

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİNDE
SERUM ENDOTELİN-1, ANJİYOPOİETİN-2 ve
TIE-2 DÜZEYLERİNİN KLİNİK SEYİR ve
PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Dr. Ferhan KERGET

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 01.03.2018 tarih ve 1800075470 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Ferhan KERGET'in ; " Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Serum Endotelin-1, Anjiopietin-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi "** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **06 MART 2018** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

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

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. Mehmet PARALAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
06.03.2018

Prof. Dr. Zülal Özkurt

JÜRİ ÜYESİ
06.03.2018



Doç. Dr. Ayşe ERTÜRK
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
06.03.2018



İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etken	9
2.1.5. Bulaşma.....	10
2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri.....	11
2.1.7. Patogeneze	13
2.1.8. Tanı	15
2.1.9. Ayırıcı Tanı	16
2.1.10. Laboratuvar Bulguları	17
2.1.11. Tedavi.....	17
2.1.12. Kötü Prognoz Kriterleri	19
2.1.13. Korunma ve Kontrol	20
2.2. Endotelin-1	21
2.2.1. Genel Özellikleri	21
2.2.2. Endotelin-1'in Ekspresyonu ve Etkinliğinin Düzenlenmesi	22
2.2.3. Endotelin-1'in Fizyopatolojideki Rolü	23
2.2.4. Endotelin-1'in Klinik Önemi	25
2.3. Anjiyopoietin-2	26
2.4. Tie-2 (Tyrosine Endothelial Kinase- Endotel Özgü Reseptör Tirozin Kinaz)....	28

2.5. Ang-2 ve Tie-2'nin klinik önemi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmanın Şekli	31
3.2. Hasta Seçimi.....	31
3.3. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları	32
3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması.....	32
3.3.2. Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Seviyelerinin Saptanması.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	35
4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular	35
4.2. Semptomlar	37
4.3. Fizik Muayene.....	38
4.4. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları.....	39
4.5. Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerine Ait Bulgular	39
4.5.1. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Serum ET-2, Ang-2 ve Tie-2 Düzeyleri İle Karşılaştırılması	40
4.5.2. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması	46
4.5.3. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
4.5.4. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
4.5.5. Ölen Hasta ve Yaşayan Hasta Gruplarının Laboratuvar Parametreleri, Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Analizi	48
4.6. Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Seviyelerinin Karşılaştırılması	49
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	77
EK-1. KKKA HASTA TAKİP FORMU	77
EK-2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU	78

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın 28.11.2016 tarih ve 1600285780 sayılı yazısı ile **“Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Serum Endotelin-1, Anjiyopoietin-2 ve Tie-2 Düzeyinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi”** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ferhan KERGET tarafından çalışılması uygun görölmüştür.

Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'nun 08.12.2016 tarih ve 7 nolu toplantısında 17 karar nosu ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 30.11.2016 tarih 8 nolu oturumunda 88 karar nosu ile onaylanmış ve tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. ET-1 salınımını artıran ve azaltan nedenler (70,71).....	24
Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı.....	35
Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımı.....	35
Tablo 4. Ağırlık Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı.....	35
Tablo 5. KKKA Olgularında İnkübasyon, Hastanede Kalış Süresi ve Semptomik Geçirdiği Süre Dağılımı	36
Tablo 6. Hastaların Meslek Dağılımları	36
Tablo 7. Hasta başvurularının olduğu yerler	37
Tablo 8. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları	38
Tablo 9. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	38
Tablo 10. KKKA Tanılı Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Analizi	39
Tablo 11. KKKA Tanılı Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeyleri İle Karşılaştırılması	40
Tablo 12. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Endotelin-1, Angiopoietin-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 14. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 15. Ölen Hasta ve Yaşayan Hasta Gruplarının Laboratuvar Parametreleri, Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Analizi.....	48
Tablo 16. KKKA Olgularında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 17. KKKA Olgularında Akciğer Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ülkemizde 2016 KKKA İnsidans Haritası	6
Şekil 2. Ülkemizde 2002-2016 Yılları Arasında Görülen Toplam KKKA Vaka Sayısı ve Ölümler.....	7
Şekil 3. KKKA Vakalarının Aylara Göre Dağılımı.....	8
Şekil 4. KKKA vakalarının fatalite hızlarının aylara göre dağılımı	8
Şekil 3. KKKA'nın şematik yapısı	9
Şekil 4. Hyalomma marginatum marginatum'un yaşam döngüsü.....	11
Şekil 5. KKKA'nın Klinik ve Laboratuvar Seyri	13
Şekil 6. KKKA'inde patogenezin şematik gösterimi.....	14
Şekil 7. ET-1 sentezi ve peptid izoformlarının reseptörlere afinitesi	22
Şekil 8. Ang-1 ve Ang-2 ile Tie-2 reseptör etkileşimi, damar denge durumunun düzenlenmesi.....	27
Şekil 9. Ang-1'in perisitlerden, Ang-2'nin endotelden salınımı ve Tie-2 reseptör üzerine etkileri.....	28
Şekil 10. Tie-2 reseptörlerinin yapısı ve fosforilasyon bölgeleri.....	29

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Ang-2 ve AST korelasyonu saçılım grafiği	41
Grafik 2. Ang-2 ve CK korelasyonu saçılım grafiği	41
Grafik 3. Ang-2 ve PLT korelasyonu saçılım grafiği	42
Grafik 4. Ang-2 ve ALT korelasyonu saçılım grafiği.....	42
Grafik 5. Ang-2 ve LDH korelasyon saçılım grafiği	43
Grafik 6. Ang-2 ve PTT korelasyonu saçılım grafiği	43
Grafik 7. ET-1 ve Ang-2 korelasyonu saçılım grafiği	44
Grafik 8. Tie-2 ve PLT korelasyonu saçılım grafiği	44
Grafik 9. Tie-2 ve LDH korelasyonu saçılım grafiği.....	45
Grafik 10. ET-1 ve Tie-2 korelasyonu saçılım grafiği.....	45
Grafik 11. KKKA Hastalarında ET-1, Ang-2 ve Tie-2 parametrelerinin ROC Curve Analizi	46

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
Ang-2	: Anjiyopoietin-2
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
C5a	: Kompleman Faktör 5a
CK	: Kreatin Fosfokinaz
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ET-1	: Endotelin-1
GC	: Glikoprotein C
GN	: Glikoprotein N
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IL	: İnterlökin
INR	: International Normalization Ratio
ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
KKKAV	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusü
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LTB4	: Lökotrien B4
MCP-1 α	: Monosit Kemoatraktan Protein-1 Alfa
NK	: Naturel Killer Hücreleri
NO	: Nitrik Oksit
NP	: Nükleokapsit Proteini
PAI	: Plazminojen Aktivatör-İnhibitör
PT	: Protrombin Zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
Tie-2	: Tyrosine Endothelial Kinase- Endotel Özgü Reseptör Tirozin Kinaz
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TTP : Trombositik Trombositopenik Purpura
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VKA : Viral Kanamalı Ateş
ÇOY : Çoklu Organ Yetmezliği
NF-κB : Nuclear Factor kappa B



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK şahsında, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, Sayın Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, Sayın Doç. Dr. Ayşe ALBAYRAK'a ve Sayın Doç. Dr. Emine PARLAK'a, tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, yoğun emeğini her zaman şükranla hatırlayacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e ve biyokimya laboratuvarının tüm çalışanlarına, istatistiksel çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Sinan YILMAZ'a teşekkür ederim. Servisimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama, zor zamanlarımda hep yanımda olan kardeşlerime, desteğini esirgemeyen ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan eşim Uzm. Dr. Buğra KERGET'e ve oğlum Osman Yiğit'e sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Ferhan KERGET

ÖZET

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Serum Endotelin-1, Anjiyopoietin-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Klinik Seyir ve Prognozla İlişkisi

Giriş: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ateş ve kanamayla seyreden ciddi seyirli bir hastalıktır. Hastalıkta damar endotel hücreleri hedef hücreler arasında olduğundan gelişen vasküler hasar ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları sonucu kanamaya eğilim oluşturmaktadır.

Amaç: Endotelin-1 (ET-1), Anjiyopoietin-2 (Ang-2) ve Tyrosine Endothelial Kinase- Endotel Özgü Reseptör Tirozin Kinaz (Tie-2)'nin hastalığın patogenezinde, klinik seyir ve prognozunda önemli markerlar olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız erişkin hastalarda ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeylerini saptamak; patogeneze ve klinik seyir ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 2016-2017 döneminde KKKA tanısıyla takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan alınan serum örnekleri -80 °C'de saklandı. Serum Ang-2, Tie-2 ve ET-1 düzeyi ticari kitler (Elabscianca, Wuhan, Hubei, China) kullanılarak Power Wave XS (Bio Technical, USA) ELISA reader'da AÜTF biyokimya laboratuvarı alt yapısı kullanılarak belirlendi. Laboratuvar analizleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: Ağırlık kriterlerine göre hastaların 16'sı (%26.6) ağır, 40'ı (%66.6) hafif-orta, 4'ü (%6.8) ölen gruba dahildi. Ortalama serum ET-1 düzeyi hasta grubunda $36,62 \pm 27,99$ pg/ml iken kontrol grubunda $3,70 \pm 4,71$ pg/ml idi ($p=0,001$). Ortalama serum Ang-2 düzeyi hasta grubunda $2511,18 \pm 1018,64$ pg/ml iken kontrol grubunda $3570,76 \pm 209,52$ pg/ml ($p=0,001$), ortalama serum Tie-2 düzeyi hasta grubunda $7,35 \pm 7,75$ ng/ml iken kontrol grubunda $0,67 \pm 1,26$ ng/ml idi ($p=0,001$). Ortalama serum ET-1 ve Tie-2 düzeyin hafif-orta hasta grubuyla ağır hasta grubu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı olarak ağır hasta grubu lehine yüksek gözlemlendi ($p=0.03/p=0.001$). Ang-2 düzeyi hafif-orta hasta grubunda ağır hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.01$).

Sonuç: ET-1 ve Tie-2 hastalık ağırlık derecesiyle korele olarak yükselmekte iken Ang-2 düzeyinde ters korelasyon mevcuttur. Endotel hasarının göstergeleri olan ET-1, Tie-2 ve Ang-2 KKKA klinik seyir ve patogeneğinde önemli parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Angiopoietin-2, Endotelin-1, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Tie-2



ABSTRACT

The Relationship with Clinical Course and Prognosis of Serum Endothelin-1, Angiopoietin-2 and Tie-2 Levels in Crimean Congo Hemorrhagic Fever

Introduction: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a serious illness characterized by fever and bleeding. Endothelial cells are among the target cells in the disease, and vascular damage and coagulopathy leading to hemorrhagic tendency.

Objective: Endothelin-1 (ET-1), Angiopoietin-2 (Ang-2), and Tyrosine Endothelial Kinase-2 (Tie-2) are believed to be important markers in the pathogenesis, clinical course, and prognosis of the disease. In our study, we aimed to determine ET-1, Ang-2 and Tie-2 levels in adult patients and to investigate their relationship with pathogenesis and disease course.

Methods: Patients treated between 2016 and 2017 in the Infectious Diseases unit of the Atatürk University Faculty of Medicine (AUFM) Hospital were included in the study. Serum samples were stored at -80 °C. Serum Ang-2, Tie-2 and ET-1 levels were determined using commercial kits (Elabscianca, Wuhan, Hubei, China) and the Power Wave XS (Bio Technical, USA) ELISA reader in the AUFM biochemical laboratory infrastructure. Laboratory analyzes was done in the AUFM biochemistry laboratory.

Results: According to the CCHF severity criteria, 40 (66.6%) of the patients had mild-to-moderate disease, 16 (26.6%) had severe disease, and 4 (6.8%) died. The mean serum ET-1 level was 36.62 ± 27.99 pg/ml in the patient group and 3.70 ± 4.71 pg/ml in the control group ($p=0.001$). Mean serum Ang-2 levels were 2511.18 ± 1018.641 pg/ml in the patient group and 3570.76 ± 209.52 pg/ml in the control group ($p=0.001$). Mean serum Tie-2 levels in the patient and control groups were 7.35 ± 7.75 ng/ml and 0.67 ± 1.265 ng/ml, respectively ($p=0.001$). Mean serum ET-1 and Tie-2 levels were significantly higher in the severe patient group compared to the mild-to-moderate patient group ($p=0.03$ and $p=0.001$,

respectively). Ang-2 level was significantly higher in the mild-to-moderate patient group than in the severe patient group ($p=0.01$).

Conclusion: ET-1 and Tie-2 showed a positive correlation with disease severity, whereas Ang-2 was inversely correlated with disease severity. ET-1, Tie-2, and Ang-2 are indicators of endothelial damage and are important parameters in the clinical course and pathogenesis of CCHF.

Keywords: Angiopoietin-2, Endothelin-1, Crimean Congo hemorrhagic fever, Tie-2



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ülkemizde her yıl ilkbahar-yaz döneminde görülen, ateş ve kanama ile seyreden şok ve ölüme de neden olabilen ciddi seyirli bir hastalıktır. Virus insanlara genellikle infekte kenelerin tutunması, teması yada infekte hayvanların kan, vücut sıvısı ve dokuları ile temas yolu ile bulaşır. Infekte kişilerden nozokomiyal bulaş da gerçekleşebilmektedir.

KKKA'da esas hedef hücreler mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatositlerdir. Belirti ve bulgular virusun hedef organlara etkisinin sonucu gerçekleşir. Klinikte ani yükselen ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, tüm vücutta yaygın ağrı, mide bulantısı ve karın ağrısı en sık görülen bulgulardır. KKKA'da bu zamana kadar yapılan çalışmalar patogenezi açıklamaya yeterli olamamıştır. Makrofaj aktivasyonu ve hemofagositoz olası patolojik süreçlerdir. Hastalığın seyri esnasında gelişen koagülasyon ve fibrinoliz klinikte peteşi, ekimoz, mukozal kanama ve kan alınan bölgelerde kontrol edilemeyen kanamalar şeklinde kendini gösterir. Sonuçta vasküler hasar nedeniyle başlayan kapiller permeabilite artışı ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları kanamaya eğilim oluşturmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve damar yataklarında yaygın fibrin depolanmasına bağlı olarak dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) ve çoklu organ yetmezliğine (ÇOY) neden olur. Ölümcül olgularda inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır.

Endotelin (ET)-1, 1988 yılında vazoaaktif amin olarak damar endotelinden izole edilmiş olup 21 zincirli amino asit zincirine sahip bir peptittir. ET-1'in mitojenle etkinleştirilen protein kinaz sinyal ileti yolunu uyararak etkinleştirdiği downstream sinyal molekülleri aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış, inflamasyon gelişimi, endotelial işlevde bozulma, anormal damar gerilimi gibi olaylara yol açarak çoklu organ yetmezliği gelişiminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Normal kişilerde serum düzeyi düşük olmakla beraber, KKKA'nde ET-1 düzeyi erişkin ve çocuk hastalarda araştırılmış olup sonuçlar oldukça anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda KKKA erişkin hastalarda ET-1 düzeylerinin klinik seyirdeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Vasküler sistemin gelişimi vaskülogenez ve anjiyogenez olmak üzere iki farklı süreçte gerçekleşir. Embriyo gelişimi sırasında vaskülogenez ile endotelial prekürsörlerden kan damarları farklılaşırken yetişkinlerde anjiyogenez adı verilen süreçle daha önce oluşan damar yapılarından filizlenme ile yeni kan damarlarının oluşumu gerçekleşir. Anjiyogenez, büyüme ve gelişme ile yara iyileşmesi gibi süreçlerde olması beklenen bir olaydır. Bununla birlikte bazı durumlarda patolojik de olabilmektedir.

Glikoprotein yapıda molekül olan anjiyopoietinlerin, Anjiyopoietin (Ang) 1,2,3,4 olmak üzere dört üyesi vardır. En iyi bilinen üyeler Ang-1, Ang-2'dir. Tie-1 ve Tie-2 reseptörleri immunoglobulin ve epidermal büyüme faktör homologu olan tirozin kinaz reseptörleridir.

