapmaktadır (9).

Son yıllarda hastalığın artışında rol alan faktörler arasında iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler (sıcaklık artışı enfeksiyon riskini artırmaktadır), küresel ısınmaya bağlı tarım alanlarında ve bitki örtüsündeki değişiklikler, vahşi hayvan popülasyonundaki artış, keneleri taşıyan hayvanların kene kontrolü yapılmadan ticaretinin yapılması sayılabilir (5). Ayrıca göçmen kuşlar da ülkeler arası keneleri taşıyarak enfeksiyonun yayılmasına katkıda bulunmaktadır (10).



Grafik 1. Ülkemizde 2002-2013 Yılları Arasında Görülen Toplam KKKA Vaka Sayısı ve Ölüm (8) .

2.1.4. Virüsün Yapısı ve Özellikleri

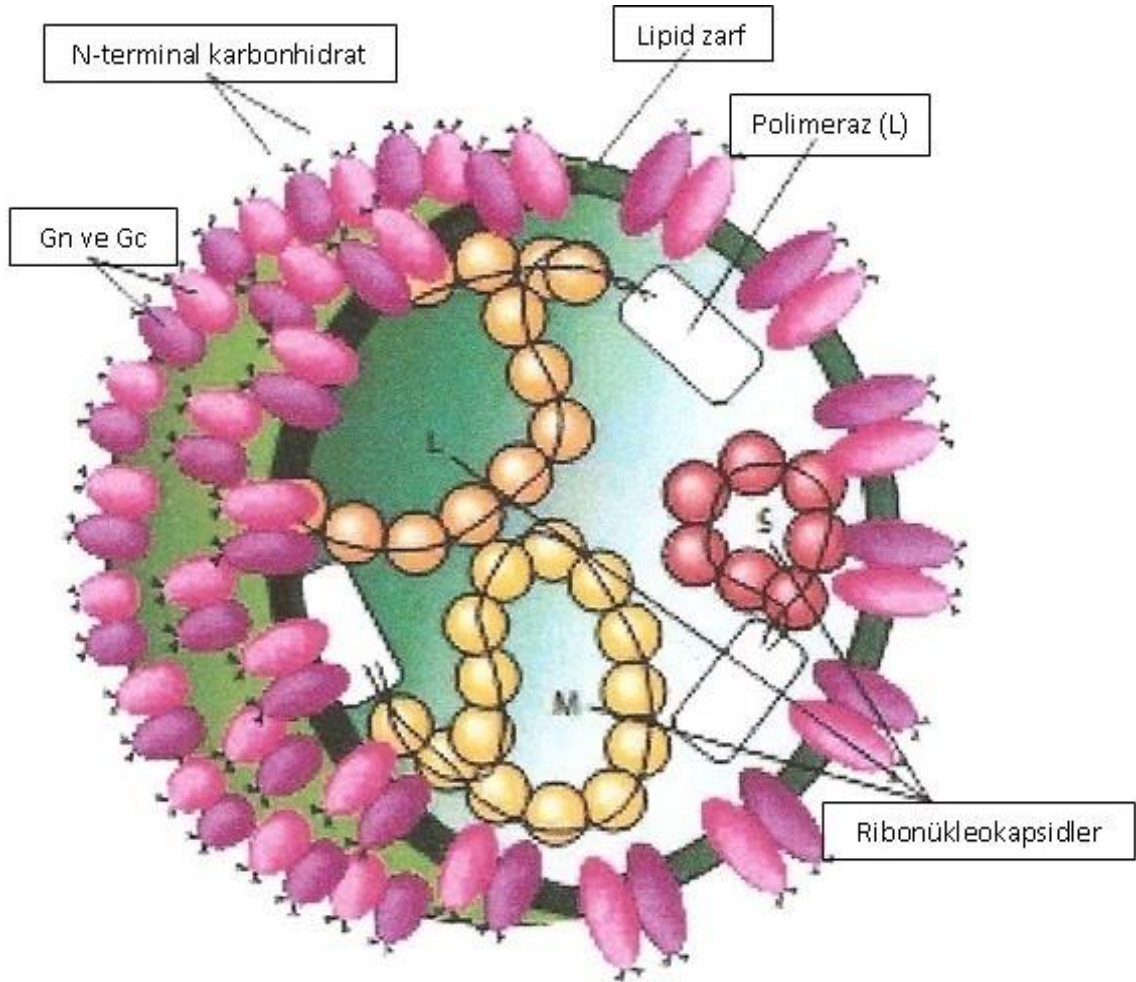
KKKA hastalığının etkeni olan Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü, Bunyaviridea ailesinden Nairovirus grubundandır (9). Bunyaviruslar, zarflı ve negatif polaritesi olan tek iplikçikli RNA parçacığından oluşmaktadır. Virüsün sekiz farklı genetik grubu tanımlanmış olup ülkemizde izole edilen KKKAV izolatları Güneydoğu Rusya ve Kosova suşlarına yakındır (7).

Elektron mikroskop incelemelerine göre KKK virion çapı yaklaşık 100 nm tesbit edilmiş. Virüsü çevreleyen zarfın kalınlığı ise 5-7 nm olarak ölçülmüş (11).

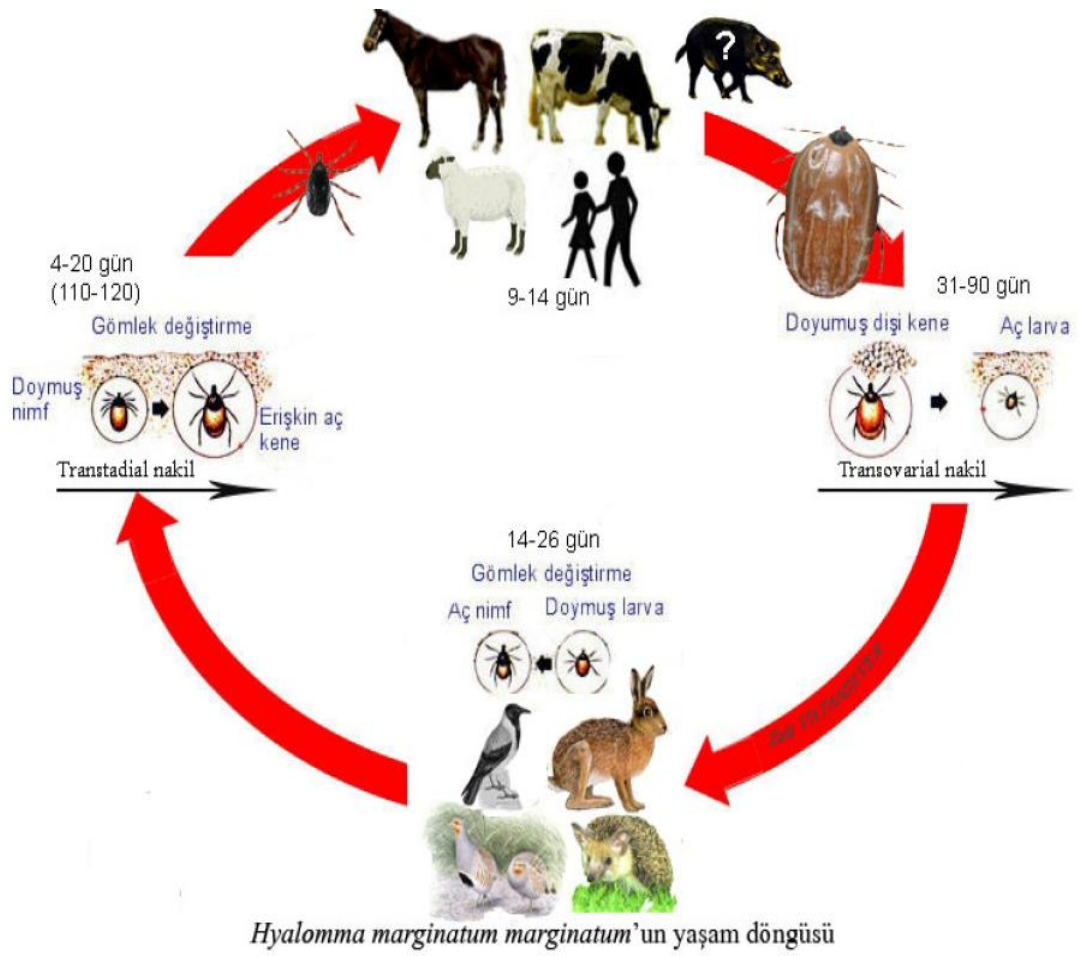
KKKA virüsünün 3 segmentli RNA genomundan oluştuğu moleküler analiz sonucu tespit edilmiş. Bu segmentlere küçük (S), orta (M), büyük (L) segmentler denir ve S segmenti viral nükleokapsidi, M segmenti yapısal proteinleri (Gn ve Gc), L segmenti ise viral polimeraz genini kodlar (12,13). Gn ve Gc virus zarfında çıkıntı şeklinde bulunan proteinlerdir. Konak hücreye tutunma ve hücreye girişten sorumludur (3).

Virüs dezenfektan ve deterjanlar ile inaktive olabilmektedir. Nispeten

dayanıksızdır, konakçı dışında yaşayamaz. Ultraviyole ışınları ile hızla ölür, ısıtmakla 56°C’de 30 dakikada inaktive olur. Kanda 40°C’de 10 gün yaşayabilir, % 1 hipoklorit ve % 2 glutaraldehite duyarlıdır. Hücre kültürlerinde üretilebilir (12).



Şekil 2. KKKAV’nun şematik yapısı (16)



Şekil 3. *Hyalomma marginatum marginatum*'un yaşam döngüsü (5)

2.1.5. Bulaşma

KKKA virüsü insanlara başlıca vektör olan *Hyalomma* cinsi kenelerle bulaşır. Bu keneler vahşi hayvanlarda olduğu kadar evcil hayvanlarda da bulunmaktadır. Virüsün temel rezervuarı domuz, tavşan, fare gibi vertebralı yabani hayvanlar ve kenelerdir. Evcil hayvanlardan ise sığır, koyun, keçi ve atın serumlarında antikorlar gösterilmiştir (4,7). Ancak virus hayvanlarda hastalık oluşturmaz (9). İnsanlara virüsün bulaşması; viremik dönemdeki hayvanların kan, vücut sıvıları veya diğer infekte dokularına direk temas veya kene tarafından ısırılma ile olur. Enfeksiyonun oluşması için 1-10 visüsün alınması yeterlidir (2,14).

Bunun yanında, insandan insana bulaşma mümkündür ve geniş hastane kaynaklı salgınlar bildirilmiştir. Hastane personeline bulaşma enfekte kanlar, solunum, sindirim yolu çıkartıları ile olabilmektedir (15).

KKKA hastalığının yayılması mevsimler, iklim, yabani hayvanların sayısı, çevre, sosyoekonomik koşullar ve sosyal hareketlilik gibi nedenlerle yakından ilişkilidir (7). Örneğin köyden kente göç nedeniyle tarlaların boş kalması ve yaban hayvanlarının çoğalmasına bağlı olarak gelişen ekolojik değişiklikler önemlidir (16).

2.1.6. Risk Grupları

Çiftlik çalışanları, çobanlar, hayvancılıkla uğraşanlar, veterinerler, mezbaha çalışanları, askerler, kamp yapanlar ve sağlık personeli risk altındadır. Sağlık çalışanları özellikle hastalarda meydana gelen kanama odaklarının bakım ve tedavisi esnasında enfekte olmaktadır (15,17,31).

Kene ısırması bulaşta en önemli rolü oynadığından; endemik bölgede yaşayanlar bu konuda bilgilendirilmeli ve alınacak tedbirler öğretilmelidir. Kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durulmalı, sık sık kene ısırıkları kontrol edilmeli ve vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat edilmelidir (16,21).

2.1.7. Patogenez

Viral kanamalı ateşlerin patogenezleri farklılık gösterse de, endotel hasarı ve hemostazın bozulması gibi bulgular ortaktır (7). KKKA'nın patogenezini tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Bunun nedeni otopsilerin yetersizliği, hayvan modellerinin azlığı ve özel laboratuvarların gereksinimi olarak sayılabilir (3).

Türkiye'den bildirilen olgularda reaktif hemofagositozun yani hematopoetik öncül hücrelerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesinin, KKKA patogenezinde önemli bir rol alabileceği savunulmuştur (1). Ölümcül seyreden olgularda inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır. İnterlökin-6 (IL-6), IL-12, IL-10 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler KKKA nedeniyle ölen hastalarda sağ kalan

hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir (7,17,18). KKKA'da yaygın damar içi pıhtılaşma erken görülebilen ve belirgin bir özelliktir. Özellikle ölen olgular incelendiğinde erken dönemde DİK geliştiği görülmüştür (18,20).

KKKA'da ana hedef endotel hücreleri, mononükleer fagositler ve hepatositlerdir. Kanda kompleman (C) sisteminin (C3a ve C5a) aktivasyonu ve dolaşımdaki immüno kompleksler kapiller yatağın hasar görmesine, renal ve pulmoner yetmezlik gelişmesine katkıda bulunabilir (20).