Anjiyopoietinler, endotele özgü tirozin kinaz üyesi olan bu reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Anjiyopoietinler Tie-2 reseptörüne bağlandığında, reseptör dimerizasyon, otofosforilasyon ve hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon başlar. Aktiflenen hücre içi iletim sistemine bağlı olarak damar stabilizasyonu kontrolü sağlanır. Ang-1'in fazla salınımının damar sayısını artırmadan damar genişlemesine yol açtığı, ancak genişlemiş damarların geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir. Ang-2 ortamda Ang-1 varlığında etkisini ters yönde gösterirken, Ang-1 yokluğunda Ang-1 ile aynı etkiyi gösterir. Ang-2'nin bu etkisi doz bağımlıdır. Endotel hücreleri tarafından üretilerek, Weibel-Palade cisimciklerinde depolanan Ang-2'nin salınımı endotel hücrelerinin stres altında olduğu durumlarda vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast büyüme faktörü ve hipoksi tarafından indüklenir. Weibel-Palade cisimciklerinden salınan Ang-2, Tie-2 reseptörlerine bağlanarak Ang-1'in etkisini inhibe eder. Endoteli inflamatuvar ajanlara duyarlı hale getirir (damar destabilizasyonu) ve VEGF'in aracılık ettiği anjiyogenezi kolaylaştırır. Yetişkin farelerde ve insanlarda sadece damarın yeniden yapılandırılmasında salgılanan Ang-2'nin fazla salınımının transgenik fare embriyolarında endotel hücreler ile periendotelial hücreler arasındaki bağlara zarar verdiği, damar yapısında ciddi hasarlara yol açtığı tespit edilmiştir. KKKA'de Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri sadece çocuk hastalarda bakılmış olup anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hastalığın patogenezinde klinik seyir ve prognozunda

önemli markerlar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ilk kez erişkin hastalarda Ang-2 ve Tie-2 düzeylerini saptamak, patogeneze ve klinik seyir ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmanın amacı hastalığın seyri esnasında görülen ve tüm klinik boyunca oldukça ciddi seyreden, kanamalara ve organ yetmezliğine yol açan süreçte rol oynayan patofizyolojiyi araştırmaktır. Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri ölçülerek, endotel disfonksiyonunun ve endotel hasarının üzerinde anjiyopetik sistemin rolünün gösterilmesidir. Patolojik parametreleri ve bunların klinik seyirle ilişkisini araştırarak fizyopatolojinin anlaşılmasını sağlamaktır. Böylece henüz etkin bir tedavisi olmayan hastalıkta hem daha sonra yapılacak çalışmalara yön verme konusunda faydalı olunacağı, hem de eksik maddelerin yerine konması gibi tedavilerin gelişimine katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

2.1.1. Tanım

Viral kanamalı ateş, virüslerin neden olduğu, ani gelişen ateş ve kanama ile seyreden, ciddi seyirli hastalık tablosudur. Günümüzde kanamalı ateş oluşturan virüsler, Filoviridae (Marburg, Ebola virüs), Arenaviridae (Lassa virüs, Junin, Machupo, Sabia, Guanarito virüsleri), Bunyaviridae (Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü, Rift Vadisi ateşi ve Hanta virüs), Flaviviridae (Sarı humma virüsü, Deng virüsü, Kyasanur orman hastalığı, Akhumra KA, Omsk KA)'dır (1).

KKKA etkeni, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus cinsine ait bir RNA virüsüdür. Afrika, Asya, Güney Doğu Avrupa ve Orta Doğu başta olmak üzere 30'dan fazla ülkede hastalık etkeni olarak izole edilmiştir. Virus insanlara infekte kenelerin ısırması ile, viremik hayvanlara ait kan, doku ve vücut sıvıları ile temasla bulaşabildiği gibi nozokomiyal olarak da bulaşabilmektedir (1). Ülkemizde görülen vakalarda mortalite hızı 2011 den itibaren % 5'in altındadır (2). Öncelikle görülen belirtiler ateş, baş ağrısı, halsizlik ve myaljidir. Kanama genellikle ağır vakalarda gelişmektedir (3).

2.1.2. Tarihçe

KKKA'nın ilk kez on ikinci yüzyılda bugünkü Tacikistan'ın olduğu bölgede görüldüğüne inanılmaktadır. Modern dönemde ise ilk kez 2. Dünya Savaşı yıllarında, 1944 yaz aylarında Batı Kırım'da tarımsal çalışmalara yardım eden Sovyet askerleri arasında görülmüş ve 200'den fazla asker etkilenmiştir (1,4). Hastalığa Kırım hemorajik ateşi adı verilmiştir. İlerleyen yıllarda aynı hastalığın uzun yıllardır eski Sovyetler Birliği'nin diğer bölgelerinde bilindiği, yine eski Yugoslavya ve Bulgaristan'da da olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra etken virüs, hastalığın akut döneminde kandan ve Hyalomma marginatum marginatum yetişkin keneleri ve larval formlardan izole edilmiştir. Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastada

gösterilmiştir. 1969 yılında Kongo virüsü ile Kırım hemorajik ateşi virüslerinin biyolojik olarak benzer virüsler olduğu anlaşılmıştır. İleri araştırmalar, virüsün Afrika'da yalnız Kongo'da değil, Doğu ve Batı Afrika'da da olduğunu göstermiştir. İlerleyen yıllarda hastalığın Bulgaristan, Pakistan, Irak, Büyük Sahra'nın güneyindeki Afrika ülkeleri, eski Sovyetler Birliği ve Yugoslavya, Yunanistan, Arabistan Yarımadası, Dubai, Kuveyt ve Kuzeybatı Çin'de epidemiler yaptığı bilinmektedir (5,6).

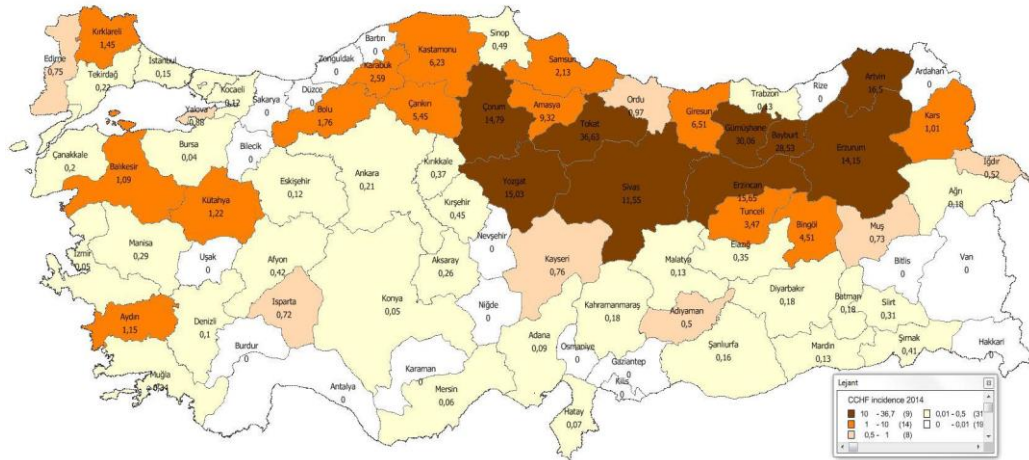
Ülkemizde ise ilk kez 90'lı yılların sonunda bölgemizde ve merkezimizde farkedilen hastalar sonra Karadeniz'de daha sonra 2002 yılında Tokat, Sivas ve çevresinde görülmeye başlanmıştır. İç Anadolul ve Kuzey Doğu Anadolu Bölgelerinde yaklaşık 30 ili kapsayan hiperendemik bölgede her yıl salgın yaşanmaktadır (7,8). Hastalığın görülme alanları ülkemizde giderek genişlemektedir (5).

2.1.3. Epidemiyoloji

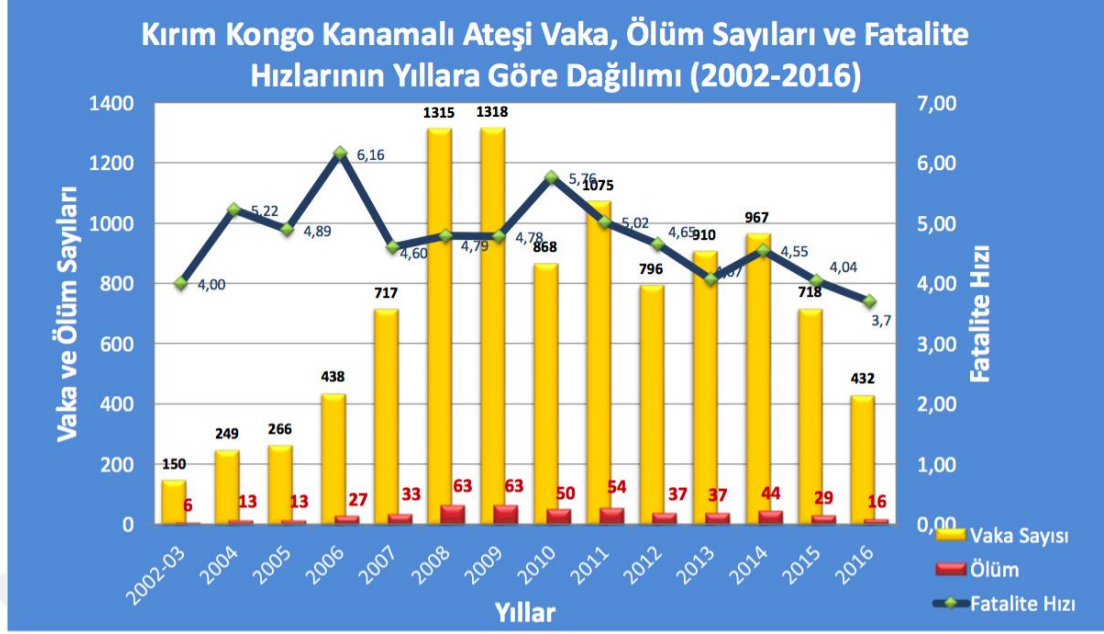
Viral kanamalı ateşler içinde en yaygın olarak görülen Kırım Kongo kanamalı ateşidir. Dünya genelinde 30'dan fazla ülkede tespit edilmiştir. Olguların çoğunluğu 1970'lerden önce Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan, Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir. Çin'de 1965 yılında % 80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak detaylı bilgi sunulmamıştır. Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzania, Senegal'den detaylı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'den 1975 ve 2000 yılları arasında önemli sayıda olgu bildirilmiştir. Daha sonra 2000 yılı itibariyle 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 Yarımadası'nda ise Romanya'da endemiktir (9).

Serolojik olarak yakın komşularımızda daha önceden tanımlanmasına rağmen Türkiye'de ilk vaka 2002 yılında Kelkit Vadisi'nde yer alan Tokat ilinde saptanmıştır

(10). Enfeksiyonun en çok görüldüğü yerler İç Anadolu’da Kelkit Vadisindeki Tokat, Sivas, Yozgat, Çorum gibi iller ve Doğu Anadolu’da Çoruh Vadisi çevresindeki iller olup; Erzurum, Erzincan, Bayburt, Gümüşhane gibi illerdir. Hastalık tanımlanmadan önce bu illerin özellikle kırsal alanlarında, 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 (11). Vakaların çoğunluğu mart ve ekim ayları arasında ve özellikle haziran ve temmuz aylarında, kenelerin yoğun aktif olduğu sezonda görülmektedir (12). Olgular, aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene popülasyonuna daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki 2002 ile 2007 arasındaki salgında ölüm %5 (%4,5-6,2)’dir. Hastaların %60-70’inde kene teması öyküsü bulunurken, %30’unda evcil hayvanlarla temas öyküsü bulunmaktadır. Üç vakada ise nozokomiyal bulaş olduğu rapor edilmiştir (8,12,13). Kendi kliniğimizde 2014 yılında takip edilen 6 vakada nozokomiyal bulaş tespit edilmiştir (14).



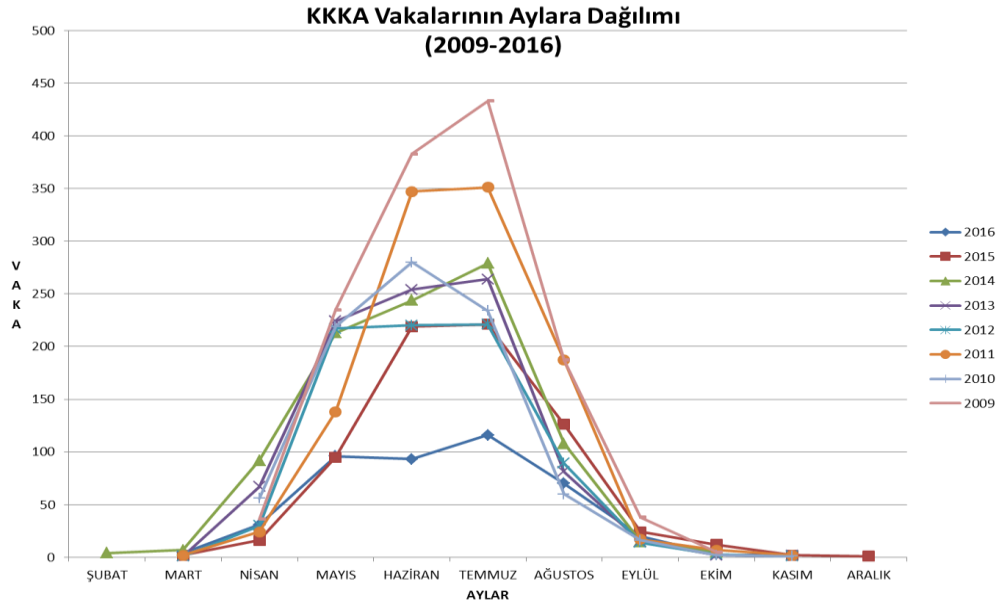
Şekil 1. Ülkemizde 2016 KKKA İnsidans Haritası (2)



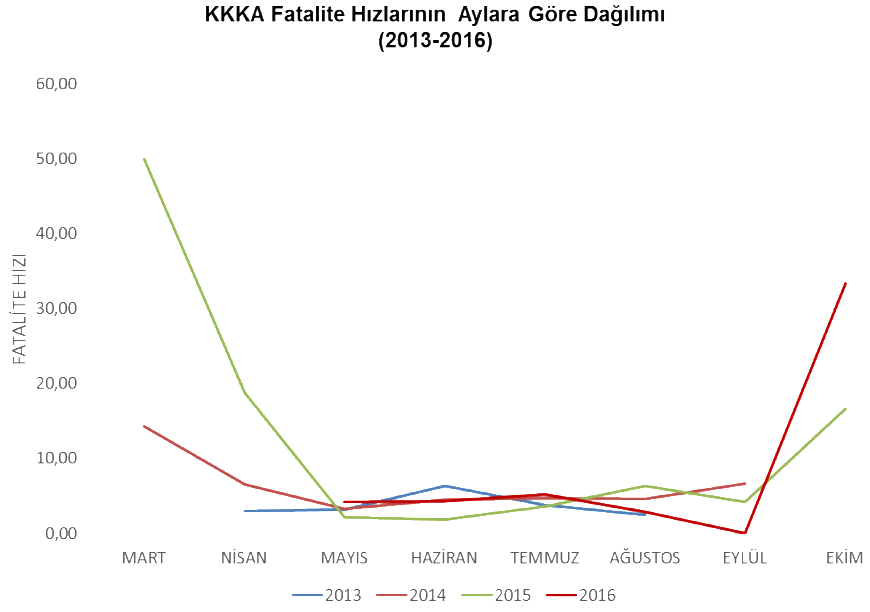
Şekil 2. Ülkemizde 2002-2016 Yılları Arasında Görülen Toplam KKKA Vaka Sayısı ve Ölüm (2).

Ülkemiz coğrafi açıdan kenelerin yaşamaları için oldukça elverişli bir bölgedir. Kene endemik bölgelerde genellikle sıcak, kuru yazlar ve orta derecede soğuk kış aylarında görülmektedir (15). Son yıllarda bu hastalığın artışında rol oynayan faktörler olarak iklim ve çevre koşullarındaki değişiklikler, küresel ısınmaya bağlı tarım alanlarında, bitki örtüsünde ve ormanlık alanlardaki değişiklikler, vahşi hayvan popülasyonundaki değişiklikler (yaban domuzu artışı vs), kene kontrolü yapılmadan keneleri taşıyan hayvanların ticaretinin yapılması veya gıda kontrolünün yapılmaması gibi faktörler sayılabilir. Endemik bölgelerdeki araştırmalar, Nisan ayında ortalama sıcaklığın son 10 yılda 5°C'den fazla arttığını bildirmiştir. Türkiye, Kırım Yarımadası ve Karadeniz'den Afrika'ya göçen kuşların Karadeniz-Akdeniz geçiş yolunda bulunmaktadır. Göçmen kuşların enfekte kene vektörlerini taşıdığı ve salgınlara neden olduğu düşünülmektedir. Leblebicioğlu ve ark. göçmen kuşlardan toplanan nimflerde KKKAV varlığını göstermiştir (16).

Türkiye'de kenelerin aktif dönemleri (kan emme dönemleri) Mart-Ekim ayları arası, inaktif dönemleri ise Ekim-Mart ayları arasındaki dönemdir (17).



Şekil 3. KKKA Vakalarının Aylara Göre Dağılımı (2)

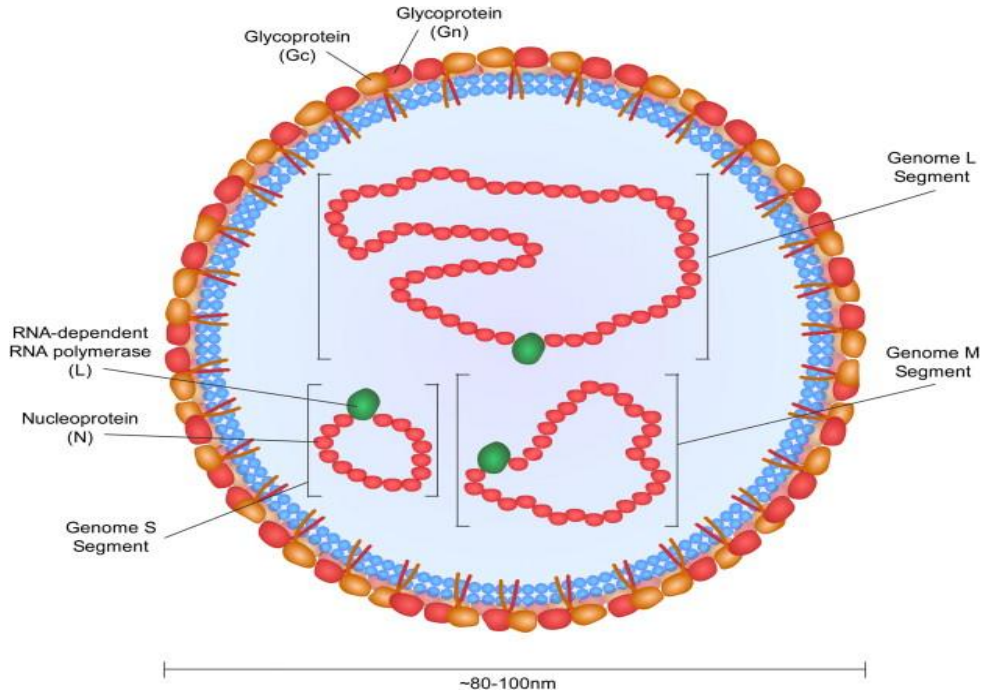


Şekil 4. KKKA vakalarının fatalite hızlarının aylara göre dağılımı (2)

2.1.4. Etken

KKKA hastalığının etkeni olan KKKAV, Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs cinsine mensup, tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür (17,18). Nairovirüs genusunun üyesi olan tüm viruslar Argasidae veya Ixodidae keneler aracılığı ile diğer canlılara bulaştırılırlar. Bu viruslardan sadece üçünün; Dugbe, Nairobi koyun virusu ve KKHA virusu, insanlarda hastalık etkeni olabileceği gösterilmiştir. KKKAV virusları Argasidae kenelerden ziyade Ixodidae gurubu kenelerce ve bu gruptan da özellikle Hyalomma genusu kenelerce (*Hyalomma marginatum marginatum*) bulaştırılırlar (19).

Elektron mikroskop incelemelerine göre KKKAV virion çapı yaklaşık 100 nm tesbit edilmiş, virüsü çevreleyen zarfın kalınlığı ise 5-7 nm olarak ölçülmüştür (20). Virüsün 4 yapısal protein salgılayan 3 genomik yapısı mevcuttur. Bu proteinler hassas hücre reseptörleri aracılığı ile virüsü tanımlamaktadırlar. Large (L) segmenti $4.1-4.9 \times 10^6$, medium (M) segmenti $1.5-1.9 \times 10^6$, small segmenti ise $0.6-0.7 \times 10^6$ moleküler ağırlık içermektedir. L segmenti viral polimerazı, M segmenti yapısal proteinleri (G1 ve G2), S segmenti ise viral nükleokapsidi kodlamaktadır (21).



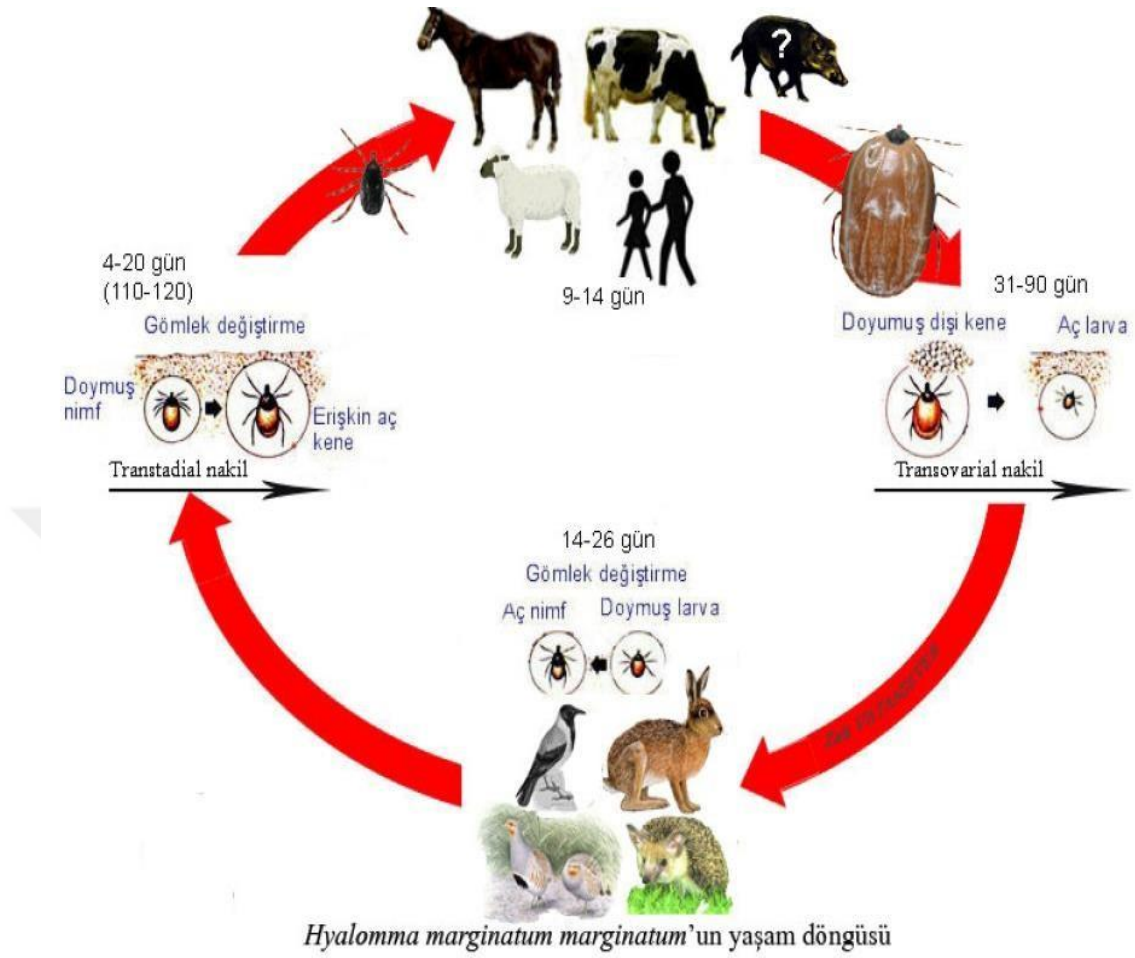
Şekil 3. KKKAV'nun şematik yapısı (22)

KKKAV zarflı RNA virusudur. Dezenfektanlar ve deterjanlar ile inaktive olabilmektedir. Dış ortama dayanıksız olup, 56°C'de 30 dakika içinde ve ultraviyole ışınlarının etkisi ile hızla inaktive olur. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilir, %1 hipoklorit ve %2 glutaraldehite duyarlıdır. Hücre kültürlerinde üretilir (21).

2.1.5. Bulaşma

KKKA virüsü insanlara başlıca vektör olan Hyalomma cinsi kenelerle bulaşır. Virüsün temel rezervuarı domuz, tavşan, fare gibi vertebralı yabani hayvanlar ve kenelerdir. Evcil hayvanlardan ise sığır, koyun, keçi ve atın serumlarında antikorlar gösterilmiştir. Ancak virus hayvanlarda hastalık oluşturmamaktadır (11). İnsanlara virüsün bulaşması; kene tarafından ısırılma veya viremik dönemdeki hayvanların kan, vücut sıvıları ve diğer enfekte dokularına direk temas ile gerçekleşebilir. Bunun dışında; kenelerin el ile ezilmesi ve hasta insanların vücut sıvıları ile temas sonucu da bulaşma olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada KKKA hastalarının tükürük ve idrarında kan düzeyine yakın viral yük tespit edilmiştir (23). KKKAV insandan insana bulaşır ve patojenitesi yüksektir (3,24). Hastane personeline bulaşma enfekte kanlar, solunum, sindirim yolu çıkartıları ve diğer vücut sıvıları ile olabilmektedir (14). Anneden bebeğe vertikal ve perinatal olarak geçebilmektedir (25,26). Erbay ve ark. (27) KKKA PCR pozitif iki annenin sütünü incelemişler ve viral yükü negatif olarak bulmuşlardır. Seksüel geçiş olabileceği de bilinmektedir (28-30).

Çiftlik çalışanları, çobanlar, hayvancıkla uğraşanlar, veterinerler, mezbaha çalışanları, hasta hayvan ile teması olanlar, keneler ve küçükbaş hayvanlarla teması olanlar, askerler ve kamp yapanlar yüksek risk altındadır. Sağlık personeli özellikle hastalarda gelişen kanama odaklarının bakım ve tedavisi esnasında enfekte olmaktadır. Cerrahi ve invazif girişim esnasındaki perkütan yaralanmalar ve laboratuvar ortamındaki bulaşma diğer nedenlerdir. Hastanede universal enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması sağlık personeline bulaşı önlemede en etkili yoldur (30,31). Viral hemorajik ateşe yönelik sekonder profilaksi kapsamında Ebola virüse karşı yapılan aşı çalışmalarında aşılamalardan bir ay sonra ve on iki ay boyunca bağışık yanıt elde edilmiştir (32,33). Ülkemizde de KKKA'ya yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir.



Şekil 4. *Hyalomma marginatum marginatum*'un yaşam döngüsü

2.1.6. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri

KKKA virüsüne bağlı hastalık bulgularının ortaya çıktığı bilinen tek konak insandır. Hastalık klinik seyri sırasında dört evrede karşımıza çıkar. Bu evreler inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemleridir (17).

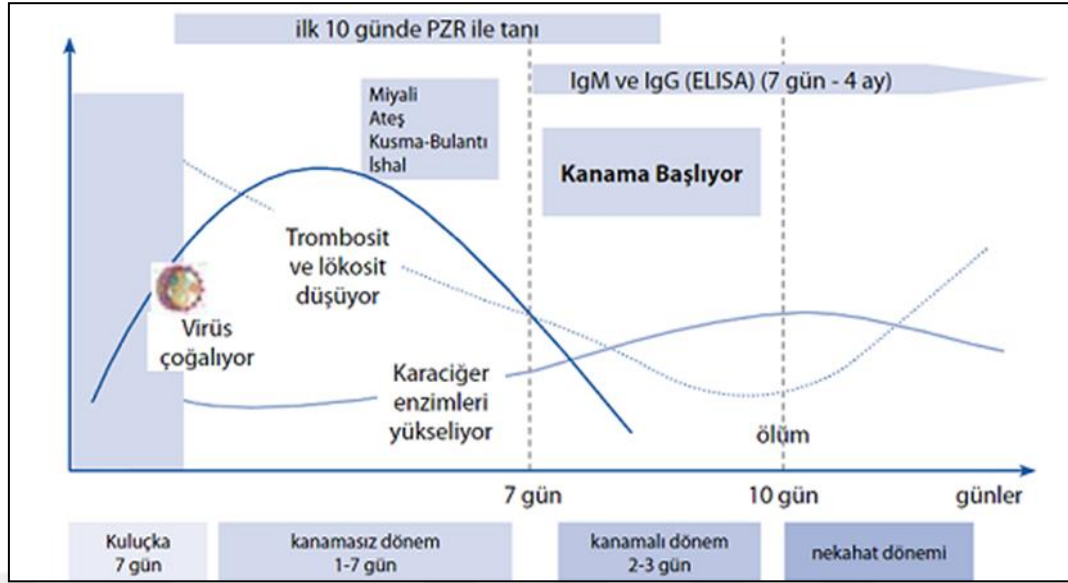
İnkübasyon Dönemi: Kenenin ısırması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir. Kene ısırığını izleyen infeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 1-3 gün olmakla beraber, en fazla 9 gündür. Bu süre, viral yük ve enfeksiyon yoluna bağlı olarak değişebilir. İnfekte kan yada doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir. Kuluçka dönemi kene ısırığından sonra 3.2 gün, hasta insan kanına maruz kaldıktan sonra 5.6 gündür. Hastaneye

başvurmadan önce ortalama gün sayısı Türkiye’de 5.5 gün, Birleşik Arap Emirlikleri’nde 3.5 gündür (13,17,18).

Prehemorajik Dönem: Ani ateş yükselmesi, başağrısı, kas ağrıları ve baş dönmesi görülür. Ateş ortalama 4-5 gün devam eder. İshal, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Yüz, boyun ve göğüste kızarıklık, skleral ve konjunktival hiperemi görülür. Bu dönem 1-7 gün sürer. Grip benzeri bulgular pek çok başka hastalıkta da görülür ve karıştırılır. Kimi zaman akut apandisit ya da benzer akut batın acilleri ile karıştırılabilirler. Yüz, göğüs, konjonktivada peteşiler çoğu vakada görülmektedir (17,34).

Hemorajik dönem: Kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3. ve 5. günlerinde başlar. Kanama, hastalığın büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada gelişir. Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında ilişki yoktur. Kanama bulguları genellikle peteşi, mukoz membranlar ve derideki büyük hematomlar şeklindedir. En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem, genital (vajinal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir (1). Şiddetli olgular hepatorenal yetmezlik, solunum yetmezliği, dissemine intravasküler koagulopati, şok ve koma gelişmesi ile ölüme kadar gidebilmektedir. Ölüm genellikle 5-14. günler arasında görülmektedir (4,24).

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).



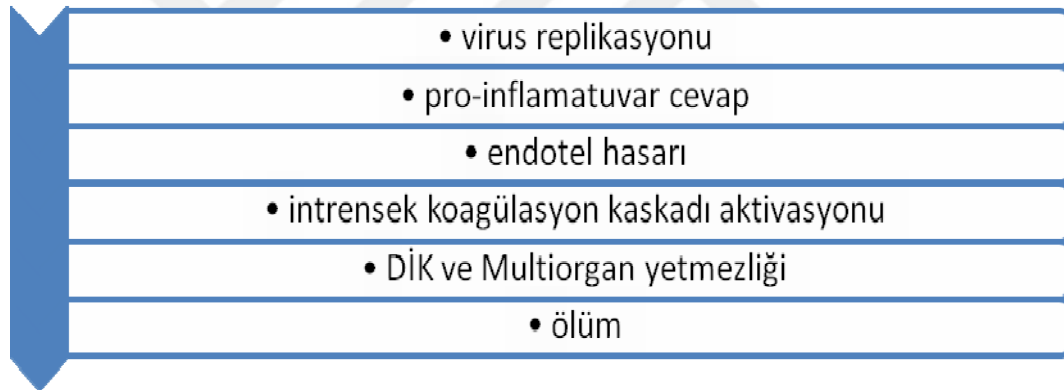
Şekil 5. KKKA'nın Klinik ve Laboratuvar Seyri (1)

2.1.7. Patogenez

KKKA patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bunun nedeni hasta sahiplerinin otopsiye izin vermemeleri, KKKA vakalarının klinik uygulamaların kısıtlı olduğu yerlerde olması, hayvan modellerinin azlığı ve özel laboratuvarların gereksinimi olarak sayılabilir. Hastalığın patogenezi hakkındaki bilgiler kan değerleri ve karaciğer biyopsilerinden elde edilen bulgularla sınırlı kalmıştır (35). Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önemlidir. VKA etkenleri arasında, her bir etkenin patofizyolojisi farklılıklar gösterebilir, endotel hasarı ve hemostazın bozulması gibi bulgular ortaktır. Ölümden genellikle DİK ve çoklu organ yetmezliği sorumludur (36). Klinik tecrübelerimiz doğrultusunda ölüm sebebi olarak önceki yıllarda DİK ve trombositopeniye bağlı kanamalar, günümüzde ise karaciğer yetmezliği sık görülmektedir.

Virüs, vücuda girdikten sonra, endoteli, mononükleer hücreleri ve hepatositleri hedef alır. Eş zamanlı olarak bölgesel lenf gangliyonlarında ve yerel dokularda çoğalır, lenf ve monositler yoluyla başta dalak, karaciğer, lenf gangliyonları, akciğer, adrenal bezler ve endotel olmak üzere vücuda yayılır. Makrofaj göçüyle parankimal hücrelerin sekonder infeksiyonu gerçekleşir.

Bağıışıklık hücrelerinden özellikle makrofajların ve endotel hücrelerinin doğrudan ya da dolaylı olarak mediyatörler aracılığıyla aktivasyonu sonucunda, infamatuvar ve vazoaktif süreç başlar ve sistemik infamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tablosu oluşur (37). Patogeneizde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. Endotel iki şekilde hedeflenir: Doğrudan virüsün enfeksiyonu ile endotel hücreleri içinde çoğalması ve dolaylı olarak virüsün yönlendirdiği konak kökenli faktörlerin endotel disfonksiyona yol açması (35). Endotel hasarı, trombosit agregasyonu ve degranülasyonunu stimüle eder; böylece intrinsek koagülasyon kaskadını aktive ederek hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. Ölen hastalarda DİK'in anlamlı olarak daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Özellikle Türkiye'den bildirilen olgularda reaktif hemofagositoza yani hematopoetik öncül hücrelerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesine dikkat çekilmiştir (38). Ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (39).



Şekil 6. KKKA'inde patogenezin şematik gösterimi (40)

Trombositopeni Kırım-Kongo kanamalı ateşinde önemli bir bulgudur. En önemli nedenleri ise hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi ve endotel hasarına bağlı trombosit yıkımıdır. Plazma pıhtılaşma faktörlerinin düşüklüğü ya artmış tüketim ya da bozulmuş senteze bağlı olarak gerçekleşmektedir. KKKA'nın erken ve belirgin özelliği olan yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı olarak trombositlerin tüketimi meydana gelmektedir. KKKA'da kemik iliği incelemelerinde hemofagositoz ve kemik iliği hipoplazisi gözlenmiştir. Kanda kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte immün kompleksler oluşmaktadır. Bu immün kompleksler kapiller yatakta hasar oluşturarak böbrek ve akciğer yetmezliklerine neden olmaktadır. C5a aynı

zamanda monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF salgılanmasını aktive eder. IL-1 ve TNF ile de endotel hücrelerinden fibrinolizin baskılanması için plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) ve ekstrinsik pıhtılaşma yolunun başlaması için de doku faktörü serbestleşir. Sonuçta vasküler hasar ve permeabilite artışı ile damar içi pıhtılaşma şiddeti artar. Endotel hasarı, trombosit birikimi ve degranülasyonu ile intrinsik pıhtılaşma mekanizmalarını aktive edilir (41,42). KKKA'da karaciğer hasarının direkt viral sitopatik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Karaciğer hasarı yaygın nekrotik odaklardan masif nekroza kadar değişiklik gösterir. Nekrotik hepatositler amorf kitle olarak görülür; inflamatuvar yanıt az veya hiç yoktur (35). Ayrıca interstisyel pnömoni, dalakta belirgin lenfoid apoptoz, lenfoid agregatlar da gözlenmiştir (4).