KKKA hastalarının tamamında trombositopeni vardır. En önemli nedenleri ise hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve endotel hasarına bağlı trombosit yıkımıdır (6,20). Aneminin nedeni ise hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve kanamadır (22,23). Karaciğer fonksiyonlarının bozulması, virusun hepatositlere doğrudan sitopatik etkisi ile karaciğerde oluşan yaygın nekroza bağlıdır. Karaciğerdeki hasara bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin sentezi bozulur ve hepatosit yıkımı sonucunda ise serum karaciğer enzim düzeyleri artar (6,24).

Virüs, vücuda girdikten sonra, bölgesel lenf bezlerinde, deride ve deri altı dokuda çoğalır. İnkübasyon periyodunu takiben akut hastalık periyoduna benzeyen kısa bir viremi dönemi ve ateş meydana gelir. Daha sonra lenf dolaşımı ve monositler yoluyla başta dalak, karaciğer, akciğer, adrenal bezler ve endotel olmak üzere vücuda yayılır. Patogeneizde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. Endotel iki şekilde hedeflenir:

- 1) Dolaylı olarak virüs ya da virusun yönlendirdiği konak faktörlerinin (önce mononükleer hücreler aktive olur sonra kemokin ve sitokinler salınır) endotel aktivasyonu ya da disfonksiyonuna yol açması
- 2) Doğrudan virusun enfeksiyonu ve endotel hücreleri içinde çoğalması (23).

Endotel hasarı; trombosit agregasyonu ve degranülasyonunun stimülasyonu ile intrinsik koagülasyon kaskadını aktive edip hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. Zaten ölen olgular incelenecek olursa koagülasyon bozukluğunun erken evrelerde geliştiği ve anlamlı olarak daha belirgin DİK saptandığı görülecektir (18).

Virüs vücuda yayıldıktan sonra parankimal hücrelerin sekonder enfeksiyonu sözkonusudur. Bağışıklık hücrelerinden özellikle makrofajların ve endotel hücrelerinin doğrudan ya da dolaylı olarak mediyatörler ile etkileşimi sonucu vazoaktif süreç başlar ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tablosu oluşur (1).

Hastalığın iyileşme sürecinde bağışıklık sistemi önemlidir. Ağır hastalarda humoral bağışıklıkta hasar söz konusu olup antikor yanıtı çok azdır ya da hiç yoktur. Fatal seyreden KKKA vakalarında antikor yanıtının yetersiz olduğu bildirilmekte olup bu vakalarda, inflamatuvar mediatörler muhtemelen önemli rol oynamakta ve bu hastalarda şok ile birlikte fulminan seyir gözlenmektedir (21). KKKA nedeniyle ölen hastalarda IL-6, IL-10, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinler araştırılmış ve yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7).

Endoteldeki hasar intrensek koagulasyon kaskadını aktive eder, trombosit adhezyon ve agregasyonunu artırır. Sonuçta yaygın damar içi pıhtılaşma, perfüzyon bozukluğu ve çoklu organ yetmezlik sendromu (ÇOYS) ortaya çıkar (1).

2.1.8. Klinik bulgular ve hastalığın seyri

KKKA hayvanlarda, insanlara nazaran daha yaygın görülmekle birlikte asemptomatik ve subklinik seyretmektedir. İnsanlar ise, hastalığın klinik semptomlarının belirlendiği tek konaktır. Enfeksiyon etkenini alan her 5 kişiden birinde KKKA gelişir. Diğer vertebralıların çoğunda fark edilmeyen viremiye karşın, KKKA virüsünün insan enfeksiyonu şiddetli kanama ile sonuçlanmaktadır (3,22).

Hastalık klinik seyri sırasında dört evrede karşımıza çıkar. Bu evreler inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemleridir (5,16).

İnkübasyon Dönemi:Hastalığın inkübasyon süresi virüsün giriş yoluna bağlıdır. Kene tutunmasını izleyen enfeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 1-3 gün olmakla beraber, en fazla 9 gündür. İnfekte kan yada doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir(5,25).

Prehemorajik Dönem: Ani yükselen ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, miyalji ve baş dönmesi ile bu dönem başlar. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Ek olarak ishal, bulantı kusma ve öksürük görülebilir. Epigastrik ve abdominal ağrı ve hassasiyet görülebilir. Kimi zaman akut apandisit ya da benzer akut batın acilleri ile karıştırılabilirler (5,16).

Hastalarda konjonktivit, fasiyal hiperemi ve tipik yüz görünümü bu dönemde oluşur. Yüz, göğüs, konjonktivada peteşiler ise çoğu vakada görülmektedir. Bu dönem ortalama 3 gün sürmekle beraber 1-7 gün arasında devam edebilir (5).

Hemorajik dönem: Bu dönem 2-3 gün kadar kısa sürelidir, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3 ile 5. günleri arasında başlar. Ateş yüksekliği ve kanamanın başlaması arasında bir ilişki yoktur. Kanama bulguları mukoza ve ciltte peteşilerden geniş hematomlara kadar değişiklik gösterebilir. En sık kanayan bölgeler burun, gastrointestinal sistem (melen, hematemez, intraabdominal kanama), dişeti, vajinal ve subkonjunktival alanlardır. Hastaların üçte birinde hepatomegali ve splenomegali bildirilmiştir (5,16).

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

Tablo 1. Ülkemizde 2013 yılına kadar izlenen KKKA hastalarının başlıca semptomları (8).

KKKA Vakalarının Şikayetlerinin Dağılımı, 2011-2013

	Yüzde (%) 2011	Yüzde (%) 2012	Yüzde (%) 2013
Halsizlik	82.5	90.2	89.7
Ateş	76.4	81.8	84.2
Yaygın vücut ağrısı	74.2	81.2	80.2
Baş ağrısı	71.3	78.6	75.9
Bulantı	58.0	61.2	56.2
Kusma	36.2	38.3	56.2
Karın ağrısı	27.3	30.3	28.2
İshal	24.2	25.6	27.3
Döküntü	7.3	10.7	11.6
Kanamalar	7.6	8.8	8.2
Vücutta morluklar (ekimoz)	5.2	5.9	4.9
Kanlı ishal	2.2	3.8	2.6

9

2.1.9. Olgu Tanımları

Şüpheli Olgular: Ateş, halsizlik, miyalji gibi semptomları olanlar ve endemik bölgede yaşayan ya da o bölgelere seyahat edenler

Olası Olgular: Ek olarak, lökopeni, AST ve ALT yüksekliği ile trombositopeni saptanalar

Kesin Olgular: Serum ya da doku örneklerinde IgM veya PCR pozitifliği saptanmış olan olgular şeklinde tanımlanır (16).

2.1.10. Tanı

Anamnez: Son 10 gün içinde belirti ve bulguları başlamış olan viral kanamalı ateş ön tanılı tüm hastalara şu sorular mutlaka sorulmalı:

1-VKA'lerin endemik olduğu bölgeye seyahat

- 2-Akut VKA hastalığı bulunan bir kişinin kanı veya kan ürünleriyle temas
- 3-Canlı yada yeni ölmüş bir vahşi hayvanla temas (özellikle Ebola ve Marburg için)
- 3-VKA viruslarının çalışıldığı bir laboratuarda çalışmak (1).

KKKA Virüsünün Üretilmesi: Virusun izolasyonu veya kültür çalışmaları biyogüvenlikli düzey 4 standartları olan laboratuarlarda yapılmalıdır. Hücre kültüründen izolasyon daha kolay ve hızlı olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (26). Doku kültürü olarak LLC-MK2, Vero, BHK21 ve SW13 kültürleri kullanılır. Virüs konsantrasyonu yüksekse 4-7 gün sonra üreme saptanabilir. Sitopatik etki görebilmek için viruslerin seri pasajlarının yapılması gerekir. Spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak virüsün doku kültüründeki varlığı IFA yöntemiyle gösterilebilir (3).

Serolojik Tanı Yöntemleri: Hastalığın başlamasından bir hafta sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorlarının saptanmaktadır. Birkaç hafta aralıklarla, iki serum örneğinde 4 kat IgG artışı veya tek serum örneğinde yüksek bir IgM değeri kısa süre önce geçirilmiş veya halen geçirilmekte olan bir enfeksiyonu yansıtır (23).

IgM ve IgG enfeksiyonun birinci haftasında oluşur ve IgM 1-4 ay sonra kaybolur. IgG ise en az 5 yıl süreyle kanda saptanabilir (5).

Moleküler Yöntemler: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi en sensitif ve spesifik yöntemidir. Sekiz saatte tanı koydurabilen, hızlı bir tanı yöntemidir. Özellikle kültürde üretilmeyen vakalarda ve antikorda tespit edemediğimiz durumlarda, hastalığın erken döneminde tanısını koymaya yardımcıdır. Real-Time PCR yöntemlerinin sensitifite ve spesifitesi klasik yöntemlerden daha yüksektir (27). Ayrıca bu yöntemler sahalardan toplanmış olan kenelerde virusun saptanması amacıyla epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (5).

Ayırıcı Tanı

Diğer VKA'lerde olduğu gibi KKKA'da erken tanı ve tedavi enfeksiyonun önlenmesi ve iyi yönetilebilmesi açısından önemlidir. Ayırıcı tanıda bakteriyel ve diğer viral etkenler ile enfeksiyon dışı etkenler akla getirilmelidir (16).

Enfeksiyonlar: KKKA başta VKA sendromları olmak üzere, akut gastroenterit, viral ve toksik hepatitler, tifo, şigelloz, falsiparum sıtması, riketsiyoz, leptospiroz, borrelioz, erlihyoz, septik şok, toksik şok sendromu, meningokoksemi, tripanozomiyazis, sepsisemik veba, kızamık, kızamıkçık, hemorajik çiçek, sistemik inflamatuvar cevap sendromu, bruselloz, babesioz, Q ateşi, diğer riketsiya enfeksiyonları, lyme hastalığı, tularemi, uzak doğu ve Orta Avrupa kene-ısırtığı ensefalitleri, Kolorado ateşi, Kayalık Dağlar benekli ateşi ile klinik ve laboratuvar olarak karışabilir (3).

Enfeksiyon Dışı Etkenler: İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP), akut lösemi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombositik trombositopenik purpura (TTP), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), kollagen vasküler hastalıklar, HELP sendromu ve zehirlenmelerle de karışabilir (3,5).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.a. Destek tedavisi

Genel destek tedavisi KKKA için halen ana hedeftir. Hastalarda hemodinaminin sağlanması, hematolojik diyatezin kontrolüne solunum desteği açısından yakından izlenmeli ve desteklenmelidir (2). Hastaların sıvı ve elektrolit dengesi ayarlanmalı, kanama, şok ve DİK bulgularına göre taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansyonu verilmelidir (5). Ciddi kanama varlığında tam kan transfüzyonu yapılmalıdır. Gerekğinde vazopressörler ve kardiyotonik ilaçlar kullanılmalı ve analjezi yapılmalıdır. Ciddi olgularda solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı hastanın yoğun bakımda izlenmesini gerektirebilir. Asetil salisilik asit, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve antikoagulan tedavi kontrendikedir. Kas içi enjeksiyonlardan ve zorunlu olmadıkça tüm invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır. 2013 yılında

Dokuzoğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle ağır hasta grubunda steroidlerin faydalı olduğu belirtilmiştir. Hastaları gruplara ayırırken aPTT ve fibrinojen seviyesi, platelet sayısı, kanama varlığı ve şuur durumu değerlendirilmiştir (28).

Trombosit süspansiyonu, kanamalı hastalarda ve cerrahi girişim yapılacaklarda trombosit sayısı $<50.000/\mu\text{l}$ ise ve kanaması olmayan hastalarda $<20.000/\mu\text{l}$ ise uygulanmalıdır .

Taze donmuş plazma (TDP), fibrinojen düzeyi 100 mg/dl 'nin altına düştüğü veya INR'nin 1,5 üzerine çıktığı durumlarda verilmesi düşünülebilir. K vitamini DIK'lı hastalarda, özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir. Kanaması olan hastalarda hemoglobin takibi yapılmalı. Hemoglobin 7g/dl 'nin altına düşünce eritrosit süspansiyonu verilmeli (16).

2.1.11.b. Antiviral tedavi

Özgül bir antiviral ajan olmamakla birlikte, RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu tek antiviral ajan olan ribavirinin, *invitro* çalışmalarda hücre kültüründe virüs replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (3,18). Farelerle yapılan deneysel bir çalışmada da ribavirin ile antiviral tedavinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (29). Ribavirin muhtemelen erken verilirse organ hasrını azaltarak hastalığın hafif geçirilmesini sağlayabilir. Veriler kanama başladıktan sonra ilacın çok etkili olmadığı yönündedir, erken verilirse ölüm oranının düşürülmesinde umut verici olduğu yönündedir (3,33). Hastalığın başında viremi olması nedeniyle ribavirin daha etkili olabilir. Ribavirinin viral aktiviteyi inhibe ederek etki ettiği gösterilmiştir (30).

Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı halen tartışmalıdır. Ülkemizde 2011 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ribavirinin, KKKA hastalarının seyri ve mortalitesi üzerine olumlu herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (27). Oral ribavirinde olduğu gibi intravenöz ribavirinin de ülkemizde yapılan bir çalışmada mortalite üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (33). Yine ülkemizde 2013 yılında Dokuzoğuz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise ribavirinin

vaka ölüm oranını azaltmada etkili olduğu bulunmuş (28). İlerleyen yıllarda ribavirinin öneminin daha iyi anlaşılması, takip edilen vaka sayısının ve tedavideki tecrübelerin artışına bağlanabilir.

Ribavirinin hemolitik anemi, döküntü, kaşıntı, öksürük, uyku bozukluğu ve depresyon gibiyan etkileri vardır. Embriyotoksik veteratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kullanımı kontrendikedir (16,25,34,35).

Sonuç olarak etkinliği ile ilgili farklı görüşler olsada, Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığımızca tedavide ve proflakside ribavirin kullanımı önerilmektedir (27) . Daha etkin ve güvenilir tedavi ve aşı için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.12. Maruziyet sonrası profilaksi

Yüksek riskli kişilerde profilaksi düşünülmelidir. Bunada en iyi örnek hastaların kan ve kan ürünleri ile parenteral temas söz konusu olan kişilere günde dört defa 500 mg oral ribavirin yedi gün süre ile verilmesidir (7).

2.1.13. Prognoz

Hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. Nazokomiyal enfeksiyonların mortalitesi daha yüksek tespit edilmiştir. Bağışıklık tamdır. Hastalığı geçirenlerde ikinci kez KKKA görülmemektedir (5).

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

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

Swanepoel ve ark. (20). hastalığın klinik semptomlarının başlamasından sonraki ilk beş gününde yukarıdaki laboratuvar değerlerinden en az biri varsa şiddetli vaka, hiçbirisi yoksa hafif vaka olarak tanımlanmış ve bu bulgulardan en az birinin var olmasında hastalığın %90'ının ölümle sonuçlandığını belirtmişlerdir. Bizim vakalarımızın tamamına yakınında bu bulgulardan en az biri bulunmakla beraber ölen hasta olmadı.

Başka çalışmalarda, AST >700U/L ve ALT >900 U/L değerinin yüksekliği (17), APT ve PT nin uzaması, trombosit sayısının 20 000 altına düşmesi , LDH düzeylerinde artma olması, hastanın güçsüzlük, miyalji, uyku hali şikayetlerinin olması, kanama varlığı, fatalite için risk faktörü olarak düşünülmektedir (37).

Ense sertliği, konfüzyon, birden fazla bölgede kanama ve uzun süren ateş varlığı (32), şuur bozukluğu, splenomegali, somnolans, hematemez, melena, DİK ve böbrek yetmezliği gelişmesi klinik olarak tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir (36).

2.1.14. Korunma ve kontrol

Hastalığı oluşturan kenelerle mücadele korunmada en önemli noktadır. Keneleri tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir ancak konaklık eden çiftlik hayvanları uygun akarisitlerle düzenli ilaçlanmalıdır. Hayvancılıkla uğraşanlar, veterinerler, mezbaha işçileri eldiven ve uzun önlük kullanmalı, enfekte doku ve kan ile temas etmemelidirler (16).

Mümkün olduğunca kenelerin bulunduğu ortamlardan uzak durmak gerekir. Bu alanlara gidildiğinde vücut kene için taranmalı, eğer kene bulunursa uygun bir şekilde hemen çıkarılmalı (ezilmeden ve ağız kısmı koparılmadan, eldiven giyerek). Kenelerin olabileceği alanlarda çizme giyilmeli ve pantolon paçaları çorapların içine alınmalıdır (25).

Sağlık çalışanları özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastalara müdahale ederken standart izolasyon önlemlerine dikkat etmelidir. Eldiven, önlük, maske, gözlük gibi bariyer önlemleri kullanılmalıdır. İnvaziv

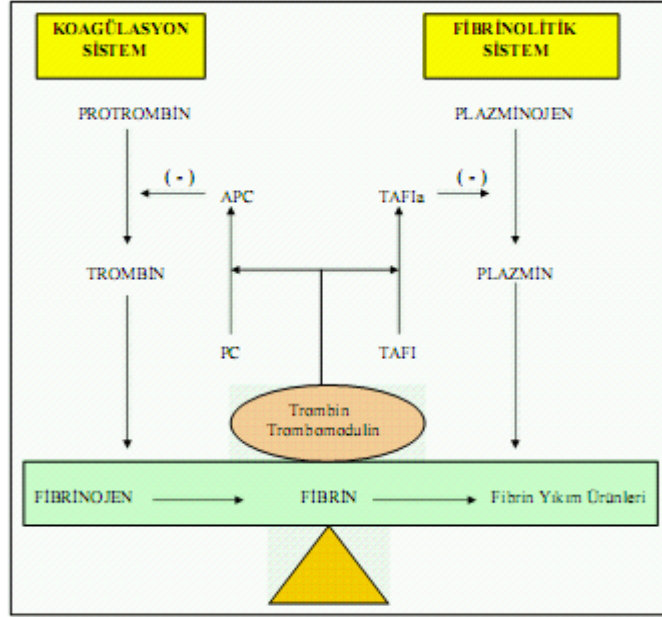
işlemler mümkün olduğunca en aza indirilmelidir (7,25). KKKA tanısı alan veya olası olgular izole edilmeli, hasta bakımı verecek ekip ve hasta yakınları eğitilmelidir (27).

2.2. TAFI (Trombinle aktive edilen fibrinolizis inhibitörü)

Pıhtının oluşması ve çözünmesi arasındaki denge, hem aşırı fibrin birikimiyle oluşacak damar tıkanıklığını önleyerek hemde biriken fibrini eriterek kanın dolaşım sistemi boyunca sürekli akışını devam ettirir (38). Son zamanlarda koagülasyon ve fibrinolitik sistemler arasındaki dengede, trombin bağımlı antifibrinolitik etkinin oluşturulmasında önemli etkisi olduğu düşünülen TAFİ tespit edilmiştir (39). Bu enzim farklı şekillerde isimlendirilmiştir. TAFİ plazma prokarboksipeptidaz B, arginin taşıyan formu prokarboksipeptidaz R, unstabil formu ise prokarboksipeptidaz U şeklinde adlandırılmıştır (40,41,42).

TAFİ karaciğerde sentezlenen proenzim benzeri bir plazma prokarboksipeptidazdır. Tripsin, trombomodulin, plazmin ve trombin tarafından aktive edilir ve aktif bir karboksipeptidaz enzimine dönüşür (43,44).

Bir prokarboksipeptidaz olarak plazmada dolaşan TAFİ şu şekilde aktif hale dönüşür; trombin endoteldeki reseptörü trombomodüline bağlanır. Bu bağlanmadan sonra TAFİ aktif TAFİ (TAFIa) şekline çevrilir. TAFIa bir bazik karboksipeptidaz olup fibrin fragmanlarının C terminalindeki lizin rezidülerine bağlanır. Bu bölge aynı zamanda plazminojeninde bağlandığı yerdir. Aktif hale gelen TAFİ plazminojenin bu bölgeye bağlanmasını engelleyerek fibrinolizisi bozar. TAFİ düzeyindeki artış venöz tromboemboli için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (45,46). TAFİ plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1)'den farklı bir mekanizmayla çalışır. PAI-1, plazminojen aktivatörleriyle etkileşebilen gerçek bir inhibitördür. TAFİ ise aktivasyon sonrası kısmen yıkılan fibrinden plazmin oluşumunu azaltır (47,48).



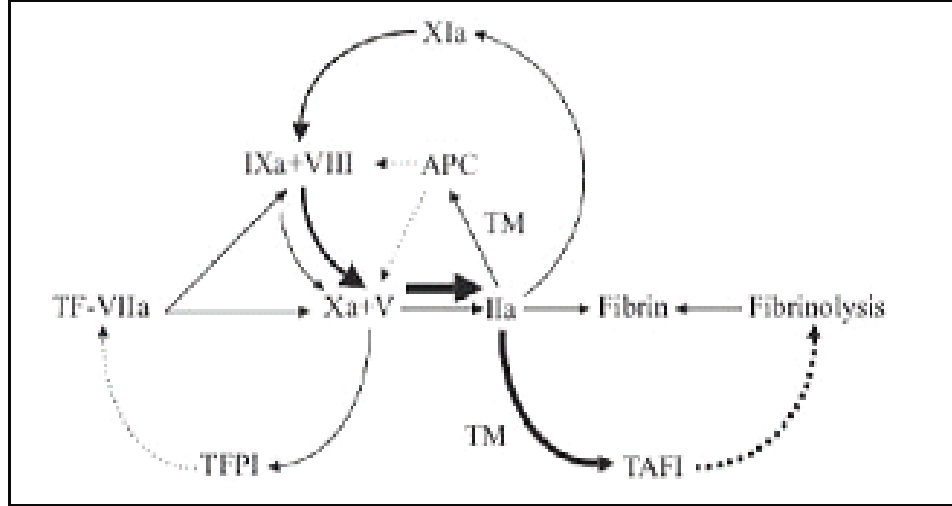
Şekil 4. Trombin-trombomodulin Kompleksinin Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemdeki Rolü (44).

2.2.1. Yapısı ve Sentezi

TAFI karaciğerde sentezlenir. 401 aminoasitli bir plazma proteinidir. Kanda yaklaşık olarak 275nm/lt konsantrasyonunda bulunur (48). Çinko bağımlı olduğundan enzimin her molekülü çinko içermektedir. TAFIa ise trombin, trombin-trombomodulin ve plazmin ile TAFI nin amino ucundan bölünmesiyle oluşur. Karboksipeptidaz B benzeri bir enzimdir ve 309 aminoasit içerir (49).

Insitu hibridizasyon çalışmaları şunu göstermiştir ki: TAFI mRNA'sı karaciğer lobülünde perisantral bir dağılım göstererek hepatosite heterojen olarak ekspresse edilmektedir (50).

2.2.3. TAFI aktivasyonu ve koagülasyon sistemindeki rolü



*TF-VIIa: Doku Faktör-Faktör VIIa Kompleksi

*TFPI : Doku Faktör Yolak İnhibitörü

*Xa-V : Protrombinaz Kompleksi

*Xa-VIII: Tenaz Kompleksi

*IIa : Trombin

*APC : Aktive Protein C

*TM : Trombomodulin

*Kesik çizgiler: İnhibisyonu

*Düz çizgiler: Aktivasyonu gösterir

Şekil 5. Yeni koagülasyon modeli (44).

TAFI'nin proteolitik aktivasyonu trombinin yüksek seviyeleriyle doğru orantılıdır. Trombinin aktivasyonu ise trombomodulin tarafından hızlandırılır. Böylece antikoagülan kaskad (trombin-trombomodülin-protein C) ve antifibrinolitik kaskad (trombomodülin-trombin-TAFI) ve bu iki yol arasındaki trombinin dağılımı, fibrinolizis ve koagülasyon arasındaki ilişkinin oluşturulmasında ve bu yollar arasındaki dengenin devam ettirilmesinde kilit rol oynayabilir. Trombomodülin ile trombin bağlanır. Trombinin fibrinojene olan affinitesi değişir ve protein C zimojenin aktif protein C ye (antikoagülan enzim) çevrilmesini katalize eder. Bu enzimde koagülasyon kaskadında

intrensek yol ise fibrin pıhtısını fibrinolitik atağa karşı koruyan trombini temin eder (44).

2.2.4. TAFI nin inflamasyondaki önemli rolü

Bradikinin yüksek molekül ağırlıklı kininojenden ayrılır ve inflamasyonun önemli bir mediatörüdür ve dört klasik belirtisinde de (kızarıklık, ısı artışı, ağrı, şişkinlik) rol oynar (44). TAFIa ise bradikininin inaktif bradikinine çevirerek antiinflamatuvar etki gösterir (52).

Bir diğer önemli inflamatuvar mediatör ise anafilotoksinlerdir (C3a ve C3b). TAFIa her ikisinde C-terminal arjiinnden hidroliz ederek inaktive eder ve proinflamtuvar etkiyi azaltır (52).

TAFI osteopontini içeren tamamen farklı bir mekanizma ile de bu düzenlemeye katkıda bulunabilir. Osteopontin adezyondan ve hücre sinyalinde sorumlu bir fosfoproteindir (53). Ateroskleroza katılan kan damarlarının subendotelyal matriksinde ve mineralize dokularda bulunan proinflamtuvar bir sitokindir. TAFIa bu noktada da etkisini adezyona engel olarak gösterir (44).

Son olarak TAFI trombomodulinin antiinflamatuvar etkinliğinde de önemli rol alır (44).