2.1.8. Tanı

Öykü: VKA tanısı, son 3 hafta içinde başlamış belirti ve bulguların varlığında salgın bölgesine seyahat, akut hastalığı bulunan bir kişinin kanı ve kan ürünleriyle temas, canlı ya da yeni ölmüş bir vahşi hayvanla temas (özellikle Ebola ve Marburg için), VKA virüslerinin çalışıldığı bir laboratuvarında çalışmak veya son 3 ay içinde VKA geçirmiş bir hasta ile cinsel temas gibi durumlarda akla gelmelidir (1). Kene öyküsü ve hangi mevsimde ısırılma olduğu sorulmalı; klinik semptom ve bulgular değerlendirilmeli, özellikle ateş ve kanaması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kesin tanı laboratuvar bulgularının yardımıyla konur. Virüsün izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler yöntemlere dayanılarak konur (17).

KKKA Virüsünün Üretilmesi: Virus izolasyonu biyogüvenlik-4 standartları olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Hücre kültüründe virüsün izolasyonu, enfektif örneklerin yenidoğan farelere intrakraniyal veya peritona inokülasyonu ile yapılır, sonuç 2-5 gün içinde alınabilir (43). Doku kültürü olarak LLC-MK2, Vero, BHK21 ve SW13 kültürleri kullanılır. Kültürde üretilmesinin duyarlılığı düşüktür. Sitopatik etki görülmeyebilir. Spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak virüsün doku kültüründeki varlığı IFA yöntemi ile gösterilebilir (35).

Serolojik Yöntemler: KKKA'de antikor tespiti için kullanılan en yaygın teknik ELISA'dır, duyarlılığı >%90'dır. IFA'nın daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. IgM akut enfeksiyonu gösterir ve enfeksiyonun birinci haftasında tespit edilir. Spesifik IgM düzeyi hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonrasında en yüksek düzeydedir ve enfeksiyondan 4 ay sonra negatifleşir (41). IgG hastalığın 7-10. gününde oluşur, 5 yıl boyunca saptanabilir. Akut enfeksiyon, çift örnekli serumda 4 kat titre artışı veya tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ile tanımlanır. Fatal seyreden olgularda erken dönemde antikorlarının ölçülebilir düzeye ulaşamaması nedeni ile antikor cevabı gösterilemeyebilir (17). Kompleman fiksasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, immünodifüzyon, nötralize edici antikorların saptanması gibi yöntemler tanıda sensitive olmadığı için kullanılmamaktadır.

Moleküler Yöntemler: Viremi genellikle hastalığın ilk 7-10 günü içinde gerçekleşir. Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi en sensitif ve spesifik yöntemdir. Sekiz saatte tanı koydurabilir. Viral yük hastalığın şiddeti ve mortalitesi hakkında fikir verir (4). Bu tanı yönteminde virüsün genetik materyali ortaya konmaktadır. RT-PZR ile virüs RNA'sı hastalığın 16. gününe kadar tespit edilebilir. Özellikle kültürde üretilmeyen vakalarda, antikor tespit edilemeyen durumlarda ve hastalığın erken döneminde tanı koydurucu olmaktadır. RT-PZR yöntemlerinin sensitifite ve spesifitesi klasik yöntemlerden daha yüksektir (44). Ayrıca bu yöntemler epidemiyolojik çalışmalarda kenelerde virüsün saptanması amacıyla kullanılmaktadır.

2.1.9. Ayırıcı Tanı

KKKA başta VKA sendromları olmak üzere, akut gastroenterit, viral ve toksik hepatitler, tifo, şigelloz, falsiparum sıtması, riketsiyoz, leptospiroz, borreliyo, erlihyoz, septik şok, toksik şok sendromu, meningokoksemi, tripanozomiyazis, sepsisemik veba, kızamık, kızamıkçık, hemorajik çiçek, sistemik inflamatuvar cevap sendromu, brucelloz, babesioz, Q ateşi, diğer riketsiya enfeksiyonları, Lyme hastalığı, tularemi, uzak doğu ve Orta Avrupa kene ısırığı ensefalitleri, Kolorado ateşi, Kayalık Dağlar benekli ateşi ile karışabilir. Ayrıca kanama diyetezi ile seyreden nonenfeksiyöz tablolardan idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), akut lösemi,

hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombositik trombositopenik purpura (TTP), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), kollagen vasküler hastalıklar, HELLP sendromu ve zehirlenmelerle de karışabilir (35). Hastalıkların endemisine göre Lassa Ateşi ve Filovirüsler, Ebola ve Marburg virus infeksiyonları ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

Hastalarda görülen laboratuvar bulguları temel olarak etkilenen sistemlerle ilgilidir. Hematopoietik sistem tutulumuna bağlı olarak lökopeni, nötropeni, trombositopeni, kanamaya bağlı olarak anemi görülebilmektedir. Karaciğer tutulumu sonucu aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yükseklikleri, aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTT) uzaması, kanama zamanı ve protrombin zamanı (PT) uzaması, INR yüksekliği görülebilir. Gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) gibi enzimlerde yükselme görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, kas enzimlerinden kreatin kinaz (CK) artışı tespit edilir.

Hastalığın böbrek tutulumuna bağlı olarak idrarda proteinüri ve hematüri görülebilir. Üre ve kreatinin değerleri de yükselebilir (45,46).

2.1.11. Tedavi

KKKA hastalığında temel tedavi destek tedavisidir. Ciddi mikrovasküler bozukluk gerçekleştiği durumlarda, agresif sıvı replasmanını gerekli olmaktadır. Diğer yandan, hızlı verilen sıvı tedavisi belirgin akciğer ödemiyle de sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle her olgu kendi gereksinimine göre değerlendirilmelidir (8,34). Trombositopeni tedavisinde trombosit replasmanı, aPTT'nin uzaması durumunda taze donmuş plazma replasmanı, anemiye yönelik tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekmektedir. Sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, böbrek yetmezliği gelişirse hemodiyaliz yada periton diyalizi, gerektiğinde mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması gerekli görülmektedir. Ağrı, ateş ve ajitasyonlarına yönelik semptomatik tedavi de gerekebilir. Gastrointestinal

kanama varsa enteral beslenmenin kesilmesi, H₂ reseptör blokerleri ile midenin korunması, parenteral beslenmenin sağlanması önerilmektedir. Ciddi solunum sıkıntısı olan ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların yoğun bakımda izlenmesi önerilir. Trombositlerin fonksiyonunu bozabilecek veya toksik olabilecek aspirin, nonsteroid antiinflatuarlar ve antikoagülanların verilmesi kontrendikedir. İntramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (3,13,47).

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu, kanamalı hastalarda ve cerrahi girişim yapılacaklarda trombosit sayısı <50,000/ml ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı <10,000/ml ise uygulanmalıdır (48). Taze donmuş plazma (TDP) INR'nin 1,5 üzerine çıktığı durumlarda verilmesi düşünülebilir. TDP yerine, fibrinojen konsantreleri veya kriyopresipitatlar verilebilir. TDP, DİK'te eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığı için daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) DİK'li hastalarda özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir (48,49).

KKKA'nin özgül antiviral tedavisi olmamakla birlikte, ribavirin KKKA ve Lassa Ateşi dahil olmak üzere viral hemorajik ateş sendromlarında kullanılmış tek antiviral ajandır (50). Ribavirinin in vitro çalışmalarda hücre kültürlerinde virüs replikasyonunu durduğu gösterilmiştir (1). Ribavirin KKKA tedavisinde, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir (13). Ancak ribavirin için randomize klinik çalışmalar yetersizdir, etkisi ancak gözlemsel veya geriye dönük kontrollü çalışmalarla tanımlanmıştır (7,51). Erken dönemde ribavirin kullanımı ile ilgili çalışmalarda, hastalığın başlangıcında viremi olduğu için ribavirinin etkili olabileceği bildirilmiştir. Hastalığın kanamalı evresinin hemen öncesinde sitokin fırtınasının başlaması nedeniyle, bu dönemde antiviraller yerine antiinflatuar ajanların etkili olabileceği de belirtilmektedir. Hastalığın erken döneminde ribavirin ile kortikosteroidlerin kullanımının yararlı olduğu rapor edilmiştir, ancak bu gözlemsel bir çalışma ile sınırlı kalmıştır (47). Türkiye'den yapılmış bir çalışmada ribavirin ile tedavi edilen hastalarda ortalama iyileşme süresi kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur. Ancak, kan ve kan ürünü ihtiyacı, ortalama hastanede kalış süresi, ölüm oranları ve hastane giderleri karşılaştırıldığında ribavirin ile tedavi edilen hastalar ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gösterilmemiştir (7,52). Köksal ve

arkadaşları 136 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda ribavirinin mortalite, prognoz ve hastanede yatış sürelerine etkili olmadığını rapor etmişlerdir (51). Duygu ve arkadaşları 400 KKKA hastası ile yaptıkları çalışmada ribavirinin mortaliteyi azaltmadığını göstermişlerdir (53). Embriyotoksik ve teratojenik olması nedeniyle gebelerde kullanımı kontrendikedir. Litaratürde KKKA gebelerde ribavirin kullanan olgular bildirilmiştir. Kullanım zorunluluğu olduğunda kar zarar oranı mutlaka göz önünde tutulmalıdır (54). Tüm bu nedenlerle hastalıkta daha etkin bir ilaca ihtiyaç vardır. Hastaların kanama ve komplikasyon durumu olmaksızın $PLT:100000/mm^3$ olan veya $PLT:50000/mm^3$ olup yükselme eğiliminde olmasının taburculuk kriteri olarak kullanılabileceği önerilmektedir (55).

Tedavide sınırlı etkiye sahip olmakla birlikte hastaların kan ve kan ürünleriyle parenteral teması söz konusu olduğunda profilaktik olarak günde dört defa 500 mg oral ribavirin 7 gün süreyle verilmesi önerilmektedir (30,56-58).

2.1.12. Kötü Prognoz Kriterleri

KKKA'da prognozu kötüleştiren klinik ve laboratuvar bulguları hakkında çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Swanepoel ve arkadaşları hastalığın ilk 5 günü içinde laboratuvar kriterlerini değerlendirmişler ve bazı kriterlerin varlığında hastalığın prognozunun kötüleştiğini rapor etmişlerdir (3,41). Bu kriterler; beyaz küre sayısı 10000 ve üzerinde, trombosit sayısının 20000 ve altında olması, AST seviyesi 200 U/L ve üzerinde, ALT seviyesinin 150 U/L ve üzerinde olması, aPTT'nin 60 saniye ya da daha uzun, fibrinojen seviyesinin 110 mg/dL veya daha düşük olmasıdır. Başka bir çalışmada, $AST >700$ U/L ve $ALT >900$ U/L değerinin yüksekliğinin fatalite göstergesi olduğu görülmüştür (31). Klinik olarak ense sertliği, konfüzyon, birden fazla bölgede kanama, uzun süren ateş, şuur bozukluğu, splenomegali, somnolans, hematemez, melena, yüksek ateş, DİK, böbrek yetmezliği kötü prognoz kriterleridir (7,59).

Yapılan çalışmalar sonrasında hastalığın şiddetine yönelik 2 farklı puanlama sistemi geliştirilmiştir (60,61). İlk sistem yaş, kanama, organ yetmezliği, serum transaminaz seviyeleri ve yaygın intravasküler pıhtılaşma parametrelerinden

oluşmaktadır. Skorun mortaliteyi öngördüğü ve klinisyene hastayı üçüncü basamak hastaneye sevk etmeye karar vermesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir. Diğer skorlama sistemi trombosit sayısı, kanama, fibrinojen seviyesi, aPTT ve uykuya meyili kapsar. Bu skorlama sisteminin ise vaka yönetimi ve ilaç değerlendirmesi çalışmaları için yararlı olabileceğini düşünülmektedir (15).

2.1.13. Korunma ve Kontrol

Hastalığı oluşturan kenelerle mücadele korunmada en önemli noktadır. Keneleri tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir ancak konaklık eden çiftlik hayvanları uygun akaridlerle düzenli ilaçlanmalıdır. Hayvancılıkla uğraşanlar, veterinerler, mezbaha işçileri eldiven ve uzun önlük kullanmalı, enfekte doku ve kan ile temas etmemelidirler (1). Hyalomma türü keneler ülkemizde genel olarak Nisan ve Ekim ayları arasında aktiftirler. Özellikle bu dönemlerde kene tutunmasına karşı önlemler alınmalıdır (13). VKA salgınlarında özellikle endemik bölgelerde sağlık kuruluşlarında potansiyel VKA vakasını tanımlamak için iyi donanımlı bir triyaj alanı olmalıdır. Alan hastayı en azından 1 metrelik mesafede tutacak kadar geniş olmalı ve kolayca erişilebilen alkollü el antiseptikleri, lavabo, su, sıvı sabun, tek kullanımlık havlu, termometre, kapaklı atık kutuları, kişisel koruyucu ekipmanları içermelidir. El hijyeni tekniği posterleri alanda net bir şekilde görüntülenmelidir. Şüpheli veya doğrulanan vakalar izole edilmeli, personele gerekli eğitim verilmeli, hasta ve hastanın sekresyonları ile temas sırasında mutlaka universal önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Hasta odasının kapısı kapalı tutulmalı, ziyaretçi alımı kısıtlanmalıdır. Tekrar kullanılacak tıbbi gereçler öncelikle organik maddelerin uzaklaştırılması için su ve deterjanla yıkanmalıdır, tam bir dekontaminasyon için 10 dakika boyunca %0,5 klor solüsyonuna (5000 ppm serbest klor içeren solüsyon) daldırılmalıdır (62). Çevresel yüzeyler 1:100 (yüzey temizliği için) klorlu dezenfektanlar ile temizlenmelidir (11). KKKA hastalarında kan alma ya da diğer invaziv işlemler asgari düzeyde olmalı, alınan numuneler laboratuvar güvenliği olan yerlerde çalışılmalıdır (62).

Temas söz konusu olduğunda ise temasının en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir. Yüksek riskli temas söz konusu ise

profilaktik olarak ribavirin başlanmalıdır (48). Ayrıca ülkemizde aşı çalışmaları devam etmektedir.

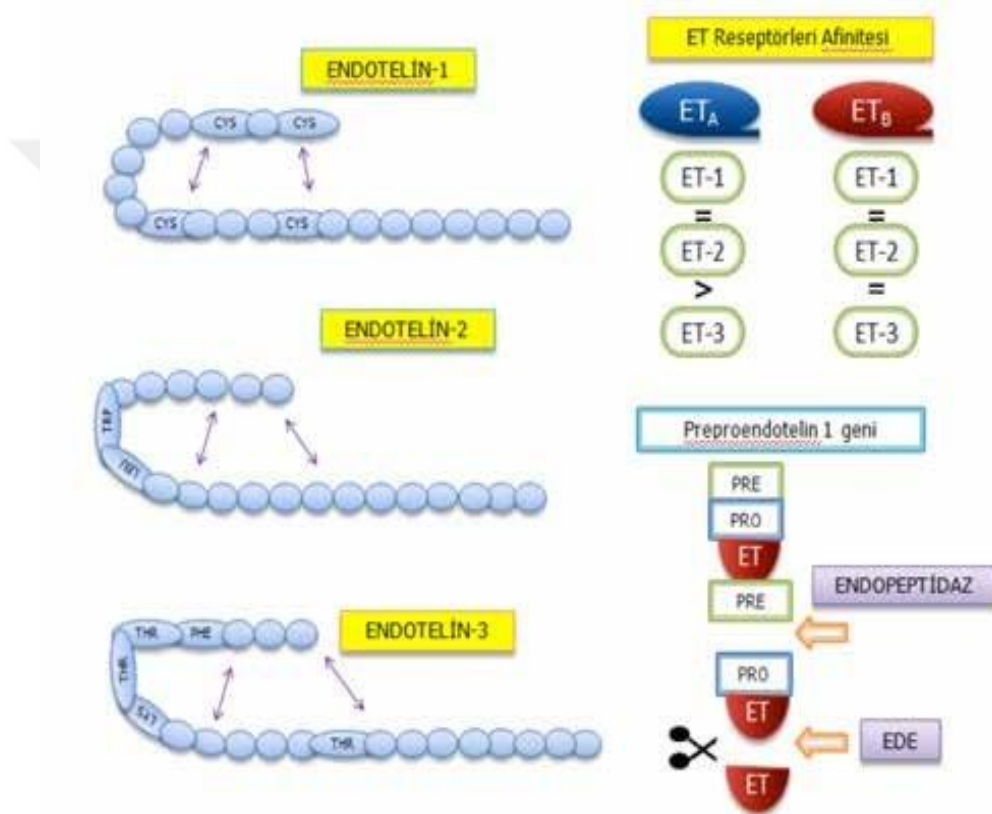
2.2. Endotelin-1

2.2.1. Genel Özellikleri

Endotel hücrelerinin kan ve damar düz kası arasında yarı geçirgen bir bariyer olmaktan başka endokrin organ sistemi ve antikoagulan, antitrombotik yüzey oluşturmak gibi fonksiyonları mevcuttur. Endotel hücrelerinin bütünlüğünü ve kanın akışkanlığını sağlamak için birçok aktif madde sentezlenmektedir. Bunlar düz kas hücrelerinin çoğalmasını kontrol eden heparan sülfat ve büyüme faktörleri; hücre dışı matris yapısının komponentleri olan kollajen, elastin, fibronektin ve glikozaminler; faktör VIII antijeni, von Willebrand faktörü ve plasminojen aktivatörü gibi koagülasyonda etkili maddeler; prostasiklin, EDRF, (endothelium derived relaxing factor), "endotelyal hiperpolarizing faktör" gibi vazodilatasyon ve endotelin (ET), "endothelial contracting factor" gibi vasokonstriksiyon yapan maddelerdir (63).

Endotelin Hickey ve ark. (63) tarafından 1985 yılında endotel hücre kültürlerinde üretilen vazokonstriktör faktör olarak tanımlanmıştır. Yanagisawa ve ark. tarafından 1988 yılında domuz aortik endotel hücrelerinden izole edilmiştir. Endotelinler, *Atractaspis engadensis* adlı yılan türünden elde edilen peptit yapıda zehirler olan sarafatoksinlere yapıca benzemektedir. Yapılan çalışmalar 21 amino asit içeren bu peptidin değişik türlerinin olduğunu ortaya koymuştur (64). Yirmi bir amino asitli peptit zincirinden oluşmakta oluşan endotelinlerin; ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır (65). Bunlar arasında vücutta dağılım gösteren ve en iyi tanımlanmış formu ET-1'dir. ET-1, başlıca damar endotelinde sentezlenlenip salgılanmakta ve burada damar geriliminin düzenlenmesini sağlamaktadır. Ayrıca mast hücreleri, makrofajlar, mukozal epitelium, kardiyomiyositler, nöronlar, trakea epiteli, renal medulla, hepatik sinüzoidler ve kupffer hücrelerinde de sentezlenmektedir (66,67).

ET-2 böbrek ve bağırsaklarda bulunurken; ET-3 beyin, akciğer, bağırsak ve adrenal bezde bulunmaktadır. ET'nin biyolojik etkilerine aracılık eden 2 tür reseptör tanımlanmış olup, bunlar endotelin A (endothelin A receptor; ETA) ve endotelin B (endothelin B receptor; ETB) reseptörleri olarak bilinmektedir. Endotelin izoformları bu reseptörlere farklı afinite göstermektedir. ETA reseptörleri için peptit afinitesinin büyüklük sırası ET-1 = ET-2 > ET-3 olmasına karşın; ETB reseptörleri için her üç peptit benzer afiniteye sahiptir (68).



Şekil 7. ET-1 sentezi ve peptit izoformlarının reseptörlere afinitesi

CYS, sistein (cysteine); TRP, triptofan (tryptophan); LEU, lösin (leucine); LYS, lizin (lysine); PHE; fenilalanin (phenylalanine); ET, endotelin (endothelin); EDE, endotelin dönüştürücü enzim (endothelin converting enzyme); ETA, endotelin A reseptörü (endothelin A receptor); ETB, endotelin B reseptörü (endothelin B receptor).

2.2.2. Endotelin-1'in Ekspresyonu ve Etkinliğinin Düzenlenmesi

ET-1'in sentez basamağı peptit preproendothelin-1 oluşumuyla başlamaktadır. Preproendothelin-1'in endopeptidazlarla parçalanmasıyla büyük endotelin (big endothelin) sentezlenmektedir. Büyük endotelinin ET-1'e dönüşümü endotelin

dönüştürücü enzim (EDE) adı verilen metalloproteinaz özellikte endopeptidazlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Sentezlenen ET-1 nötral endopeptidazlar tarafından yıkılarak vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Fizyolojik koşullarda sentezlenen endotelin miktarı düşük miktarlarda olup, fizyopatolojik koşullarda ET sentezi; endotel hücreler, damar düz kas hücreleri, kardiyak miyositler gibi çok çeşitli hücrelerde fazla miktarda gerçekleşmektedir (69). Travma veya enflamasyon sırasında salınan vazokonstriktör mediyatörler ET salgılanmasını uyarmaktadır (70,71).

Endotelin reseptörleri vücutta kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer gibi yaşamsal önemi olan organların işlevini etkilemektedir. ET-1'in astım, pulmoner hipertansiyon, renal hastalıklar, gastrik ülser, subaraknoit hemoraji sonrası gelişen serebral vazospazm, diabetes mellitus gibi birçok hastalık patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (72,73). Yapılan çalışmalar sonucunda sepsis ve septik şoklu hastalarda plazma ET-1 düzeyleri yüksek bulunmuş olup hastaların mortalite ve morbidite oranı ile plazma ET-1 düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (74).

2.2.3. Endotelin-1'in Fizyopatolojideki Rolü

ET-1, endotel hücrelerinden salınan potent vazokonstriktör bir madde olup en önemli etkisi damar tonusunun belirlenmesidir. Vazokonstriktör etkisinin yanı sıra damar hücrelerinde fibroza neden olmakta ve reaktif oksijen türlerinin salınımını uyarmaktadır. Ayrıca, ET-1'in süperoksit radikal üretimini ve sitokin salınımını artırarak proinflatuvar mekanizmaları uyardığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre ET-1'in; NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ve TNF- α , IL-1 ile IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin ekspresyonunun indüklenmesi gibi olaylarda rol aldığı gösterilmiştir (75).

Doku kanlanmasının azaldığı durumlarda endoteliumdan vazoaktif maddeler salınmaktadır. ET-1, özellikle süperoksit radikal ($O_2^{\bullet}$) üretimini artırmakta ve oksidatif strese yol açmaktadır. Bu peptit intravenöz verildiğinde uzun süren konstriksiyon yaparak iç organlarda iskemi ve endotel işlevinde bozukluğa neden olmaktadır (76). Deneysel hayvan çalışmaları ve bazı klinik çalışmalara göre ET ve NO gibi endotel kaynaklı maddelerin, çoklu organ yetmezliğine dek ilerleyebilen

septik şok, KKKA gibi endotel hasarının olduğu hastalıkların patogeneğinde önemli role sahip oldukları bilinmektedir. Septik şok geliştiğinde, mezenterik dolaşımında görüldüğü gibi, bazı damar yataklarında kanlanmanın azalması endotoksine yanıt olarak vazokonstriktör mekanizmaların devreye girdiğini göstermektedir. Endotoksin uygulanması sonucunda makrofajlarda ET-1 gen ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sitokinlerin de ET-1 gen ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (76). Pediyatrik KKKA hastalarında yapılan bir çalışmada serum ET-1 düzeyinin mortalite ve hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

Tablo 1. ET-1 salınımını artıran ve azaltan nedenler (70,71)

ET-1 Salınımını Artıran Nedenler	ET-1 Salınımını Azaltan Nedenler
Adrenalin	Nitrik Oksit
Trombin	Prostasiklin
Anjiotensin-2	Heparin
Hipoksi	Prostoglandin
Vazopressin	
Lipopolisakkarit	
İnterlökin-1	
Transforme Edici Büyüme Faktörü- β	
Tümör Nekrozlaştırıcı Faktör- α	
İnsülin	
Serbest Radikaller	
Kardiyotropin-1	
Homosistein	
İnterlökin-6	

2.2.4. Endotelin-1'in Klinik Önemi

ET-1'in güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri vardır. Endotel hasarlı bölgeden salınır ve vasküler düz kas hücresi üzerine proliferatif etkileri de vardır. Ateroskleroz, hipertansiyon ve bunun yol açtığı kardiyak hipertrofi, postanjioplastik restenoz ve skleroderma gibi patolojik durumlardaki vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynar (78). Serum endotelin düzeylerinin arttığı klinik durumlar; myokard infarktüsü, koroner spazm, kardiyojenik şok, kalp yetmezliği, takayashu hastalığı, raynoud hastalığı, pulmoner hipertansiyon, arteriyel hipertansiyon, migren, subaraknoid kanama, böbrek yetmezliği, hepatorenal sendrom, glokom, sepsis, kırım kongo kanamalı ateşidir.

ET-1 sistemik olmaktan çok lokal, parakrin ve otokrin hormon olarak etkisini gösterir. Bölgesel kan akımının düzenlenmesinde etkili olduğundan, septik şokta ortaya çıkan kan akımındaki bozukluklardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (79). Yapılan deneysel çalışmalara göre endotoksemi ve sepsis sırasında gelişen kardiyak işlev bozukluğuna neden olan mekanizmalar, koroner damarlardaki vazokonstriksiyonun dışında endokardiyal ve miyokardiyal kan akımında azalma olarak gösterilmiştir (80). İnsan ve domuzlardan izole edilen damarlarda yapılan çalışmalara göre, ET-1'in koroner damarlardaki vazokonstriktör etki gücünün çok yüksek olduğu ve bu etkiyi her iki reseptörü aracılığıyla gösterebildiği bulunmuştur. Her iki reseptörü antagonize eden bosentanin; domuzlarda oluşturulmuş endotoksik şok modelinde koroner kan akımını artırdığı bildirilmiştir (79,80). ET reseptörleri antagonize edilirse sitokinlerin oluşturduğu kardiyodepresan etkilerin önlenilebileceği düşünülmektedir. Hidroklorik asit, indometazin, iskemi/reperfüzyon ve hemorajik şokun neden olduğu mukozal ülserasyonlara karşı endotelin reseptör antagonizmasının koruyucu olduğu bulunmuştur (80,81). Damar duvarında gelişen enflamasyon olaylarıyla ET-1 ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Enflamatuvar yanıtta rol oynayan NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile ET-1 arasında ilişki olduğu bulunmuştur (82). Dünya ilaç pazarında bosentan, ambrisentan ve masisentan pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ET reseptörlerine seçici olmayan bosentan ve tezosentan dışında reseptör seçiciliğine

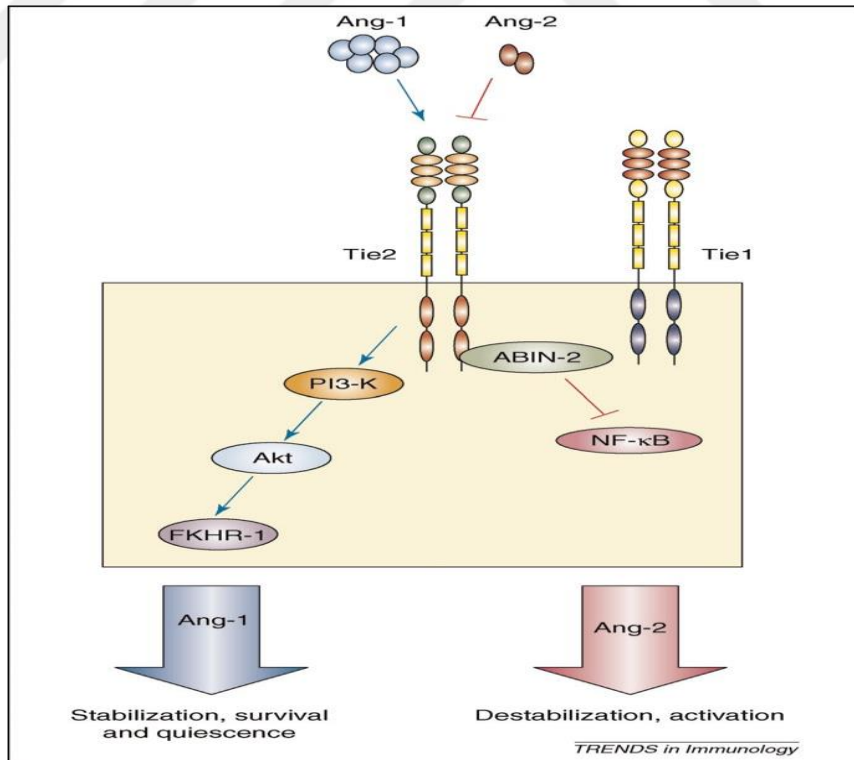
sahip BQ123 ve BQ788; sepsis konusunda son zamanlarda yapılan çalışmalarda dikkati çeken reseptör antagonistleridir (71).

2.3. Anjiyopietin-2

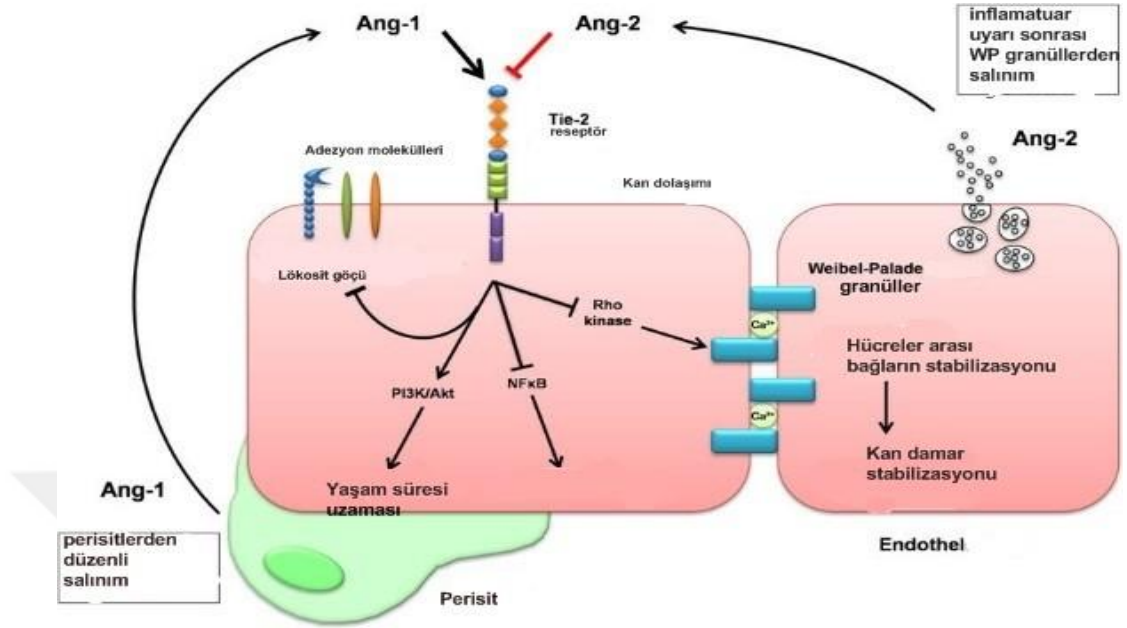
Kan damarı oluşumunun ana düzenleyicileri anjiyopietinlerdir. Anjiyopietinler damar oluşumu ve remodellingde rol oynayan büyüme faktörleri ailesindedir. Anjiyogenezde rol alırlar. Ayrıca inflamatuvar yanıtı da düzenlemektedirler. Anjiyopietinler arasında en iyi bilinenler Ang-1 ve Ang-2'dir. Genellikle perisitlerden Ang-1, endotel hücrelerinden Ang-2 salgılanmaktadır (83). Ang-1; Tie-2 reseptör agonisti olup damar yapısının ve fonksiyonlarının korunmasıyla birlikte anti-apoptotik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Ang-2 ise endotel hücre ile damar çevresindeki destek hücreleri ve ekstraselüler matriks arasındaki bağları gevşeterek mikrovasküler permeabiliteyi artırır, vasküler denge halini bozar (84,85). Etkisi lökosit adezyon basamağında başlar, endoteli aktive eder ve endotel geçirgenliğini arttırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir. Ang-2 inflamatuvar yanıtı tetikler, endotel dengesini bozar ve endotelin dış etkilere duyarlı hale gelmesine neden olur. Endotel dengesinin bozulması endoteli özellikle sitokinlere karşı duyarlı hale getirir. VEGF gibi anjiogenik, TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini kolaylaştırır (86,87). Dinlenme halindeki endotelde Ang-2 mRNA yok denecek kadar azdır. Endotel hücrelerdeki Weibel-Palade granüllerinde bulunan Ang-2'nin salınımı endotel aktivasyonu sonrasında güçlü bir şekilde artar. Weibel-Palade cisimcikleri kılcal damarlardan daha büyük olan damarların endotelinde çubuk şeklinde gözlenir. Uyarı olduğunda hızlıca salınır (88). Farklı endoteliotropik sitokinler (FGF-2, VEGF ve TNF- α) ve çevresel faktörler (hipoksi, yüksek glikoz seviyeleri ve süperoksitler) tarafından Ang-2 salınımı uyarılmaktadır (87,89). VEGF varlığında Ang-2 ve Ang-1 konsantrasyon dengesinin Ang-2 yönünde bozulmuş olması kan damarlarının hipertrofisi ve hiperplazisi ile sonuçlanmaktadır (90,91). Ang-2; damar stabilizasyonunun bozulmasıyla birlikte hypoxia inducing factor-1 (HIF-1) transkripsiyon faktörünü de aktive ederek hipoksiye neden olmaktadır (92-94). Güçlü TNF- α düzeyi Ang-2 varlığında Ang-1'in etkisinin kaybolduğu gösterilmiştir (86). Ang-1'in anti-inflamatuvar etkisinin kaybolması antagonist Ang-2 üzerinden dolaylı olarak oluşmaktadır. Endotelde Ang-2 üretimini

ve sekresyonunu TNF- α 'nın uyardığı düşünülmektedir. Ang-2'nin yarışmalı olarak Tie-2 reseptörüne bağlanması Ang-1'in anti-inflamatuar fonksiyonlarını engeller ve endoteli TNF- α sinyaline karşı duyarlı hale getirir. Aynı zamanda Ang-2'nin VEGF'e karşı endoteli duyarlı hale getirirliğini gösteren çalışmalar vardır (95). Anjiyopöietinler hipoksik durumlarda Ets-related factor-2'yi aktive ederek Tie-2 gen ekspresyonunu arttırdıkları saptanmıştır (94,96,97). Ang-2 endoteli sitokinlere karşı daha duyarlı hale getirir (88,98). İnflamatuar yanıt ve anjiyogenez VEGF veya TNF- α varlığında uyarılır ve Ang-2 salınımının daha da artmasına neden olur.