2.2.5. TAFIa'nın Düzenlenmesi

Patates ve medikal sülüğün içinde, TAFIa dahil, karboksipeptidaz inhibitörleri bulunmuş fakat bununla birlikte, TAFIa'nın fizyolojik bir inhibitörü plazma içinde tespit edilmemiştir. TAFIa plazmada $\alpha 2$ -makroglobuline bağlanır ve bağlı olan TAFIa inhibe değildir. Bu nedenle, TAFIa muhtemelen başka bir mekanizma tarafından olumsuz olarak etkilenir. Yapılan çalışmalarla TAFIa'nın aktivatörleri tarafından bölünmesi ve intrinsek instabilitesi tespit edilmiştir. Ancak, trombin ile fonksiyonel TAFIa'nın proteolizinin meydana gelmesi mümkün görünmemektedir. TAFIa 37°C de hızlı bir şekilde parçalanır. TAFIa sadece parçalandıktan sonra trombin için bir substrat

haline dönüşmektedir. Trombin tarafından TAFI'nın ayrılması TAFIa için bir substrat olan Arg302 ile eşleştirilmiştir. Serbest karboksi-terminal peptit bundan başka N-terminal Arg330 elde etmek üzere proteolizlenebilir. Ayrıca TAFI ve TAFIa, faktör XIIIa ile fibrine çapraz bağlanmışlardır. Bu TAFI ve TAFIa'yı hem bulmak hemde aktivasyonunu ve aktivitesini düzenlemeye hizmet ediyor olabilir. TAFI'a aktivitesinin baskın olarak substrat varlığı ve yokluğu ile etkilenen intrinsek instabilite ile düzenlendiği spekülasyonlarına neden olabilir. Sonuç olarak TAFIa'nın proteolitik olarak bölünmesi, TAFI'anın yeniden aktivite kazanmasını ve böylece kalıcı inaktivasyon mekanizmasının başlamasını önleyebilir (54).

2.2.6. TAFIa'nın Patofizyolojik Rolü

TAFI nin memelilerin plazmasında mevcut olduğu gösterilmiştir. Fibrinolizin düzenlenmesinde rol oynayan TAFI trombomodülin tarafından kuvvetlendirilen trombin ile aktive edilebilir. TAFI fibrinoliz düzenlenmesinde rol oynayan, korunmuş yolun bir parçasıdır (50). Redlitz ve ark. (55) TAFIa'nın invivo fibrinolizin düzenlenmesinde yer aldığını göstermiş. TAFIa aktivitesinin, elektriksel olarak uyarılmış trombozu olan köpeklerin plazma örneklerinde, tromboz ve trombolitik tedavi sırasında artmış olduğunu göstermiş. Ayrıca, TAFIa aktivite konsantrasyonu kan akımı sağlanma zamanı ile pozitif ilişkili bulunmuş. Trombolizde TAFIa etkisi bundan başka, tavşanlarda trombolitik yardımcı madde olarak bir TAFIa inhibitörü kullanılarak belirlenir (54,56). TAFI bir trombüs çevresinde bulunan trombin ile aktive olduğu için, TAFIa inhibisyonu fibrin spesifitesi olan gelişmiş bir tromboliz sağlayabilir. Bir TAFIa inhibitörü, aynı zamanda farelerde trombin ile uyarılan tromboembolizm ilişkili ölüm oranını % 50 azaltır (57). İnsanlarda, 129 nmol/L (122 U/dL) TAFI aşan konsantrasyonları derin ven trombozu için riskinde 2 kat bir artış ile ilişkilidir (54).

TAFI'nin antifibrinolitik potansiyeli dışında, çok daha büyük bir genişlikte rolü olabilir. C-terminal bazik amino asitler, çeşitli proteinlerde bulunurlar ve bu proteinlerin fonksiyonları için önemli olabilirler. TAFI böylece bu potansiyel substratlar üzerine kurulu sistemleri etkileyebilir (57). Örneğin bradikinin TAFIa için bir substrat olduğuna göre TAFIa vasküler tonusu etkileyebilir (54). Sonuç olarak tafi'nin fizyolojik rolünün fibrinolizin engellenmesi ile sınırlandırılması olası değildir.

2.2.7. Çeşitli hastalıklarda TAFI ve TAFI a etki ve düzeyleri

Hori ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada obez ve tip 2 diyabet tanısı olan bir grup hastada meydana gelen hipofibrinolizisin mekanizmasına dikkat çekilmiş. Hem TAFI antijen hemde aktivasyon seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Artan fibrin yıkım ürünleriyle pozitif korelasyon saptanmış. Hipofibrinolizisin oluşumunda TAFI'nin rolü olduğu vurgulanmış.

Wada ve ark. çalışmasında (59) TAFI aktivitesi ve antijen seviyeleri yaygın damar içi pıhtılaşması olanların plazmasında önemli oranda düşük bulunmuş. Trombin ile aktive edilen TAFI nin plazmadaki varlığının trombin aracılığıyla arttığı gösterilmiştir.

Eichinger ve ark. (60) yaptığı bir çalışmada yüksek TAFI seviyesi ve düşük TAFI seviyesi olan derin ven trombozuna maruz kalmış toplam 600 hasta karşılaştırılmış. Yüksek plazma TAFI seviyelerinin tromboemboli riskini 2 kat artırdığı saptanmıştır.

A. Santamaria ve ark. (61) yaptığı bir çalışmada plazma fonksiyonel TAFI seviyelerinin %120 üzerinde olmasının iskemik inme riskini 6 kat artırdığı saptanmıştır.

İnterstisyel akciğer hastalığı olan 82 hasta ve 8 kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada; bronkoalveolar lavaj sıvısında TAFI düzeyleri ölçülmüş. Hasta grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuş. TAFI'nin intraalveoler hipofibrinolizisin mekanizmasında rol alabileceği vurgulanmıştır (62).

Siroz tanılı hastalarda gözlenen hiperfibrinolizis ise düşük plazma TAFI seviyelerine bağlanmış. Bunun kanmanın patogenezinde rol alabileceği vurgulanmıştır (63).

Plazma TAFI seviyeleri sepsis tanılı hastalarda yapılan bazı çalışmalarda yüksek bazı çalışmalarda ise düşük bulunmuş. Yüksek bulan grup TAFI' nin sepsis tanılı

hastalarda tedavi sonrası izlemde iyileşme kriteri olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (64).

Hataji ve ark. yaptığı bir çalışmada akciğer kanseri tanılı hastalarda TAFI düzeyleri sağlıklı grupla karşılaştırılmış. Hasta olan grupta daha yüksek tespit edilmiş. Kemoterapi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise KT alan grupta daha yüksek plazma seviyeleri saptanmış. Sonuç olarak karaciğer hücresi, adipositler, endotel ve epitelyum hücrelerinin TAFI üretim salgılaması yanında , kanser hücrelerinden salınan sitokinlerinde TAFI nin üretim ve sekresyonunu uyarıp plazma seviyesindeki artışa katkıda bulunduğunu vurgulamışlardır (65).

Dönmez ve ark. (66) çalışmasında sistemik bir vaskülit olan Behçet tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında TAFI değerleri karşılaştırılmış. Behçet hastalarında anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Sönmez ve ark. KKKA tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada plazma TAFI aktivasyon seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş ve kanamayla ilgili komplikasyonlara neden olabileceğini savunmuşlar (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde Mart 2013-Temmuz 2014 tarihleri arasında KKKA ön tanısıyla yatırılan ve RT-PCR ve/veya ELISA yöntemiyle çalışılmış örnekler sonucu KKKA tanısı almış erişkin yaştaki hastalarda yapılmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Mart-2013 ile Eylül-2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine KKKA tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 44 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar detaylı anamnezleri alındıktan ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kendilerine yapılacak işlem hakkında bilgi verildi. Hastalık nozokomiyal yol ile bulaşabildiğinden hastaların takibi sırasında gerekli bariyer önlemleri (eldiven, önlük, maske vb.) alındı.

Aşağıda belirtilen veriler hasta dosyalarında bulunan önceden oluşturulmuş formlara kaydedildi.

(1) Demografik ve epidemiyolojik veriler: Yaş, cins, hastanın işi, hastanın yaşadığı yer, endemi alanına seyahat öyküsü, kene teması ve kenenin koparılırken parçalanması öyküsü, hayvan teması

(2) Klinik veriler: Hastalık semptomlarının başlama tarihi, başvuru anındaki hastalık semptomları ve klinik bulguları

(3) Laboratuvar verileri: Rutin kan ve biyokimyasal test sonuçları, mikrobiyolojik test sonuçları

(4) Uygulanan tedaviler: ribavirin tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı ve verilen kan ve kan ürünleri (trombosit üspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, tam kan)

(5) Sonuç verileri: Şifa veya ölüm (Ek 1=Form).

Hastalar, Swanepoel kriterleri (Swanepoel) (20). ile Ergönül ve arkadaşlarının önerdiği modifiye kriterlere (17). göre ve ayrıca klinik olarak kötü prognoz kriterleri (32). baz alınarak hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Sağlıklı kontrol grubu aynı yörede bulunan, yaşam özellikleri benzer, yaş ve cinsiyetleri hasta grubuyla uyumlu sağlıklı gönüllü erkek ve kadınlar arasından seçilen 44 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubundan sadece bir kez serum seviyeleri ölçülerek her kontrol için ayrı ayrı kaydedildi. Kontrol grubunda hiçbir olguda bilinen hepatik, renal ve pankreatik yetmezlik, gastrointestinal, akut kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık, diyabet ve hipertiroidizm öyküsü mevcut değildi. Ayrıca olguların hiçbirisi son bir aydır sigara ve ilaç kullanmıyordu.

3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları

3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Plazmalarının Elde Edilmesi ve Saklanması

Hastaların kanları gönüllülük esasına göre alındı ve gönüllü bilgilendirme formu okunarak hasta ya da yakını tarafından onam formu imzalatıldı (Ek 1). KKKA şüpheli her hasta hastaneye kabul edildiğinde her hastadan 2 adet her biri en az 2 ml olan biri serum ve birisi plazma olmak üzere kan örnekleri alındı. Kanlar 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıştırıldı ve ependorf tüplerine konuldu. Serum örneği, KKKA tanısında kullanılan serolojik ve virolojik testlerin yapılması için uygun taşıma usüllerince KKKA Ulusal Referans Merkezi'ne (Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü, Ankara) gönderildi. Çalışmaya alınan hastalar bu referans laboratuvarca yapılan testler neticesinde spesifik IgM antikoru pozitif olan ya da PCR ile serumlarında KKKAV varlığı doğrulanmış hastalardı. Hasta grubunun plazma örneği ise, TAFI seviyelerinin başvuru anı için sonradan ölçülmek üzere -80 C°'de saklandı.

Hasta grubunda önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, aktif veya kronik tüberkülozu olanlar, KKKA harici bilinen akut enfeksiyonu olanlar, gebeler ve son 1 ay içinde anti-inflamatuvar ilaç

alanlar ile KKKA tanısı için yapılan laboratuvar testleri negatif olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Aynı şekilde kontrol grubu bireylerinin plazmaları da çalışma yapılınca kadar aynı şartlarda saklandı.

3.3.2. Plazma TAFI Seviyelerinin Saptanması

Çalışma kriterlerine uygun olan KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait önceden alınan ve -80 C°'de saklanan plazma örneklerinde TAFI, ELISA metodu ile, ticari kitler kullanılarak üretici firmanın talimatına uygun olarak ölçüldü. Dondurulmuş serum örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek çözünmeleri sağlandı ve tüm ölçümler aynı günde yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan 44 hastadan elde edilen tüm veriler Mikrosoft Windows veritabanlı Statistical Package for Social Sciensess (SPSS; Ver:20.0) istatistik programına yüklendi. Elde edilen sonuçlar sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Simirnov testi ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U, kategorik verilerin analizi ki-kare, ölen grup ile yaşayan grup ALT, AST, CK, LDH, PT, PTT, INR, WBC, PLT değişkenleri arasında pearson korelasyon analiz testleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması durumunda H1 hipotezi kullanıldı, yani analiz sonucu elde edilen değerler arasındaki farklılık anlamlı kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet durumlarının uyumu değerlendirildi. Hastalara ait demografik özellikler karşılaştırıldı. Hastaların semptomlarının sıklığı değerlendirildi. Hastalara ait fizik muayene bulgularının sıklığı değerlendirildi. Ölümle ve şifayla sonuçlanan hastalara ait laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. İnsandan insana bulaş olan hastalar ve keneden bulaş olanların TAFI değerleri karşılaştırıldı.