Diğer taraftan egzojen uyarılar yoksa Ang-2 artışı vasküler dengenin bozulmasına ve damar regresyonuna neden olabilir. Yapılan çalışmalarda Ang-2'nin VEGF varlığında anjiogenezi uyardığı ancak VEGF ortamda yok ise damar regresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (99). Pediyatrik KKKA hastalarında yapılan bir çalışmada serum Ang-2 düzeyleri bakılmış, klinik seyir ve prognozla ilişkisi gösterilmiştir (100).



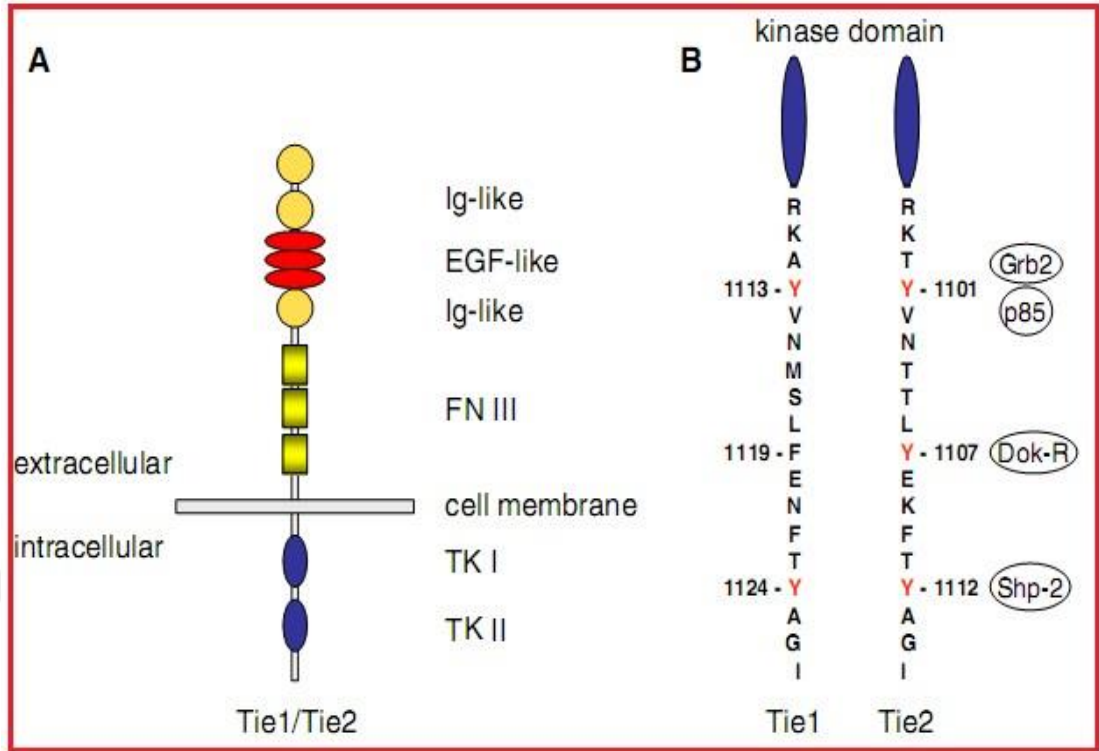
Şekil 8. Ang-1 ve Ang-2 ile Tie-2 reseptör etkileşimi, damar denge durumunun düzenlenmesi (101).



Şekil 9. Ang-1'in perisitlerden, Ang-2'nin endotelden salınımı ve Tie-2 reseptör üzerine etkileri (102, 103).

2.4. Tie-2 (Tyrosine Endothelial Kinase- Endotel Özgü Reseptör Tirozin Kinaz)

Tie-1 ve Tie-2 immunglobulin ve epidermal büyüme faktör homologu olan benzer molekül ağırlıklarına sahip (Tie-1: 136 kDa, Tie2: 150 kDa) endotel hücrelerine spesifik reseptörler olup 1990'lı yılların başında ligandı olmayan reseptörler olarak bulunmuştur (104). Tie reseptörleri vasküler ve lenfatik endotel hücreleri tarafından ekspresse edilirler. Her iki reseptör de yapısal olarak sitoplazmik alanda %76 oranında benzerlik gösterirken bu benzerlik ekstraselüler ortamda %33 kadardır. Tie reseptörleri üç adet üçlü domain içerir. Üç adet Ig-like domain, üç adet EGF-like domain ve üç adet tip 3 fibronektin içerir.



Şekil 10. Tie-2 reseptörlerinin yapısı ve fosforilasyon bölgeleri (101).

Tie reseptörleri anjiyopoietinlerin bağlandığı ekstrasellüler amino terminal alan, transmembranal alan ve hücre içi tirozin kinaz alanı olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Anjiyopoietinler, Tie-2 reseptörüne bağlandığında, reseptörde dimerizasyon, otofosforilasyon ve hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon başlatarak damar stabilizasyonunu sağlamaktadır (104). Bu reseptörler endojen anjiyogeneze aktivatörü olan Ang-1'in reseptörleridir. Ang-1 kapiller damarları güçlendirir, perisitleri stabilize ederek endotel hücre yaşam süresini artırır ve yeni oluşan vasküler yapıyı güçlendirir (105). Tie-2, VEGF aktivitesinin sonrasında ortaya çıkan anjiyogenik yeniden yapılanma ve vasküler stabilizasyona aracılık etmektedir. Ang-2, ortamda Ang-1 varlığında etkisini ters yönde gösterir iken, Ang-1 yokluğunda Ang-1 ile aynı etkiyi göstermektedir. Ang-2'nin bu etkisi doz bağımlıdır. Endotel hücreleri tarafından üretilerek, Weibel-Palade cisimciklerinde depolanan Ang-2'nin salınımı, endotel hücrelerinin stres altında olduğu durumlarda VEGF, fibroblast büyüme faktörü ve hipoksi tarafından indüklenmektedir. Weibel-Palade cisimciklerinden salınan Ang-2, Tie-2 reseptörlerine bağlanarak Ang-1'in etkisini inhibe ederek, endoteli inflamatuvar ajanlara duyarlı hale getirir (damar

destabilizasyonu) ve VEGF'in aracılık ettiği anjiyogenezi kolaylaştırmaktadır. Bütün damar endotelinde bulunan Ang-1'in, Tie-2'ye bağlanmasıyla vasküler olgunlaşmayı sağladığı, damar bütünlüğü'nün korunmasını düzenlediği, apoptozisde rolü olduğu, çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuçta Ang-1 vasküler permeabiliteyi güçlü bir şekilde azaltmaktadır (106).

2.5. Ang-2 ve Tie-2'nin klinik önemi

alışmalar sonucunda serum Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri birçok hastalıkta yüksek bulunmuştur. Nöroendokrin tümörler, hepatosellüler kanser, anjiyosarkom, karsinosarkom, astrositoma gibi malign hastalıklarda ve bazı enfeksiyon hastalıklarında serum düzeyleri yüksek olarak gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda hem endotelial hücrelerde hem de tümör hücrelerinde artmış ekspresyonu izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada serum Ang-2 düzeyi ağır sepsiste kontrol grubuna göre beş kat artmış olarak bulunmuştur (107). Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada anormal kan ve lenf damarları olduğu anda genetik olarak Ang-2 düzeyi düşük olan farelerde inflamasyon bölgesine lökosit göçünün daha hızlı olduğu görölmüştür (86). Ang-2 düzeyi düşük olanlarda akut akciğer hasarının daha az olduğu gösterilmiştir. Solunum yolu enfeksiyonlarında inflamasyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Vasküler remodeling ve kronik inflamasyonda fenotipik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünölmektedir. İnflamasyonun düzenlenmesinde Ang-2, Tie-2 antagonistik rol oynamaktadır. Ang-2 sepsiste hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükselmekte ve endotelial aktivasyon ile korelasyon göstermektedir. NO'ya bağlı mikrovasküler reaktivasyon ile ters korelasyon göstermektedir. Preeklampsili gebelerde yapılan bir çalışmada plazma Ang-1 seviyelerinin yükseldiği, Ang-2 seviyelerinin ise düştüğu tespit edilmiştir (108).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Mart 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında KKKA tanısıyla takip edilen erişkin hastalarda prospektif olarak yapıldı.

3.2. Hasta Seçimi

Mart 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde KKKA tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen erişkin 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların detaylı anamnezleri alındıktan sonra kendilerine yapılacak işlem hakkında bilgi verildi. Hastalık nozokomiyal yol ile bulaşabildiğinden hastaların takibi sırasında sıkı bariyer önlemleri (eldiven, önlük, maske vb.) alındı. Her hasta için şu veriler hasta dosyalarına kaydedildi:

1. Demografik ve epidemiyolojik veriler: Yaş, cins, hastanın işi, hastanın yaşadığı yer, epidemi 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 süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, tam kan)
5. Sonuç verileri: Şifa veya ölüm (Ek 1=Form).

Hastalar, Swanepoel kriterleri ile Ergönül ve arkadaşlarının önerdiği modifiye kriterlere göre ve ayrıca klinik olarak kötü prognoz kriterleri göz önünde bulundurularak hafif-orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sağlıklı kontrol

grubu aynı yörede bulunan, yaşam özellikleri benzer, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu sağlıklı gönüllü erkek ve kadınlar arasından seçilen 30 kişi tarafından oluşturuldu. Kontrol grubundan sadece bir kez serum seviyeleri ölçüldü ve ayrı ayrı kaydedildi. Kontrol grubunda hiçbir olguda bilinen hepatik, renal ve pankreatik yetmezlik, gastrointestinal, akut kardiyovasküler yetmezlik, serebrovasküler hastalık 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 Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması

Hastaların kanları gönüllülük esasına göre alındı ve gönüllü bilgilendirme formu okunarak hasta ya da yakını tarafından onam formu imzalatıldı (Ek 2). KKKA şüpheli her hastadan hastaneye kabul edildiğinde 2 adet her biri en az 2 ml olan kan örnekleri alındı. Kanlar 30 dakika bekletildikten sonra 2000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıştırıldı ve ependorf tüplerine konuldu. Bir serum örneği KKKA tanısında kullanılan serolojik ve virolojik testlerin yapılması için uygun taşıma usüllerince bölge referans merkezi olan Erzurum Bölge Halk Sağlığı Laboratuvarına'na gönderildi. KKKA tanısı IFA ile saptanan spesifik Anti-IgM antikoru ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitifliği ile konuldu. Çalışmaya alınan hastalar bu referans laboratuvarca yapılan testler neticesinde PZR ile serumlarında KKKA varlığı doğrulanmış hastalardı. Hasta grubunun diğer serum örneği ise, ET-1, Ang-2 ve Tie-2 seviyelerinin sonradan ölçülmesi için -70°C'de saklandı. Kontrol grubu bireylerinin serumları da aynı şekilde hazırlandı ve çalışma yapılincaya kadar aynı şartlarda saklandı.

3.3.2. Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Seviyelerinin Saptanması

Hasta grubunda akut 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. KKKA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait 6nceden alınan ve -70°C’de saklanan serum 6rneklerinde ET-1, Ang-2 ve Tie-2 ELISA metodu ile, ticari kitler kullanılarak 6retici firmanın talimatına uygun olarak 6l66ld6. Dondurulmuş serum 6rnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek 66z6nmeleri sağlandı ve t6m 6l66mler aynı g6nde yapıldı. Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 d6zeyleri, (Elabscianca, Wuhan, Hubei, China) ticari kitler ile ELISA y6ntemi kullanılarak 6alışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde Statistical Package for Social Sciensess (SPSS; v20.0) istatistik programı kullanıldı. Veriler sayı, y6zde, ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile araştırıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet durumlarının uyumu araştırıldı. Ayrıca hastalara ait demografik 6zellikler, hastaların fizik muayene ve semptomlarının sıklığı değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, bağımsız gruplarda t testi, verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, sitokinler ile diğer laboratuvar değerşkenleri arasındaki ilişki normal dağılıma uymayan veriler i6in Spearman korelasyon analizi testleri ile araştırıldı. ET-1, Ang-2 ve Tie-2 değerşkenlerinin hastalık tanısında kullanılabilirlikleri ROC eğrisi y6ntemi ile değerlendirildi ve tanı değerı olduğu d6ř6n6len ET-1 değerşkeni i6in kesme noktası tespit edildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ şartı sağlandığında sonu6lar anlamlı kabul edildi.

Hastaların serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 seviyeleri;

- 6len ve yaşayan hastalar arasında
- 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 d6zeyleri arasında

- WBC, PLT miktarları arasında
- Klinik olarak;
 - Kanama varlığı ile
 - Pozitif akciğer muayene bulgularının (ral, ronküs, wheezing) varlığı ile karşılaştırılarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Çalışma toplam 60 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastaların 30'u (%50) erkek, 30'u (%50) kadındı. Sağlıklı kontrol grubu 30 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunda 18 erkek (%60), 12 kadın (%40) yer alıyordu (Tablo 2). Hastaların yaş ortalaması 48.93 ± 17.30 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 42.27 ± 15.17 olup hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş olarak benzerdi (Tablo 3). Ağırlık kriterlerine göre hastaların 16'sı (%26.6) ağır, 40'ı (%66.6) hafif-orta gruba dahildi; 4 hasta (%6.8) ise kaybedildi (Tablo 4). Hastalardan üçünde ölüm nedeni multi organ yetmezliği idi. Bir diğer hastada ise göğüs ağrısı, nefes darlığı, ani şuur kaybı ve hemen arkasından kardiyopulmoner arrest gelişti. Elli altı hasta (%93.2) şifa ile taburcu edildi.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

	Hasta		Kontrol		Toplam	
	N	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	30	50	18	60	48	55
Erkek	30	50	12	40	42	45
Toplam	60	100	30	100	90	100

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımı

	N	Ort-Stds*	Min-Max
Hasta	60	48.93±17.30	17-81
Kontrol	30	42.27±15.17	23-73

*Ortalama-Standart sapma

Tablo 4. Ağırlık Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı

Prognoz	N	%
Hafif - Orta	40	66.6
Ağır	16	26.6
Ölen	4	6.8
Toplam	60	100

Kene temas öyküsü hastaların toplam 35'inde (%58.3) mevcuttu, 25'inde (%41.7) yoktu. Hastalardan 45'inin (%75) hayvan teması vardı, 15'inin (%25) hayvan teması yoktu. Kene temas hikayesi bilinen hastalarda ortalama inkübasyon süresi 3.45 gündü. Hastaların hastanede kalış süreleri ve semptomatik geçirdiği süreler Tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5. KKKA Olgularında İnkübasyon, Hastanede Kalış Süresi ve Semptomik Geçirdiği Süre Dağılımı

	N	Ort.	Min.	Max.
İnkübasyon	3.8	3.45±3.20	1	16
Hastanede Kalış	6.0	8.95±3.30	3	16
Semptom	6.0	11.08±2.93	5	17

Hastaların 57'si ya kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. Sağlık çalışanı olan 3 hastaya hasta insandan bulaş gerçekleşmişti. Hastalardan 29'u çiftçilikle uğraşırken, 24'ü ev hanımı, 3'ü sağlık çalışanı, 2'si çoban, 2 tanesi öğrenci, 1'i memur idi. Hastaların meslek dağılımları Tablo 6'da gösterildi. Hastaların başvuru adreslerine göre dağılımı Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6. Hastaların Meslek Dağılımları

Meslek	N	%
Çiftçi	28	47.7
Ev Hanımı	24	40
Çoban	2	3.3
Öğrenci	2	3.3
Sağlık Çalışanı	3	5
Memur	1	1.7
Toplam	60	100

Tablo 7. Hasta başvurularının olduğu yerler

Yerleşim Yeri	N	%
Ağrı Doğubeyazıt	1	1.7
Artvin Şavşat	2	3.3
Artvin Yusufeli	2	3.3
Bayburt Merkez	1	1.7
Erzincan Merkez	2	3.3
Erzincan Refahiye	1	1.7
Erzincan Tercan	4	6.7
Erzurum Şenkaya	11	18.3
Erzurum Aşkale	2	3.3
Erzurum Horasan	1	1.7
Erzurum İspir	8	13.3
Erzurum Köprüköy	1	1.7
Erzurum Narman	1	1.7
Erzurum Oltu	8	13.3
Erzurum Olur	3	5
Erzurum Pasinler	1	1.7
Erzurum Tortum	3	5.0
Erzurum Uzundere	2	3.3
Erzurum Yakutiye	2	3.3
Gümüşhane	4	6.7
Toplam	60	100

4.2. Semptomlar

Hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar halsizlik (%100), iştahsızlık (%100) ve ateş (%91.7) idi. Toplam 21 hastada (%35) yatışlarında ya da daha sonraki takiplerinde kanama görüldü ve en sık diş eti (%15) ve burun kanaması (%15) gözlemlendi. Üç hastada (%5) melena, beş hastada vajinal kanama (%8.3) mevcuttu. Hastaların semptomları Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Semptomları

Semptomlar	N (%)	Semptomlar	N (%)
Halsizlik	60 (100)	Kanama	21 (35)
İştahsızlık	60 (100)	Kusma	21 (35)
Ateş	55 (91.7)	Hematüri	15 (25)
Myalji	54 (90)	Boğaz Ağrısı	14 (23.3)
Kas Ağrısı	54 (90)	Epistaksis	9 (15)
Karın Ağrısı	39 (65)	Diş Eti Kanaması	9 (15)
Baş Ağrısı	38 (63.3)	Öksürük	8 (13.3)
Bulantı	34 (56.7)	Vajinal Kanama	5 (8.3)
İshal	31 (51.7)	Melana	3 (5)

4.3. Fizik Muayene

Hastalarda en sık rastlanan fizik muayene bulguları konjunktival hiperemi (%98.3), orofarenks mukozasında hiperemi (%93.3) ve döküntü (%93.3) idi. Hastaların takibi esnasında 21 hastada (%35) kanama görüldü. Dört hastada (%6.7) bradikardi gelişti. Hastalardan 1'inde atriyal fibrilasyon gelişti ve hasta kaybedildi. Hastalara ait fizik muayene bulguları Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. KKKA Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Fizik Muayene Bulguları	N (%)
Konjunktival Hiperemi	59 (98.3)
Orofaringeal Hiperemi	56 (93.3)
Döküntü	56 (93.3)
Ekimoz	36 (60.0)
Hepatomegali	20 (33.3)
Splenomegali	19 (31.7)
Akciğer Bulgusu	14 (23.3)
Bradikardi	4 (6.7)
Atrial Fibrilasyon	4 (6.7)
Sarılık	2 (3.3)

4.4. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları, ET-1, Ang-2 ve Tie-2 çalışma kanları ile eş zamanlı alınan kandan çalışılan laboratuvar değerleri esas alınarak yazıldı. 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 10'da gösterildi.

Tablo 10. KKKA Tanılı Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Analizi

Laboratuvar Parametreleri	Analiz Sonuçları Ort±Stds (Min-Max)
Sedimentasyon(mm/h)	16.18 ±17.642 (2-93)
CRP (mg/L)	26.01 ±30.538 (3-116)
Hemoglobin (g/dL)	13.22±2.377 (5-17)
Beyaz Küre (10³/μ)	2423.93±1453.398 (390-8690)
Trombosit (10³/μ)	49400±37465.102 (6000-141000)
ALT (U/L)	280.17±399.301 (17-2812)
AST (U/L)	713.48±1644.226 (34-12090)
Kreatin Kinaz (U/L)	898.08±1396 (54-7940)
LDH (U/L)	1274±1909 (238-12882)
BUN (mg/dL)	15.52±9.858 (4-55)
Kreatin (mg/dL)	0.86±0.413 (0-3)
Glukoz (mg/dL)	129.77±47.917 (83-398)
PT (s)	13.82±3.016 (10-24)
PTT (s)	40.42±17.184 (20-113)
INR	1.11±0.301 (1-2)

4.5. Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerine Ait Bulgular

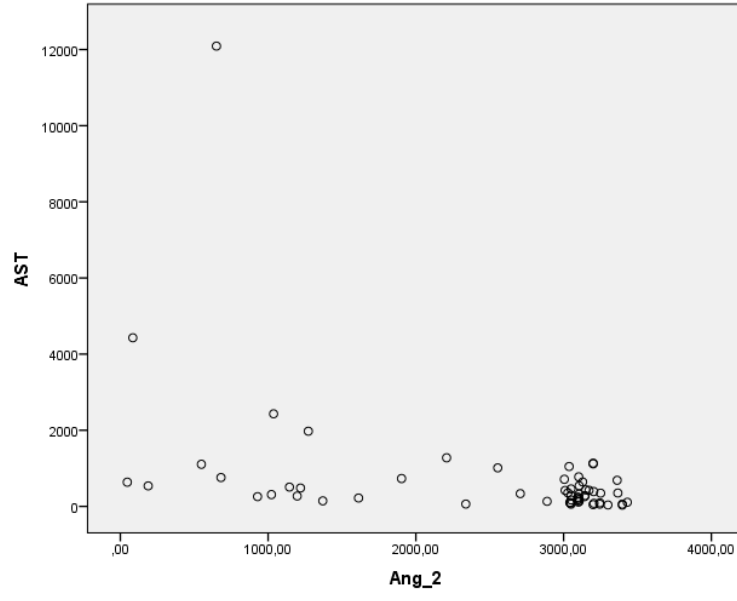
KKKA tanısı almış toplam 60 hastanın kanında serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 seviyeleri çalışıldı.

4.5.1. Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Serum ET-2, Ang-2 ve Tie-2 Düzeyleri İle Karşılaştırılması

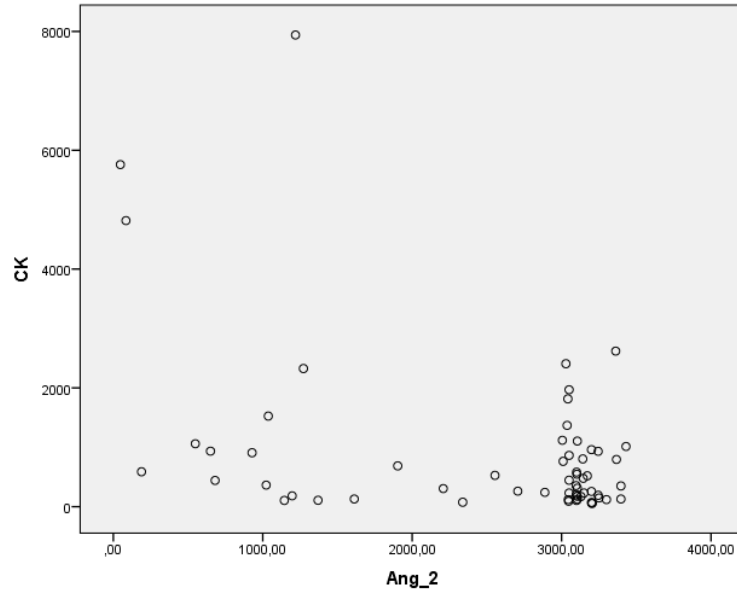
Hastaların çalışma kanıyla eş zamanlı alınıp çalışılan kandaki bazı laboratuvar parametrelerine (WBC, PLT, AST, ALT, CPK, LDH, PT, PTT, INR) ait bulgular ile serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri karşılaştırıldı. Her biri için yapılan ayrı ayrı karşılaştırma Tablo 11’de gösterildi. Ang-2’nin trombosit ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli, ALT ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli, CPK ile anlamlı negatif yönlü ve düşük dereceli, LDH ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli, PTT ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli ilişkisi gösterildi. Ang-2 ve ET-1 arasında anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli, Tie-2 ve ET-1 arasında anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli ilişki gösterildi. Tie-2’nin trombosit ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli, LDH ile anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli ilişkisi gösterildi.

Tablo 11. KKKA Tanılı Hastaların Eş Zamanlı Çalışılan Laboratuvar Bulgularının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeyleri İle Karşılaştırılması

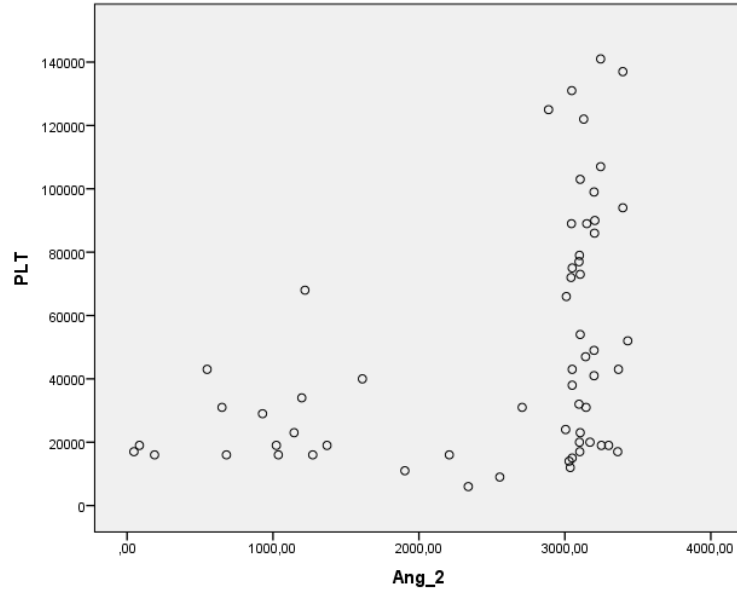
Laboratuvar Parametreleri	PTT (r/p)	INR (r/p)	ET-1 (r/p)	Ang-2 (r/p)	TIE-2 (r/p)
Beyaz Küre	0.031/0.814	0.105/0.425	0.181/0.186	-0.057/0.666	0.069/0.602
Trombosit	-0.460/0.001	-0.129/0.327	-0.242/0.063	0.481/0.001	-0.281/0.029
ALT	0.506/0.001	0.150/0.253	0.135/0.305	-0.393/0.002	0.116/0.377
AST	0.636/0.001	0.187/0.152	0.168/0.199	-0.437/0.001	0.204/0.118
Kreatin Kinaz	0.532/0.001	0.312/0.015	0.03/0.820	-0.279/0.031	0.031/0.815
LDH	0.654/0.001	0.201/0.123	0.220/0.092	-0.459/0.001	0.269/0.038
PT	0.231/0.076	0.818/0.001	-0.009/0.943	0.128/0.331	-0.125/0.343
PTT		0.446/0.001	0.166/0.206	-0.368/0.004	0.193/0.14
INR			0.046/0.730	0.141/0.281	-0.087/0.508
ET-1				-0.436/0.001	0.486/0.001
Ang-2					-0.226/0.083



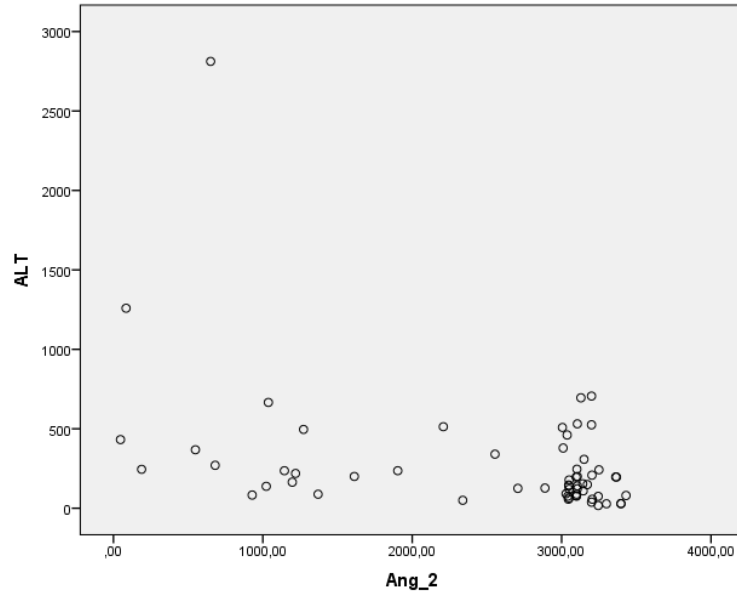
Grafik 1. Ang-2 ve AST korelasyonu saçılım grafiği



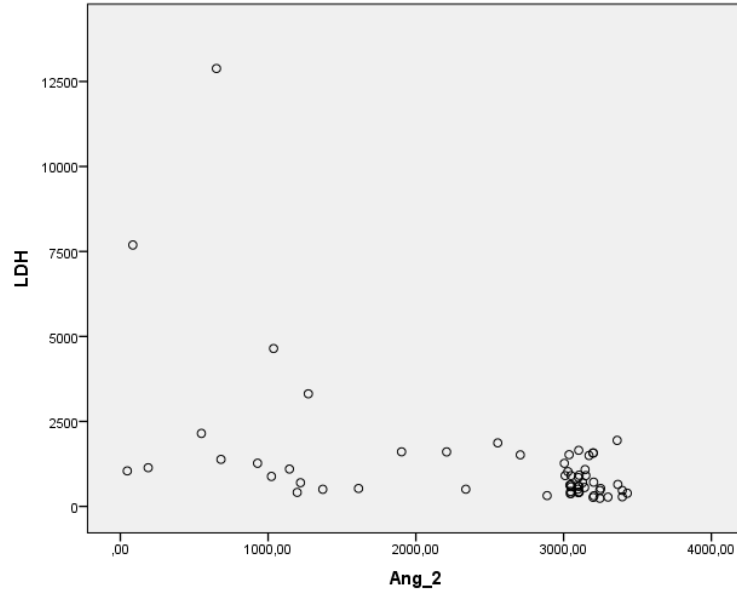
Grafik 2. Ang-2 ve CK korelasyonu saçılım grafiği



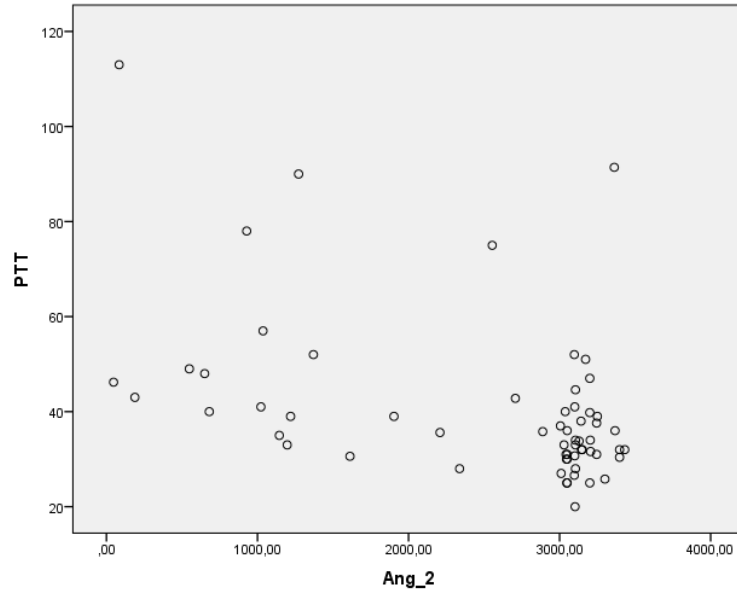
Grafik 3. Ang-2 ve PLT korelasyonu saçılım grafiği



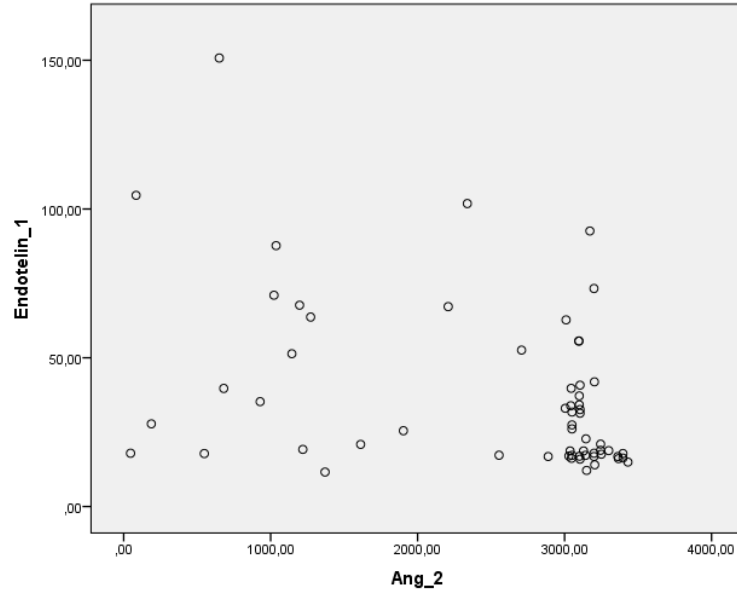
Grafik 4. Ang-2 ve ALT korelasyonu saçılım grafiği



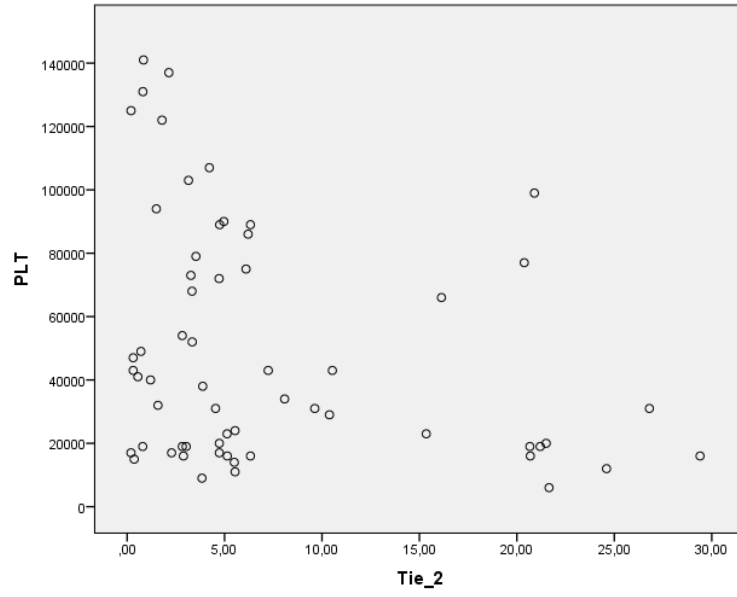
Grafik 5. Ang-2 ve LDH korelasyon saçılım grafiği



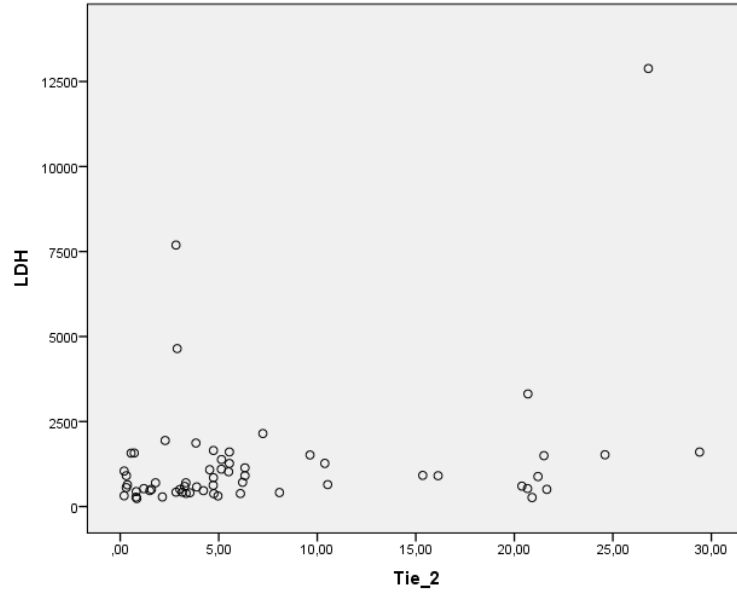
Grafik 6. Ang-2 ve PTT korelasyonu saçılım grafiği