3.5. Hastaların plazma TAFI seviyeleri:

- Ölen ve yaşayan hastalar arasında
- İnsandan bulaş ve keneden bulaş olanlar arasında
- Semptomların başladığı günden çalışma kanı alınıncaya kadar geçen süreye

göre

-Grup 1: 1-3 gün

-Grup 2: 4-7 gün

- Ağır ve hafif-orta grup hastalar arasında
- Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında
- Ağır seyreden hastalarla kontrol grubu arasında
- Hafif-orta seyreden hastalarla kontrol grubu arasında
- Hastalardaki laboratuvar bulgularından;

- ALT, AST, CK, LDH seviyeleri arasında

- PT, PTT, INR düzeyleri arasında

- WBC, PLT miktarları arasında

➤ Klinik olarak;

- Kanama varlığı ile

- Şuur değişikliği olmasıyla

- Pozitif akciğer muayene bulgularının (ral, ronküs, wheezing) varlığı ile

karşılaştırılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Çalışma toplam 44 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastaların 27'si (%61.4) erkek, 17'si (%38.6) kadındı. Sağlıklı kontrol grubu 44 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunda 20 erkek (%45.5) , 24 kadın (% 54.5) yer alıyordu (tablo 2). Hastaların yaş ortalaması 50.48 ± 16.85 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50.88 ± 14.85 olup ağırlık kriterlerine göre hastaların 18'i (%30) ağır, 42'si (%70) hafif-orta gruba dahildi. Çalışmaya alınan 44 hastanın 2 tanesi (%4.54) öldü. Ölen hastaların ikisindedekene temas öyküsü yoktu. İnsandan bulaş vardı. 42 hasta (%95.45) şifa ile taburcu edildi.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

	Hasta		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	17	38.60	24	54.50	41	46.60
Erkek	27	61.40	20	44.50	47	53.40
Toplam	44	100.00	44	100.00	88	100.00

Hastaların toplam 27'sinde (%61.4) kene temas öyküsü mevcuttu. Diğer 17 hastanın 8'inde (%18.2) kene teması yoktu. 9 (%20.5) hastada ise insandan bulaş öyküsü mevcuttu. Temas hikayesi bilinen hastalarda ortalama kuluçka süresi 3.31 gün (1-9 gün)'dü. İnsandan bulaş olanlarda ortalama inkübasyon süresi 4.56 gün (1-7 gün)'dü. Hastaların çalışma kanı, 27(%61.36)'sinden semptomların başlamasından 1-3 gün sonra, 17 (%38.63)'sinden ise 4-7 gün sonra alındı.

Hastaların 35'i kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. Hastalardan 13'u çiftçilikle uğraşırken, 12'si hayvancılıkla uğraşıyordu. 7'si ev hanımı, 6'sı sağlık çalışanı , 2'i öğrenci ve 5 tanesi de diğer meslek gruplarındandı. Hastaların demografik özellikleri tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3.KKKA Hastalarının Demografik Özellikleri

Demografik Özellik	n(%)
Kene öyküsü	
Var	27(61.4)
Yok	17(38.6)
Meslek	
Çiftçi	13(29.5)
Hayvancılık	12(27.1)
Ev hanımı	7(15.9)
Sağlık çalışanı	6(13.6)
Diğer meslek grubu	5(11.36)
Öğrenci	1(2.27)
Ortalama inkübasyon süresi	3.31(1-9 gün)

4.2. Semptomlar

Hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar halsizlik (%97.72) , ateş (%86.4) ve iştahsızlık (%81.8) idi. Toplam 11 hastada (%25) yatışlarında yada daha sonraki takiplerinde kanama görüldü ve en sık diş eti ve burun kanaması gözlemlendi. Bir hastada vajinal kanama vardı. Bir hastada batında hematoma, iki hastada kolda hematoma mevcuttu. Hastaların semptomları tablo 4’de gösterildi.

Tablo 4. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları

Semptom	n	%
Halsizlik	43	97.72
Ateş	38	86.4
İştahsızlık	36	81.8
Yaygın vücut ağrısı	34	77.3
Bulantı	33	75
Cilt döküntüsü	27	61.4
Baş ağrısı	22	50
Kusma	17	38.6
İshal	15	34.1
Karın ağrısı	14	31.4
Kanama	11	25
Öksürük	8	18.2
Şuur değişikliği	3	6.8

4.3. Fizik Muayene Bulgular

Hastalarda en sık rastlanan fizik muayene bulguları hepatomegali (%88.6), splenomegali (%81.8), fasiyal hiperemi (79.5), konjunktival hiperemi ve makülopapüler döküntü (% 61.4) idi. Hastaların takipleri esnasında 11 hastada (% 25) kanama gelişti. Bu hastaların 1'ü öldü, 10'u şifa ile taburcu edildi. Bir hastada rektus kası içine kanama (% 2.27) oldu. İki hastada kolda hematoma (%4.5) görüldü.

Bir hastada (% 5) bradikardi görüldü ve bu hasta şifa ile taburcu edildi. Bir hastada (% 1.6) atrial fibrilasyon gelişti ve bu hasta kaybedildi. Hastalara ait fizik muayene bulguları tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Bulgu	n	%
Hepatomegali	39	88.6
Splenomegali	36	81.8
Fasiyal hiperemi	35	79.5
Konjunktival hiperemi	27	61.4
Makülopapüler döküntü	27	61.4
Kanama*	11	25
Akciğer dinleme bulgusu**	13	29.5
Herpes labialis	7	15.9
Peteşi, purpura, ekimoz	3	6.81
Bradikardi	1	2.3

*Diş eti kanaması, burun kanaması, vajinal kanama

** Ral, ronküs, wheezing

4.4. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları, hastaneye yatışlarında, TAFİ çalışma kanı ile eş zamanlı alınan kandan çalışılan laboratuvar değerleri esas alınarak yazıldı ve

gruplandırma (hafif-orta, ağır hasta grubu) bu laboratuvar değerleri ile klinik olarak kötü prognoz kriterleri esas alınarak yapıldı. Laboratuvar parametrelerinden WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, PT, PTT, INR değerleri çalışmada kullanıldı. Hastalara ait laboratuvar bulguları tablo 6’da gösterildi.

Tablo 6. Hastalara Ait Nonspesifik Laboratuvar Bulguları

	Ölen Grup (n=2)	Yaşayan Grup (n=42)	Referans Aralığı
WBC	2250 ±777 (1700-2800)	2195 ± 1419 (300-9000)	4.3-10.3 (10 ³ /μ)
PLT	13500 ±6363 (9000-18000)	31904 ± 20975 (8000-78000)	150-450 (10 ³ /μL)
AST	6264 ±2595 (4429-8100)	713 ±855 (68-5269)	1-50 (U/L)
ALT	3529 ±3210 (1259-5800)	275 ±199 (57-1046)	1-50 (U/L)
CPK	5672 ±2584 (3845-7500)	1014 ±843 (162-3600)	1-171 (U/L)
LDH	9974 ±3288 (7649-12300)	1214 ±1300 (265-8400)	1-247 (U/L)
PT	13 ±1.5 (12-14)	12.7 ±3.4 (9.8-28)	10-15.89 (sn)
PTT	75 ±36 (51-100)	38.8 ±11.7 (28-100)	26.5-36 (s)
INR	1.15 ±0.2 (1-1.3)	1.1 ±0.32 (0.5-2.3)	0.9-1.3 (INR)

4.5. Plazma TAFI Seviyelerine Ait Bulgular

KKKA tanısı almış toplam 44 hastanın kanında plazma TAFI seviyeleri çalışıldı.

4.5.1. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Plazma TAFI Düzeyleri İle Karşılaştırılması

Hastaların çalışma kanıyla eş zamanlı alınıp çalışılan kandaki bazı laboratuvar parametreleri (WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, PT, PTT, INR)’ne ait bulgular ile plazma TAFI düzeyleri arasında karşılaştırılma yapıldı. Her biri için yapılan ayrı ayrı karşılaştırma tablo 7’de gösterildi. Hastaların plazma TAFI düzeyleri ile diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Tablo 7. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuar Bulgularının Plazma TAFI Düzeyleri İle Karşılaştırılması

	TAFI		
	r	p	n
WBC	0.143	0.353	44
PLT	0.274	0.072	44
AST	-0.060	0.699	44
ALT	0.001	0.996	44
CPK	-0.132	0.394	44
LDH	-0.038	0.805	44
PT	0.192	0.213	44
PTT	0.028	0.859	44
INR	0.059	0.703	44

4.5.2. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hastalar semptomların başladığı günden başvuru gününe kadar geçen süreye göre 1-3. günler ve 4-7. günlerde başvuranlar olarak 2 grupta incelendi ve bu grupların başvuru esnasındaki plazma TAFI düzeyleri tek tek karşılaştırılarak Tablo 8’de gösterildi. Bu karşılaştırmadaki gruplar arasında plazma TAFI düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.492$).

Tablo 8. Hastaların Başvuru Günlerine Göre Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Başvuru Günü	n	TAFI (ng/ml)	p
1-3 gün	27	427.03±367.69	0.492
4-7 gün	17	432.97±264.20	

4.5.3. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFİ Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun plazma TAFİ düzeylerinin karşılaştırılmasında hasta grubun TAFİ düzeyleri ortalama 429.33 ± 328.224 ng/ml çıktı. Kontrol grubunun plazma TAFİ değeri ortalama 922.44 ± 1236.449 ng/ml ile hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. ($p=0.045$) (tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum TAFİ Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	TAFİ (ng/ml)	p
Hasta	44	439 ± 328	0.045
Kontrol	44	922 ± 1236	

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

Hafif-orta hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu TAFİ seviyeleri açısından karşılaştırıldı. TAFİ ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0.186$)

Tablo 10. Hafif-Orta Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFİ Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	TAFİ (ng/ml)	p
Hafif-orta hasta	24	488 ± 405	0.186
Kontrol	44	922 ± 1236	

4.5.5. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Ağır hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu plazma TAFI seviyeleri açısından karşılaştırıldı ve tablo 11’de gösterildi. Ağır hasta grubunda kontrol grubuna göre TAFI seviyeleri anlamlı olarak düşüktü. ($p=0.046$).

Tablo 11. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	TAFI (ng/ml)	p
Ağır hasta	20	358±188	0.046
Kontrol	44	922±1236	

4.5.6. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hafif-orta ve ağır hasta gruplarının serum neopterin seviyeleri ile açısından karşılaştırılması tablo 12’de gösterildi. Hafif-orta ve ağır hasta grupları plazma TAFI seviyeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.423$).

Tablo 12. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Plazma TAFI Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	TAFI (ng/ml)	p
Hafif-orta hasta	24	488±405	0.423
Ağır hasta	20	358±188	

4.5.7. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Yaşayan hastalarla sağlıklı kontrol grubu plazma TAFI seviyeleri açısından karşılaştırıldı ve tablo 13'te gösterildi. Buna göre anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.056$).

Tablo 13. Yaşayan Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	TAFI (ng/ml)	p
Yaşayan	42	435±334	0.056
Kontrol	44	922±1236	

4.5.8. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Ölen hastaların plazma TAFI seviyelerinin ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ölen hasta sayısı 2 olduğu için nonparametrik testler kullanılmadığından p değeri verilemedi. (tablo 14).

Tablo 14. Ölen Hastalarla Sağlıklı Kontrol Grubunun Plazma TAFI Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	TAFI (ng/ml)
Ölen	2	302±16
Kontrol	44	922±1236

4.5.9. Plazma TAFI Düzeylerinin Ölen ve Yaşayan Hastalarda Karşılaştırılması

Ölen ve yaşayan hastalardaki plazma TAFI düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi tablo 15'te gösterildi. Sonuçlara göre yaşayan hastalardaki plazma TAFI düzeylerinin ölen hastalardaki plazma TAFI düzeyleri ile karşılaştırıldığında ortalaması daha düşük olduğu saptandı. Ölen hasta sayısı nonparametrik test kullanmak için yeterli olmadığından p değeri verilemedi.

Tablo 15. Ölen ve Yaşayan Hastalardaki Plazma TAFI Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grup	n	TAFI (ng/ml)
Ölen	2	302±16
Yaşayan	42	435±334

4.5.10. Kene ve insan kaynaklı vakaların ölüm oranlarının Karşılaştırılması

Keneye ve insan kaynaklı bulaş olan hastalar karşılaştırıldığında ölüm oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0.038$).

Tablo 16. Keneye ve İnsandan Bulaş Olan Hastaların Ölüm Oranı Açısından Karşılaştırılması

Grup	n	Ölüm	p
Keneye bulaş	35	0	0.038
İnsandan	9	2	

4.6. Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Klinik olarak hastalardan kanaması olanlarla olanmayanlar ($p=0.284$), akciğer dinleme bulgusu mevcut olanlarla olmayanlar ($p=0.322$) ve şuur değişikliği

bulunanlarla bulunmayanlar ($p= 0.272$) arasında plazma TAFI düzeylerinin karşılaştırılmaları yapıldı ve bu klinik bulgularla aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo 17, tablo 18, tablo 19).

Tablo 17. Kanama Bulguları Olan ve Olmayan Hastaların Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Kanama	n	TAFI (ng/ml)	p
Yok	33	461±352	0.284
Var	11	333±228	

Tablo 18. Şuur Değişikliği Olan Ve Olmayan Hastaların Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Şuur değişikliği	n	TAFI (ng/ml)	p
Yok	3	315±83	0.272
Var	41	437±338	

Tablo 19. Akciğer Dinleme Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Plazma TAFI Seviyelerinin Karşılaştırılması

Akciğer Dinleme Bulgusu	n	TAFI (ng/ml)	p
Yok	31	430±363	0.322
Var	13	426±234	

5. TARTIŞMA

VKA'lar içinde tüm dünya coğrafyasında en yaygın olarak görülen ve ülkemizde saptanan ilk viral kanamalı ateş Kırım Kongo Kanamalı Ateşidir. Daha öncesinde benzer olgular görülmekle birlikte ilk kez 2003 yılında varlığı kanıtlanmıştır. Yüksek vaka-ölüm oranları ile seyreden akut infeksiyon hastalıklarıdır. Olgu fatalite oranı yaklaşık%5-10 olarak bildirilmiştir (7).

Sistemik tutulumla karakterize ve ölümle sonuçlanabilen bu hastalığın patogenezi aydınlatmaya yönelik günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar gün geçtikçe artmakla birlikte hala cevaplanmamış birçok soru vardır. Etkin bir tedavi ve aşıda henüz bulunmamıştır (1).

KKKA için risk altındaki grup; çiftlik çalışanları, çobanlar, hayvancılıkla uğraşanlar, veterinerler, mezbaha çalışanları, hasta hayvan ile teması olanlar, keneler ve küçükbaş hayvanlarla teması olan diğer kişiler, askerler, kamp yapanlar ve sağlık personeli. Bir araştırmada 123 KKKA olgusunda predispozan faktörler incelenmiş, 54 (% 44)'ünde kene ısırığı öyküsü, 45 (% 37)'inde hayvan teması ile kene ısırığı ve 7 (% 6)'sinde hastanede KKKA hastası ile temas öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (67). Bizim çalışmamızda KKKA hasta grubu risk faktörleri açısından incelendiğinde 44 hastanın 27'sinde kene teması öyküsü vardı, 8'inde ise kene teması öyküsü yoktu ve 9'unda hasta insanla teması öyküsü vardı. Kene teması hikayesi bilinen hastalarda ortalama kuluçka süresi 3.31 gündü. İnsandan geçiş olanların ortalama kuluçka süresi 4.56 gündü. Ayrıca meslek grupları incelendiğinde en sık iki meslek grubunun 13 hasta ile çiftçilik ve 15 hasta ile hayvancılık olduğu gözlemlendi. Hastaların tümünün yaş ortalaması 47.09'du. Hastaların 27'si erkek, 17'si kadındı ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bize bölgemizdeki KKKA vakalarının yaşının epidemiyolojik özellikler açısından diğer bölgelerle benzer olduğunu göstermektedir.

Viral kanamalı ateş etkenlerinin her birinin patofizyolojisi farklılık gösterse de, homeostaz dengesinin bozulması ve mikrovasküler hasar ortak mekanizmadır. Ana hedefin mononükleer hücreler, karaciğer hücreleri ve endotel olduğu bilinmektedir.

Viral yayılım sonucu doku ve organlarda başta mononükleer hücreler ve nötrofillerin ağırlıklı olduğu enflamasyona yol açar. Hastalığın patogeneğinde en önemli basamak endotelin etkilenmesidir ki doğrudan virusun etkisinden ziyade virusa karşı salınan inflamatuvar faktörlerde hasara neden olur (1). Endotel hasarı ise intrinsek koagülasyon kaskadını trombosit adezyonu, agregasyonu ve degranülasyonu yoluyla aktive ederek hemostatik yetmezliğe neden olur. Sonuçta DİK ve yaygın kanamalar meydana gelir. DİK, KKKA'nda koagülasyon faktörlerinin plazmada aşırı tüketimi sonucu görülen bir durumdur. Hepatosit hasarı sonucu karaciğerden sentezlenen koagülasyon faktörleride azalır (21,68). Bizim çalışmamıza aldığımız iki hastada DİK gelişmiş ve fatal sonuçlanmıştır.

KKKA'da semptomlar, ani yükselen ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, miyalji ve baş dönmesidir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Ek olarak ishal, bulantı kusma ve öksürük görülebilir. Epigastrik ve abdominal ağrı ve hassasiyet görülebilir (5,22). Hastaların yüzünde malar raş, gövdesinde basmakla solan maküler döküntü ve konjonktivalarında hiperemi oluşabilir (3,69).

Bulgulara peteşi ve ekimoz eşlik edebilir. Hastalar kanamaya eğilimli olup en sık kanayan bölgeler burun, gastrointestinal sistem (melen, hematemez, intraabdominal kanama), dişeti, vajinal ve subkonjonktival alanlardır (5,22). Bazı hastalarda şuur bulanıklığı, konfüzyon ve ajitasyon gibi şuur değişiklikleri görülebilir (3,25,29,69). Çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru esnasındaki semptom ve muayene bulgularının sıklık sırasıyla halsizlik (%97.72), iştahsızlık (%81), fasiyal hiperemi (%79.5), yaygın vücut ağrısı (%77.3), konjonktival hiperemi (%61.4), baş ağrısı (%50), ateş (%13.6) olduğu gözlemlendi. Bir hastamızda intraabdominal hematoma (rektus hematomu) ve iki hastamızda kolda hematoma gelişti. 11 (%25) hastamızda burun ve diş etinde kanama, 1 (%2.227) hastamızda vajinal kanama gelişti.

Kırım-Kongo kanamalı ateşinde, diğer tüm VKA'larda olduğu gibi trombositopeni görülür. Özellikle lökopeni ve trombositopeninin birlikteliği ile karakterize bisitopeni sıklıkla görülür. Daha az sıklıkta pansitopenide görülebilir. Ölümle sonuçlanan olgularda, hastalığın erken döneminden itibaren ciddi trombositopeni vardır (3). KKKA'da kemik iliği tablosu değişken olup yapılan

incelemelerde kemik iliğinde hemofagositoz ve hipoplazi gözlenmiştir (21,70). Ayrıca, virüsün etkisiyle açığa çıkan sitokinlerin yol açtığı endotel hasarının trombosit yıkımını arttırarak trombositopeniye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (6). Çalışmaya aldığımız 45 hastanın tamamında trombositopeni mevcuttu ve ağır seyreden hasta grubunda erken dönemden itibaren ciddi trombositopeni vardı. Hastalarımızdan 26 tanesinin trombositleri takiplerinde 20.000'in altına düştü ve kan ürünü verildi. Kan ürünü verilen hastaların hepsine erken dönemde Ribavirin tedaviside başlandı. Tedavi başlanan hastalardan ikisi ölümle sonuçlandı.

KKKA hastalarında görülen sitopeninin virüs ile ilişkili hemofagositik sendroma bağlı olabileceğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle ayırıcı tanıda hemofagositik sendromun görüldüğü (Leishmania gibi infeksiyonlar, Sistemik Lupus Eritematozis) vede pansitopeniye seyredebilen diğer hastalıklar (EBV, CMV, Parvovirus B19 , lenfoma ve lösemi gibi malignensiler, metabolik ve otoimmün hastalıklar, bruselloz, sıtma) düşünülmelidir (71).

Hastaların postmortem histopatolojik incelemelerinde karaciğerde yaygın nekrotik odaklar, kupffer hücre hiperplazisi, karaciğerde yağlanma, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme gözlenmiştir. Dalakta ise hücre kaybı ve fokal nekroz alanları görülmüştür (72). Nekroz alanlarında kanama, hücre kaybı, eozinofilik değişiklikler ve Councilman cisimciği görülür. Karaciğerdeki hasara bağlı olarak serum transaminazlarında değişen derecelerde yükselme görülür (73). Bizim çalışmamızda 44 hastanın 39'unda (%88.6) hepatomegali, 36 'sında ise (%81.8) splenomegali saptandı. 30 (%68) hastamızda hepatomegali ve splenomegali birlikteliği vardı. Hastalarımızın hepsinde transaminaz seviyeleri yüksek saptandı. Yaşayan hastalarla ölen hastamızda hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında ölen grupta hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin daha patolojik olduğu gözlemlendi.

Pıhtılaşma fonksiyonlarını ve fibrinolizi gösteren testler (PT, PTT, INR) ölen hastalarımızda bozulmuştu. Ancak TAFI seviyeleri ile hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında pozitif yada negatif yönde anlamlı korelasyon yoktu. Ağır ve mortal seyreden hastalarımızda AST ve ALT düzeylerinin anlamlı derecede

yüksek olmasının hastalığın prognozu açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda hastaların viral yükü ölçülmemiş olsada viral yükün ölçüldüğü çalışmalara bakıldığında viral yük ve prognoz arasında pozitif korelasyon tespit edildiğini görüyoruz. Bu sonuç ışığında ağır ve özellikle de ölen hasta grubunda çok yüksek seyreden transaminaz seviyelerinin artan viremiye ve virusun direk sitopatik etkisiyle oluşturduğu karaciğer hasarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm VKA'larda olduğu gibi KKKA'de de uygunsuz immün cevap hastalığın geç döneminde yüksek viremi ve artmış proinflatuvar sitokin seviyelerine yol açmaktadır. Başka bir deyişle fatal VKA enfeksiyonu genellikle yüksek viremi ve immünoşüpresyon ile karakterlidir (37). Yüksek viremi olan hastalar sepsisle seyermekte ve immün baskılanma olmaktadır. KKKA'inde immünitinin baskılanması sonucu ise viremi ortaya çıkmaktadır. Vireminin mortalite üzerine etkisine dair yapılmış çalışmalar mevcuttur. Saksida ve ark. (74). yapmış olduğu bir çalışmada KKKA tanısı alıp yaşayan hastalarda etkin bir immün yanıtın olduğu ve bunun viral replikasyonu baskıladığı, ölen hastalarda ise immün yanıtın yetersiz kalması sonucunda vireminin kontrol edilemediği rapor edilmiştir. Duh ve ark. (75). ise 24 KKKA tanılı hastada yaptığı çalışmada viral yük ve hastalığın prognozu arasında negatif korelasyon olduğunu, artan viral yükün mortaliteye gidişi hızlandırdığını raporlamışlardır.

KKKA tedavisinde ribavirin kullanımıyla ilgili farklı görüşler olmakla birlikte ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok ilacın kullanılması gerektiği yönündedir. Örneğin 2014'te Ergönülün editöre mektubunda profilakside kullanılan bir ilacın tedavide mümkün olduğunca erken verildiği sürece başarıyla kullanılabilirliği vurgulanmıştır (76). Bu sonucun ülkemizde görülen vaka sayısının her geçen yıl giderek artması ve buna bağlı olarak hekimlerin ribavirin kullanan daha fazla hastayı izleme şansının olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizde trombositleri 20000 altına düşen bütün hastalarımıza ribavirin başladık. Hastalarımızda yattıkları dönemde hiçbir yan etki tespit etmedik. Takip edilen 44 hastadan 2 tanesi mortal seyretti. Ölen hastaların ikisinde de kene temas öyküsü yoktu. İnsan kaynaklı bulaş öyküsü vardı. Hastalardan birisinin komorbiditesi vardı. Diğer hastanın ise yüksek viral yüke sahip ve mortal seyretmiş başka bir hastadan bulaş öyküsü vardı.

Yapılan *invitro* çalışmalara göre karaciğer hücresinin dışında, epitelyum hücreleri, endotel ve adipositlerinde TAFI üretilip salgılandığı gösterilmiştir (58,62). İnflamasyonda ise TAFI'nin akut faz reaktanı olarak görev aldığı gösterilmiştir (39). Bizim çalışmamızda plazma TAFI değerleri ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Yapılan bazı çalışmalarda TAFI seviyelerinin yaş, cinsiyet ve ırk gibi bazı çevresel faktörlerden etkilendiği gösterilmiş. Chotaile ve arkadaşlarının bir çalışmasında 249 sağlıklı kişi incelenmiş. Erkeklerde yaş ve TAFI antijen arasında anlamlı fark gözlenmezken kadınlarda yaşla TAFI seviyesinin arttığı gözlenmiş. Venöz tromboz tanılı bir grup hastada yapılan çalışmada (Leiden Trombofili Çalışması) (77). erkekler ve kadınlar arasında TAFI plazma konsantrasyonu arasında fark bulunmamış. Aynı çalışmada kadınlarda yaş bağımlı artış saptanmış.

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ve TAFI seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tavşan juguler ven modelinde yapılan çalışmalar sonunda TAFI'nin fibrinolizisi inhibe ettiği ortaya konmuş. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki bu etkisinden dolayı aterotrombotik hastalıklara zemin hazırlayabileceği düşünülmüş. Farklı hastalıklarda plazma TAFI ve aktivasyon düzeylerinin ölçüldüğü birçok çalışma yapılmış. Tromboembolik durumların oluşması ve fibrinolizisin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiş(56). Eichinger ve arkadaşlarının (60). bir çalışmasında 600 hastada TAFI seviyeleri ölçülmüş. Plazma TAFI seviyesi yüksek saptanan grupla düşük saptanan grup karşılaştırıldığında tromboemboli riskinin yüksek grupta iki kat arttığı gözlenmiş. Buradan anlaşıyor ki TAFI koagülasyon ve fibrinoliz arasında önemli bir balans oluşturmakta. Bizde KKKA'nın henüz tam olarak aydınlatılamamış patogenezinde fibrinolitik sisteminde etkili olduğunu ve hemostatik bozukluğun kötü prognoz göstergesi olduğunu vurgulayan çalışmalardan yola çıkarak KKKA da TAFI düzeylerini ölçmek istedik.

TAFI ile ilgili çalışmalar bugüne kadar daha çok siroz (58), DIK (59) , iskemik inme (61), obesite (63) ve sepsisle (64) ilgili yapılmışken, KKKA da TAFI

aktivasyonunu ölçen sadece bir çalışma mevcut olup (43) KKKA da TAFI düzeylerini ölçen bir çalışma ise henüz bulunmamaktadır.

Bizde KKKA tanılı hastalarda patogeneze ve kanama ile ilgili yapılan çalışmalara katkısı olması amacıyla bu çalışmayı yaptık. KKKA da hedef organın endotel olması ve karaciğer hasarının ön planda olmasından yola çıkarak karaciğer ve endotelden salınan plazma TAFI düzeylerini ölçtük. Çalışmamıza 44 hasta ve 44 kontrol grubu aldık. Her iki grupta ELİSA yöntemiyle plazma TAFI düzeylerini ölçtük.

TAFI'nin fibrinolitik sistem üzerindeki olumsuz etkisine ek olarak, inflamasyon, kan basıncı ve vasküler tonus üzerinede düzenleyici etkisi mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıkların oluşumundada inflamasyonun etkisi bilindiğinden bu durum araştırmacıları bu moleküle odaklanmaya itmiştir (78). Yildirim N. ve ark. (78). yavaş koroner akımı (SCF) olan 46 hasta ve 41 sağlıklı grupta TAFI seviyelerini ölçmüşler. TAFI 'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve SCF için risk oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada plazma TAFI seviyeleri ve C reaktif protein seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Aynı şekilde fibrinojen ve CRP arasındada pozitif ilişki tespit etmişlerdir. Bu sonuçların TAFI'nin inflamasyondaki rolünü ortaya koyduğunu ve hatta inflamasyonda CRP ve fibrinojene göre daha sensitive bir rol alabileceğini savunmuşlardır. Sönmez M. ve ark. (43). KKKA tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada ise TAFI aktivasyonu ve CRP, PT, INR, serum albumin arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızda CRP ve TAFI düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon gözlenmedi. Hastaların hemen tamamında CRP düzeyleri çok düşük ya da negatif idi. Ölen hastaların CRP düzeyleri yükselmişti. CRP düzeylerindeki düşüklüğün KKKA'nın viral hastalık olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Normalde dolaşımdaki kanın sıvı halde kalmasını ve damar bütünlüğünün bozulduğu hallerde kanamanın durmasını sağlayan faktörler; doğal antikoagülan sistem, fibrinolitik sistem, trombositler ve pıhtılaşma sistemidir. Bu sistemlerin dengeli işleyişi, pıhtılaşmanın sadece ihtiyaç halinde devreye girmesini ve sadece damar hasarı olan bölgede sınırlı kalmasını sağlar (79). DİK , bu dengenin çeşitli nedenlere bağlı olarak bozulması sonucu, pıhtılaşma sisteminin damar ağı içerisinde fibrin oluşumuna yol

açacak şekilde yaygın olarak uyarılması halidir. Oluşan damar içi fibrin pıhtılarına bağlı olarak küçük ve orta çaplı damarlar tıkanabilir; organ perfüzyonu bozulabilir ve sonuçta çoklu organ yetmezliği tablosuna neden olabilir. Yaygın pıhtılaşma sonucunda, pıhtılaşma proteinlerinin ve trombositlerin tüketimine bağlı olarak şiddetli kanama komplikasyonları da ortaya çıkabilir (77).

DİK'un patogeneğinde, Doku Faktörü (DF) aracılığıyla trombin oluşumu ve sistemik fibrin birikimi, aynı anda fizyolojik antikoagülanların baskılanması ve PAI-1 yoluyla da fibrinolizisin bozulması yer alır (80).

KKKA'nde görülen DİK tablosu, koagülasyon faktörlerinin plazmada aşırı tüketimi sonucu görülen bir durumdur (21). H.Wada ve ark. (59). DİK'in patofizyolojisi ve hipofibrinolizis arasındaki ilişkiyi DİK'li hastalarda t-PA/PAI-1 kompleksi, PAI-1 , TAFIa ve TAFI Ag'nini inceleyerek gösterdiler. Buna göre DİK'LI hastalarda PAI-1 ve t-PA/PAI-1 kompleksi anlamlı düzeyde yüksek, TAFI aktivite ve TAFI antijen düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da TAFI aktivite ve antijen değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim takip ettiğimiz 44 hastadan ikisinde (%4.4) DİK gelişti ve mortal seyretti. TAFI antijen seviyelerini hem DİK gelişen ve gelişmeyen grup arasında hemde DİK gelişenler ve kontrol grubu arasında karşılaştırdık. Her iki grupta DİK gelişen ve mortal seyreden hastalarda plasma TAFI seviyelerini önemli derecede düşük bulduk. KKKA'ya bağlı gelişen DİK sonucunda ölçülen TAFI antijen ve aktivite değerlerinin özellikle yetmezlikli hastalarda düşük bulunmasının DİK ile ilgili sepsislerde meydana gelen organ yetmezliğinin patogeneğinde rol alabileceğini düşünmekteyiz.

Park ve arkadaşlarının (64). 25 sepsis tanılı hastada (ateş, taşikardi, taşipne, lökositoz yada lökopenisi olan ve patolojik etkenlerin ürettiği pozitif kültürü olan hastalar) yaptığı bir çalışmada aktive olmuş ve olmamış TAFI seviyeleri ölçülmüştür. TAFI antijen seviyeleri hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Enfeksiyon dışında; koagülasyon kaskadı, nötrofiller, proteazlar, T hücreleri, serbest oksijen radikallerinin salınması, sitokinler, kemokinler, degranülasyon gibi birçok faktörün sepsisteki endotel hasarına katkıda bulunduğunu belirttiler. TAFI'nin sepsis tanılı hastalarda tedavi sonrası izlemde iyileşme kriteri olarak

kullanılabileceğini savundular. Zeerleder ve ark. (81) yaptığı başka bir çalışmada ise 32 ciddi sepsis ve 8 septik şok tanılı hastada TAFI antijen ve Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri ölçüldü. Sepsis tanılı hastalarda TAFI antijen seviyeleri anlamlı derecede düşük bulundu. PAI-1 seviyeleri ise yüksek tespit edildi. Her ikisinin de sepsisteki inhibisyonda görev almasına rağmen PAI-1'in daha çok sepsisin erken evrelerinde TAFI'nin ise geç evrede etkin olduğunu savundular.

Çalışmamızda KKKA tanılı hastalarda plazma TAFI düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu sonucun; TAFI'nin karaciğer dışında endotelde de sentezlenmesine ve hedef organ olan endotel ve karaciğerdeki hasara bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Sepsisteki endotel hasarı olacağından endotelden salınan TAFI miktarının azalmasının daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz. İki çalışmada ortaya çıkan farklı sonucun ise farklı evrelerde hastaların (henüz ciddi endotel hasarı oluşmayan) yada TAFI seviyelerini yükseltecek komorbiditesi olan hastaların çalışmaya alınmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Hataji ve ark. yaptıkları bir çalışmada (65) akciğer kanseri tanılı hastalarda TAFI düzeyleri incelenmiş. Uluslararası evreleme sistemine göre sınıflandırılmış 46 hasta çalışmaya alınmış. Yapılan çalışmanın sonucunda akciğer kanser tanılı hastalar sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, plazma TAFI konsantrasyonu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş. Farklı evredeki hastalarda önemli bir fark saptanmazken, küçük hücreli akciğer kanser tanısı alanlarda küçük hücreli olmayan akciğer kanser tanısı alanlara göre daha yüksek bulunmuş. Kemoterapiye tam yanıt veren hastalarla parsiyel yanıt verenler karşılaştırıldığında ise tam yanıt verenlerde TAFI düzeyleri daha yüksek tespit edilmiş. Bu sonuç ışığında TAFI plazma seviyesinin tümör hücrelerinin kemoterapiye verdiği yanıtı ölçmede marker olarak kullanılabileceğini söylemişler. Fizyolojik olarak TAFI'nin karaciğerden üretilmesine rağmen kanser hücrelerinden salgılanan inflamatuvar sitokinlerin karaciğer ve vasküler endotel hücrelerinden TAFI'nin üretim ve sekresyonunu arttırdığını vurgulamışlar. Ayrıca kanser hücrelerindeki salınabileceği belirtilmiş. Akciğer kanser tanılı hastalardaki hemostaz bozukluğunun artan TAFI seviyesinden kaynaklanabileceğini belirtmişler.

Özkan ve ark. (82) aktif ve aktif olmayan inflamatuvar barsak hastalığı olan 46 hasta ve 16 kontrol grubunda plazma TAFI düzeylerini ölçmüş. Aktif olan grupla kontrol grubu ve aktif olmayan grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Literatürü taradıklarında Saibeni ve arkadaşlarının 81 hasta ve 81 kontrol grubunda yaptığı çalışmada plazma TAFI değerlerini hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduklarını görmüşler. Bu farklı sonucun çalışmaya katılan hasta sayısı ile ilgili olabileceğini, tromboembolik olayların patogenezinin multifaktöriyel olduğunu sadece TAFI'nin hastalığın aktivasyon göstergesi olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Hastalığın farklı aşamalarında ve aktivasyon düzeylerinde olan daha fazla hastayı kapsayan çalışmaların yapılmasının konunun daha iyi aydınlanmasına yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

2004 yılında Dönmez ve ark. (65) yaptıkları çalışmada, sıklıkla venöz ve arteriyel hastalıklarla seyreden sistemik bir vaskülit olan Behçet hastalığında ve sağlıklı kontrol grubu arasında plazma TAFI değerleri karşılaştırılmıştır. Behçet hastalarında (91.1 ± 7.4 ng/ml), sağlıklı kontrol grubuna göre (14.3 ± 4.5 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Trombozu olan ve olmayan alt gruplar arasında ise anlamlı fark gözlenmemiştir. KKKA da sepsisle seyredebilen bir vaskülit olmasına rağmen biz hastalarımızda plazma TAFI seviyelerini düşük bulduk. İki farklı sonucun KKKA tanılı hastalarda Behçet tanılı hastalara göre karaciğer yetmezliğinin daha ön planda olmasına ve TAFI'nin büyük oranda karaciğerde sentezlenmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca yüksek TAFI düzeylerinin bozulmuş fibrinolitik aktiviteye katkısı olabileceğini ama Behçet hastalarındaki trombozu etkileyen, TAFI dışında, daha çok faktörün bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan birçok çalışmada TAFI antijen ve aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş. Örneğin Hori ve ark. (57) Tip 2 diyabet tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada insülin direncinin TAFI ile ilişkisi araştırılmış. Hem TAFI antijen hem de aktivasyon seviyelerinin insülin direnciyle birlikte önemli derecede arttığı belirtilmiş.

Sönmez ve ark. (43) 21 KKKA tanılı ve 21 sağlıklı grup arasında yaptığı çalışmada plazma TAFI aktivitesi hasta grupta daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün

karaciğerden TAFI'nin sentezindeki azalmaya bağlı olabileceğini savunmuşlardır. Bizde çalışmamızda KKKA tanılı 44 hasta ve 44 sağlıklı grupta plazma TAFI düzeylerini ölçtük. Hasta grupta TAFI düzeylerini anlamlı ölçüde düşük bulduk. Bizde TAFI aktivasyonundaki düşüklüğün , karaciğerdeki sentezin bozulması sonucu antijen seviyesindeki azalmaya bağlı olabileceğini düşündük.

Koagulasyon ve fibrinolizis arasında anahtar rol oynayan TAFI plazma değeri KKKA'da düşmektedir ve düşen TAFI seviyeleri pıhtılaşma mekanizmasında bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Başka bir deyişle TAFI KKKA'da kanamanın patogenezinin bir parçası olabilir.

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

6. SONUÇLAR

- 1.Çalışmaya KKKA tanısı almış 44 hasta ve 44 sağlıklı kontrol birey alındı.
- 2.Halsizlik, iştahsızlık, ateş, yaygın vücut ağrısı ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardı.
- 3.Hastaların tamamında trombositopeni mevcuttu. Hastalarımızın hemen hepsinde transaminaz seviyeleri yüksek idi.
- 4.Ortalama plazma TAFI değeri hasta grubunda 439 ± 328 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama TAFI düzeyleri 922 ± 1236 ng/ml idi ($p= 0.045$).
- 5.Ortalama plazma TAFI değeri yaşıyan hastalarda 435 ± 334 iken ölen hastalardaki ortalama plazma TAFI değeri 302 ± 16 idi.
- 6.Ortalama plazma TAFI değeri hafif-orta hasta grubunda 488 ± 405 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama plazma TAFI düzeyleri 922 ± 1236 ng/ml idi ($p= 0.186$).
- 7.Ortalama plazma TAFI değeri ağır hasta grubunda 358 ± 188 ng /ml iken kontrol grubunda ortalama plazma TAFI düzeyleri 922 ± 1236 ng/ml idi ($p= 0.046$).
- 8.Ortalama plazma TAFI değeri hafif-orta hasta grubunda 488 ± 405 ng/ml iken ağır hasta grubunda ortalama plazma TAFI düzeyleri 358 ± 188 ng/ml idi ($p= 0.0722$).
- 9.Ortalama plazma TAFI değeri yaşıyan hasta grubunda 435 ± 334 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama plazma TAFI düzeyleri 922 ± 1236 ng/ml idi ($p= 0.056$).
- 10.Ortalama plazma TAFI değeri ölen hasta grubunda 302 ± 16 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama plazma TAFI düzeyleri 922 ± 1236 ng/ml idi.
- 11.TAFI ile diğer laboratuvar bulguları arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- 12.İnsan kaynaklı bulaş olan 9 hastada iki ölüm görülürken kene teması olan hastalarda ölüm olmadı ($p:0.038$) .
- 13.Ortalama plazma TAFI değeri kanaması olan hasta grubunda 333 ± 228 ng/ml iken kanaması olmayan grupta ortalama plazma TAFI düzeyleri 461 ± 352 ng/ml idi ($p= 0.284$).
- 14.Ortalama plazma TAFI değeri şuur değişikliği olan hasta grubunda 437 ± 338 ng/ml iken şuur değişikliği olmayan grupta 315 ± 83 ng/ml idi ($p= 0.$).

15. Ortalama plazma TAFI değeri akciğer dinleme bulgusu olan grupta 426 ± 224 ng/ml iken akciğer dinleme bulgusu olmayan grupta ortalama plazma TAFI düzeyleri 430 ± 363 ng/ml idi ($p = 0.322$).

KAYNAKLAR

1. Ergönül Ö. Viral Kanamalı Ateşler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1: 1251-1265.
2. Ozkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Yoğun Bakım Dergisi 2007; 7 (1): 85-90.
- 3.Whitehouse CA. Crimean- Congo Hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2004 Dec; 64 (3): 145-60.
- 4.Elaldı N. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi, Klimik Dergisi Cilt 17, Sayı: 3, 2004, s; 151-156.
- 5.Seçmeer G, Çelik H.İ. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. J. Pediatr inf. 2010; 4: 152-9.
- 6.Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occuring in Africa. Human isolations-clinical notes. East Afr Med J 1967; 44: 87.
- 7.Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, ANKEM Derg 2009; 23 (Ek 2): 234-240
- 8.Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı: 2013 verileri
- 9.Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara 2007; 509-20.
- 10.Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to Hyalomma marginatum rufipes ticks. Am J Trop Med Hyg 1994; 50:676-81
11. Özkul A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 2008;49-53
- 12.Bakır M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, Ankem Dergisi 2004; 18: 90-93.
- 13.Anderson I, Simon M, Lundkvist A, Nilson M, Holmström A, Elgh F, Mirazimi A. Role of actin filaments in targeting of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. J Med Virol 2004; 72:83-93
14. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and manegement of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 1997;278:399-411
- 15.Acar A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever TAF Prev Med Bull. 2006; 5: 287-295.

- 16.Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr; 6(4): 203-14.
- 17.Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 (6): 551-4.
- 18.Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006; 193: 941-4.
19. Bino S, Papa A, Velo E, et al. Cytokine levels in Crimean- Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2006; 36(4):272-276
- 20.Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo Hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4): 794-800.
- 21.Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000, 11: 461-483.
- 22.Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, Duru F. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* 2008;83(1):73-6.
- 23.Connolly –Anderson AM, Moll G, Andersson C, Mirazimi A. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus activated endothelial cells. *J Virol* 2011; 85(15) 7766-74.
- 24.Dilber E, Cakir M, Acar EA, Orhan F, Yaris N, Bahat E, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29(1):23-8.
- 25.Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic Fever. *Rev Infect Dis* 1989; (Suppl 4): 801-6.114. 115.
- 26.Bakır M, Elaldı N. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi. *ANKEM Derg* 2006;20 (Ek 2):227-231
- 27.Kırbaş A, Özdemir H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *F.Ü.Sağ.Vet.Derg.* 2012: 26(1) 53-60
- 28.Dokuzoğuz B, Çelikbaş AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroğlu MN, Ergönül Ö. Severity scoring of index for Crimean-Congo hemorrhagic Fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1270-4

29. Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 190-6.
30. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res.* 1993 Dec;22(4):309-25.
31. Ertugrul B¹, Kirdar S, Ersoy OS, Ture M, Erol N, Ozturk B, Sakarya S. The seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever among inhabitants living in the endemic regions of Western Anatolia. *Scand J Infect Dis.* 2012 Apr;44(4):276-81
32. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy, *J Infect* 2006; 52 (3): 207-15.
33. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazıt N, Eren SS, Kubar A. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2011;15(1):e44-7.
34. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41 (5): 581-5.
35. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-8.
36. Bakır M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicenter study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54: 385-9.
37. Kadanali A, Erol S, Ozkurt Z.ve Ozden K. Epidemiological Risk Factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever Patients. *Turkish J. Med. Sci.* 2009;39(6): 829-32.
38. Mann KG, Jenny RJ, Kaarishraswamy S: Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Ann Rev Biochem* 1998;57:915
39. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME: Purification and characterization of TAFI, a thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995;270:14477

40. Tan AK, Eaton DL, Activation and characterization of procarboxypeptidase B from human plasma. *Biochemistry* 1995;34:5811-5816
41. Henry M, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001;97:2053-2058
42. Campbell Wunits., Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:933-939
43. Sönmez M, Aydın K, Durmuş A. Ve ark. Plasma activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Crimean- Congo hemorrhagic fever. *Journal of Infection* (2007) 55, 184-187
44. Bonno N, Bouma, Laurent O, Mosnier. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) at the Interface between Coagulation and Fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:375-381
45. Van Tilburg et al. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and the risk of thrombosis. *Blood* 2000;95:2855
46. Gezer S. Az Görülen Trombozların Tanı ve Tedavisi. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. Rush University Medical Center, Section of Hematology, Chicago USA 2010
47. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PE. The prefibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI- dependent. *Blood*. 1996;88:2093-2100
48. Wang W, Bafa MB, Bajzar L et al. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem*. 1998;273:27176-27181
49. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D: Isolation, molecular cloning and partial characterization of a novel carboxypeptidase b from human plasma. *J Biol Chem*. 1991;266:21833-21838
50. Marx PF, Wagenaar GT, Reijerkerk A, Tiekstra MJ et al. Characterization of mouse thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Haemost* 2000; 83:297-303
51. Bajzar L, Morser J, Nesheim ME. TAFI or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;273:2127-2135

52. Myles T, Nishimura T, Yun TH et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol Chem* 2003;278:51059-51067
53. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001;107:1055-1061
54. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Dec;20(12):2511-8.
55. Redlitz A, Nicolini FA, Malycky JL, Topol EJ, Plow EF. Inducible carboxypeptidase activity: a role in clot lysis in vivo. *Circulation*. 1996;93:1328–1330.
56. Nagashima N, Werner M, Wang M, et al. An inhibitor of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor potentiates tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in a rabbit jugular vein thrombolysis model. *Thromb Res.* 2000;98:333-342
57. Tan AK, Eaton DL. Activation and characterization of procarboxypeptidase B from human plasma. *Biochemistry.* 1995;34:5811–5816.
58. Hori Y, Gabazza E, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:660-665
59. Wada H, Nobori T, Watanabe R, et al. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with Disseminated Intravascular Coagulation DIC. *Turk J Hematol* 2002;19(2):235-237
60. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, Minar E, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004;15:3773-6
61. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke.* 2003;34:2387-2391
62. Fujimoto H, Gabazza EC, Hataji O, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and Protein C inhibitor in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1687-1694

63. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, et al. Deficiency of thrombin – activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology*.2003;38:230-7
64. Park R, Song S, An S.S.A. Elevated levels of activated and inactivated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in patients with sepsis. *Korean J Hematol* 2010;45:264-8
65. Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, Yuda H, et al. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol* 2004;76:214-219.
66. Dönmez A, Aksu K, Ak Çelik H, ve ark. Behçet Hastalığında TAFI (Thrombin-Aktivatable Fibrinolysis İnhibitör) Düzeyleri. *Turkish Journe of Hematology*.2004;21-3
67. Anonymous. South Africa 1981 (Avaliable at; May 2007). <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cCHF81.html>.
68. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (yayını) Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Ankara-2004: 1-23.
69. Kern P, Hemmer CJ, Van Damme J, Gruss HJ, Dietrich M. Elevated tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 serum levels as markers for complicated plasmodium falciparum malaria. *Am J Med* 1989; 87:139-43.
70. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384
71. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:178-83
72. Elaldı N. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 16 Kasım 2008: Ankara. 59-67.
73. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(8): 839-45.
74. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Jul;17(7):1086-93, 2010.

- 75.Duh D, Saksida A, Petrovec M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis.* 2007 Nov;13(11):1769-72
- 76.Evidence supports ribavirin use in Crimean-Congo hemorrhagic fever (Letter to the Editor). *International Journal of Infectious Diseases* 2014;2017:1
- 77.Van der Meer FJ, Koster F, Vanderbroucke JP, et al. The Leiden Thrombophilia Study(LETS). *Thromb Haemost.* 1997;78:631-635
- 78.Yildirim M.N.,Selcoki Y, Uysal S, ve ark. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor. Its role in slow coronary flow. *E-Herz:Original article* 2013;3942-8
79. Büyükaşık Y. Dissemine İntravasküler Koagülasyon. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4,1:5-12
80. Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-592
- 81.TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, Willemin WA.*Thromb Res.* 2006;118(2):205-12. Epub 2005 Jul 11.
- 82.Özcan MA, Akarsu M, Demirkan F, ve ark. Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen in active and inactive inflammatory bowel disease. *Turk J Hematol* 2006; 23:94-99

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					
SEMPLOMLAR									
ATEŞ	VAR ☐ YOK ☐	İŞTAHSIZLIK	VAR ☐ YOK ☐	İSHAL	VAR ☐ YOK ☐	ŞUUR DEĞİŞİKLİĞİ	VAR ☐ YOK ☐		
HALSİZLİK	VAR ☐ YOK ☐	BULANTI	VAR ☐ YOK ☐	DÖKÜNTÜ	VAR ☐ YOK ☐	ÖKSÜRÜK	VAR ☐ YOK ☐		
BAŞ AĞRISI	VAR ☐ YOK ☐	KUSMA	VAR ☐ YOK ☐	KANAMA	VAR ☐ YOK ☐	KARIN AĞRISI	VAR ☐ YOK ☐		
KLİNİK BULGULAR									
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 ☐	DiĞER BULGULAR					
OROFARENKS MUAYENE BULGULARI									
LABORATUAR BULGULARI									
PLT		ALT		LDH		PT		INR	
WBC		AST		CK		PTT		NO DÜZEYİ	
TEDAVİ									
TROMBOSİT	EVET ☐ HAYIR ☐	TAM KAN	EVET ☐ HAYIR ☐	PALMAFEREZ	EVET ☐ HAYIR ☐				
TDP	EVET ☐ HAYIR ☐	ERİTROSİT	EVET ☐ HAYIR ☐	İMMÜN SERUM	EVET ☐ HAYIR ☐				
			RİBAVİRİN	EVET ☐ HAYIR ☐	DiĞER				
SONUÇ	ŞİFA		EKSİTUS						

EK 2.**GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU**

Çalışmanın Adı:Kırım Kongo kanamalı ateşinde hemostaz göstergelerinin ve çeşitli immun parametrelerin serum seviyelerinin ve klinik seyirle ilişkisinin araştırılması

Amacı: Bu çalışma Kırım Kongo kanamalı ateşinde hastalarda kanamaya neden olan süreçte hangi maddelerde değişiklik olduğunun anlaşılması amacıyla planlanmıştır. Hastalığın tedavisi için faydalı olacak bilgilerin elde edilmesi, elde edilecek bilgilerin daha sonraki hastalara faydalı olmak için, yeni tedaviler araştırmak, geliştirmek için kullanılması ümit edilmektedir. Bu çalışmanın şu anda takip edilen hastadan ziyade sonraki hastalar için fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Metod: Çalışma için hasta servise ilk yattığında alınan kanlardan sadece 1 kez kan alınacak. Çalışma için ölçülecek parametreler hastadan bir kez alınan kanda yapılacaktır. Zaten hastaların izlenmesi esnasında trombosit sayıları düşük olduğundan tedavinin yönetimi açısından günde iki kez hemogram istenmekte, trobmbsitreplasmanlarına 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 1-2 dakika

Karşılaşılabilecek güçlükler: Kan alma sırasında acıma ve ilgili bölgede morarma görülebilir. Ancak zaten çalışma için ayrıca damara girişim yapılmayacak. Tanı ve tedavi için aldığımız kan yeterli olacak.

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.):

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

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası

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

Hemşire:

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 25.12.2014 tarih ve 6076 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ,
Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Hüsna Şengül YILDIRIM** 'ın; “
**Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Tanılı Hastaların TAFI Plazma Seviyelerinin
Hemoraji Ve Patogenez İle İlişkisinin Araştırılması ”** konulu tezini incelemek
üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi
yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **08 OCAK 2015** tarihinde toplanmış ve
ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi
gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri
üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.



Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
08.01.2015



Prof Dr. Zülal ÖZKURT
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları
Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
08.01.2015



Prof. Dr. Ahmet KALKAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları
Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
08.01.2015