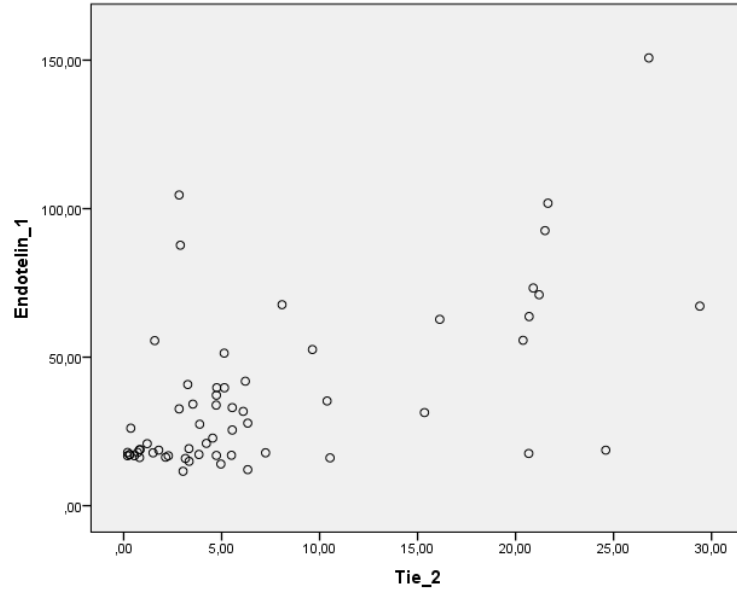
Grafik 7. ET-1 ve Ang-2 korelasyonu saçılım grafiği



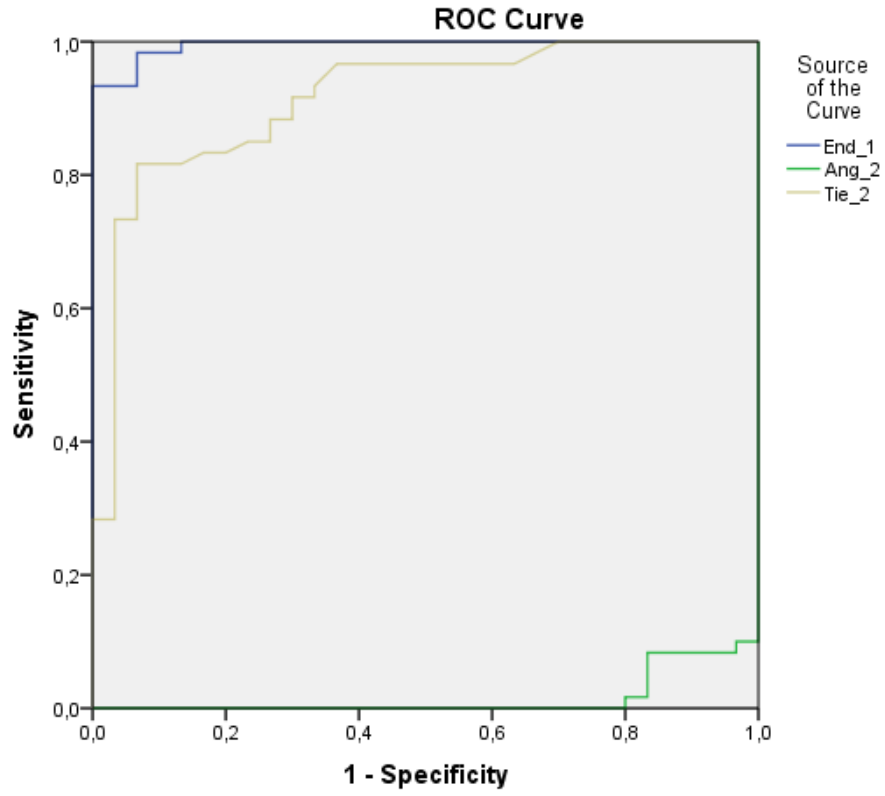
Grafik 8. Tie-2 ve PLT korelasyonu saçılım grafiği



Grafik 9. Tie-2 ve LDH korelasyonu saçılım grafiği



Grafik 10. ET-1 ve Tie-2 korelasyonu saçılım grafiği



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 11. KKKA Hastalarında ET-1, Ang-2 ve Tie-2 parametrelerinin ROC Curve Analizi

4.5.2. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeylerinin medyanları açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gösterildi.

Tablo 12. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grup	ET-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)	Tie-2 (ng/ml)
Hasta	36,62±27,99	2511,18±1018,64	7,35±7,75
Kontrol	3,70±4,71	3570,76±209,52	0,67±1,26
p	0.001	0.001	0.001

ET-1 değişkeni için ROC analizinde eğri altında kalan alan oldukça iyi (0.994), LR+ değerinin mkemmek (28.27) ve test duyarlılığının %93,3 olması nedeni ile 15.2 değeri kesme noktası alınarak test hastalıkta klinik seyrinin tahmininde kullanınabilir, prediktif değere sahiptir. Yine Tie-2 değişkeni için ROC analizinde eğri altında kalan alan oldukça iyi (0.915), ancak LR+ değeri işe yaramaz (1) seviyede olduğundan bu test hastalığın klinik seyrinin ngrsnde yeterince faydalı olamayacağı söylenebilir. Ang-2 değişkeni için ROC analizinde eğri altında kalan oldukça düşük (0.015) olup, bu test hastalıkta prediktif öneme sahip değildir.

4.5.3. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hafif-orta ve ağır hasta grupları arasında serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeylerinin medyanları açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gösterildi.

Tablo 13. Hafif-Orta ve Ağır Hasta Gruplarının Serum Endotelin-1, Angiopoietin-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Prognoz	ET-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)	Tie-2 (ng/ml)
Hafif – Orta	27,97±16,21	2836,06±776,76	4,54±4,55
Ağır	43,47±28,26	2173,51±1057,25	13,86±1,26
p	0.03	0.01	0.001

4.5.4. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ağır hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri karşılaştırıldı. ET-1, Ang-2 ve Tie-2 parametrelerinin medyanları açısından ileri derecede anlamlı fark gösterildi.

Tablo 14. Ağır Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grup	ET-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)	Tie-2 (ng/ml)
Ağır Hasta	43,47±28,26	2173,51±1057,25	13,86±1,26
Kontrol	3,70±4,71	3570,76±209,52	0,67±1,26
p	0.001	0.001	0.001

4.5.5. Ölen Hasta ve Yaşayan Hasta Gruplarının Laboratuvar Parametreleri, Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Analizi

Ölen ve yaşayan hastalardaki serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 değerlendirmesi Tablo 15’de gösterildi. Sonuçlara göre yaşayan hastalardaki serum ET-1 ve Tie-2 düzeylerinin ortalama değerleri ölen hastalardan daha düşük iken, Ang-2 düzeylerinin ortalama değerleri yaşayan hastalarda daha yüksek tespit edildi. Ölen hasta sayısı nonparametrik test kullanmak için yeterli olmadığından p değeri verilemedi.

Tablo 15. Ölen Hasta ve Yaşayan Hasta Gruplarının Laboratuvar Parametreleri, Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Analizi

	Yaşayan (n:56) Ortalama (Min.-Max.)	Ölen (n:4) Ortalama (Min.-Max.)
Laboratuvar Parametreleri		
ET-1 (pg/ml)	32.4 (11.6-101.8)	95.6 (39.7-150.7)
Ang-2 (pg/ml)	2646.7 (46.9-3431)	613.1 (84.4-1036.8)
Tie-2 (ng/ml)	7.2 (0.2-29.4)	9.4 (2.83-26.8)
Beyaz Küre ($10^3/\mu$)	2399.7 (390-8690)	2763.5 (1500-4330)
Trombosit ($10^3/\mu$)	51464.3 (6000-141000)	20500 (16000-31000)
ALT(U/L)	210.8 (17-706)	1251.7 (270-2812)
AST(U/L)	412.5 (34-1975)	4927.2 (758-12090)
Kreatin Kinaz (U/L)	824.4 (54-7940)	1929.5 (442-4816)
LDH (U/L)	890.6 (238-3313)	6649.7 (1382-12882)
BUN (mg/dL)	14.9 (4-55)	23.2 (10-39)
Kreatin (mg/dL)	0.8 (0-3)	0.9 (0.6-1)
Glukoz (mg/dL)	126.7 (83-398)	171.5 (102-265)
PT (s)	13.6 (10-23)	17 (11-24)
PTT (s)	38.7 (20-91)	64.5 (40-113)
INR	1.1 (1-2)	1.4 (1-2)

4.6. Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Klinik olarak hastalardan kanaması olanlarla olanmayanlar, akciğer dinleme bulgusu mevcut olanlarla olmayanlar arasında serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri karşılaştırıldı. Kanaması olan ve olmayan hasta grupları arasında Ang-2 ve Tie-2 parametrelerinin medyanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ET-1 ve kanama arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Akciğer dinleme bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 16. KKKA Olgularında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kanama	ET-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)	Tie-2 (ng/ml)
Var	33.02±29.86	3005±1118	10.38±9.27
Yok	20.97±26.47	3100±943.3	3.53±5.39
p	0.107	0.041	0.002

Tablo 17. KKKA Olgularında Akciğer Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Akciğer Bulgusu	ET-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)	Tie-2 (ng/ml)
Var	33.91±37.52	3043±1136	4.47±8.97
Yok	24.11±24.53	3050±975.2	4.72±7.43
p	0.311	0.336	0.78

5. TARTIŞMA

VKA'lar mortalitesi yüksek olan, ateş ve kanamalarla seyredabilen akut enfeksiyon hastalıklarıdır (109). Etkenleri farklı virus gruplarına dahil olsalar da klinik olarak benzerlikleri ve ortak patojenik özellikleri vardır. Enfekte ettiği konakta antiviral cevabı başlatarak, konağın immun yanıtını etkisiz hale getirebilirler (110). VKA'lar hakkında günümüze kadar birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen bu hastalıkların patogenezi henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bunlar arasında ülkemizi ilgilendiren en önemli sorun Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'dır. KKKA'nın patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca Ebola virus ve diğer VKA etkenleri üzerinde yapılan araştırmalar ön planda patogenezi önemli rol oynayan vasküler disfonksiyona yönelik olup KKKA'nın patogenezi de yol gösterecek birçok sonuca ulaşılmıştır (110). Diğer VHA'lerde de KKKA'ya benzer patolojilerin olduğu gösterilmiştir (111).

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar, endemik bölgelerde çalışan sağlık personelleri, askerler, kamp yapanlar yüksek risk altındadır (5). Türkiye'de son dönemde yapılan çalışmalarda KKKA vakalarının yaklaşık %90'ının çiftçi olduğu tespit edilmiştir (3, 112). Bizim çalışmamızda KKKA hasta grubu epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde, 60 hastanın 57'si ya kırsal alanda yaşıyordu ya da kırsal alana ziyaret öyküsü mevcuttu. Sağlık çalışanı olan 3 hastaya hasta insandan bulaş gerçekleşmişti. Hastalardan 29'u çiftçilikle uğraşırken, 24'ü ev hanımı, 3'ü sağlık çalışanı, 2'si çoban, 2 tanesi öğrenci, 1'i memur idi. Hastaların yaş ortalaması 48.93 ± 17.30 idi. Hastaların 30'u (%50) erkek, 30'u (%50) kadındı ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla benzerlik göstermektedir (7).

KKKA'de klinik olarak ani başlayan ateş, halsizlik, yaygın kas-eklem ağrıları, baş ağrısı ve boğaz ağrısı görülür. Bazen bulantı ve kusma şikayeti ile birlikte karın ağrısı ve sulu ishal bu belirtilere eşlik edebilir. Erken belirtiler hipotansiyon, konjunktival hiperemi, deride basmakla solan maküler döküntü olabilir (35,50). Bizim çalışmamızda 56 hastada (%93.3) cilt döküntüleri mevcuttu.

Hastalar kanamaya eğilimli olup, özellikle trombositopenisi derin olan ve hemostaz paneli bozuk olan hastalarda hematemez, hematüri, epistaksis, melena, dış eti kanaması, vaginal kanama ve iç organ kanamaları olabilmektedir. Ayrıca kliniği şiddetli olan hastalarda şuur bulanıklığı, konfüzyon ve ajitasyon gibi şuur değişiklikleri görülebilir (1,113). Çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru esnasındaki semptomları sıklık sırasıyla halsizlik (%100), iştahsızlık (%100), ateş (%91,7), yaygın vücut ağrısı (%90), karın ağrısı (%65), baş ağrısı (%63,3), bulantı (%56,7), ishal (%51,7), kusma (%35), kanama (%35), boğaz ağrısı (%23,3), öksürük (%13,3) olarak görüldü. Olgularımızın fizik muayenelerinde %98,3'ünde konjunktival hiperemi, %93,3'ünde orofarenkste hiperemi, %93,3'ünde döküntü, %60'ında ekimoz, %33,3'ünde hepatomegali, %31,7'sinde splenomegali, %23,3'ünde akciğer muayene bulguları, %6,7'sinde bradikardi tespit edildi. Bulgular literatürle uyumlu idi (1,114-116).

Hastaların serum AST, ALT, CPK, LDH değerleri genellikle artmıştır. KKKA hastalarının yaklaşık üçte birinde hepatosplenomegali olduğu rapor edilmiştir (7,59). Burt ve ark. (117) KKKA hastalarında yaptıkları bir çalışmada, hepatositlerde virüsün varlığını göstermiş, karaciğer parankimindeki hasarın virüsün direkt sitopatik etkisine bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Hastaların postmortem histopatolojik incelemelerinde karaciğerde yaygın nekrotik odaklar, kupffer hücre hiperplazisi, karaciğerde yağlanma, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidal alanlarda genişleme gösterilmiştir. Dalakta ise hücre kaybı ve fokal nekroz alanları görülmüştür (118,119). Biz çalışmamızda hastaların %33,3'ünde hepatomegali, %31,7'sinde splenomegali saptadık. Hastalarımızın hemen hepsinde karaciğer transaminaz enzim seviyeleri yüksek olarak ölçüldü. Ölen hastalarda serum AST, ALT düzeyleri yaşayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti. KKKA'da laboratuvar bulguları olarak ayrıca lökopeni ve trombositopeni görülür. Klinik olarak ağır seyreden ve ölümlü sonuçlanan olgularda, hastalığın erken döneminden itibaren ciddi trombositopeni vardır ve bazı ağır vakalarda lökositoz görülmüştür. Anemi hastalığın erken döneminde genellikle görülmez ancak klinik olarak ağır hastalarda hemoglobinde düşme tespit edilebilir (1,4,50).

Hastalık esnasında gelişebilen pansitopeninin ve dolayısıyla trombositopeninin kemik iliğindeki hemofagositoz ve hipoplaziye bağlı olduğu düşünülmektedir. Hemofagositik sendrom, Th1 hücre kaynaklı TNF- α , IL-6, IL-1, belirgin aktive makrofaj ve IFN- γ gibi sitokinlerin yüksekliğine bağlıdır (120). Ülkemizde KKKA hastalarında yapılan kemik iliği biyopsilerinde hemofagositoz ile uyumlu histopatolojik bulgulara rastlanmıştır (47,121,122). Endotel hasarının da trombosit yıkımını artırarak trombositopeniye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (123). Çalışmaya aldığımız 60 hastanın tamamında trombositopeni vardı ve ağır seyreden hasta grubunda erken dönemden itibaren ciddi trombositopeni vardı. Klinik olarak ağır vakalarda PT, aPTT uzaması, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojen düzeyinde düşme görülebilir. AST ve ALT değerlerinin >700 IU ve >900 IU olması kötü prognoz için duyarlılığı yüksek bir göstergedir. Hemogram ve biyokimyasal testler yaşayan vakalarda 5-9 gün içerisinde normale döner (48,113). Yapılan çalışmalarda ölen hastalarda INR, AST, LDH ve CPK düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (59). Yüksek vireminin ve çok yüksek transaminaz değerlerinin kötü prognoz göstergesi olduğu tespit edilmiştir (124). Ölümcül vakalarda viremi düzeyinin yaşayanlardan 1000 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (125). Saksida ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşayan hastalarda etkin bir immun cevabın viral replikasyonu baskıladığı, ölen hastalarda ise immunitenin yetersiz kalması sonucu vireminin kontrol edilemediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 10^8 kopya/ml üzerindeki viral yük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (126).

VKA'lerin hepsinde olduğu gibi KKKA'nın patogenezinde de bilinen en önemli gerçek virüsün endotel hücreleri, mononükleer hücreler ve hepatositler başta olmak üzere birçok hücreyi enfekte etmesi ve çoğalarak sistemik yayılımıdır. Ölümüne giden süreçte patogenezdaki asıl olay endotel geçirgenliğindeki artış ve bunun sonucunda gelişen endotel hasarıdır. Bodur ve ark. (127) KKKA'lı 75 hastada endotel hücrelerinden salınan ve endotel aktivasyonunun göstergesi olan sVCAM-1'in serum seviyelerini ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulmuşlardır. Connolly-Andersen ve ark. (128) yaptıkları deneysel çalışmada, KKKAV ile enfekte endotelde virus miktarına bağlı olarak lökosit adezyon

molekülleri olan VCAM-1, ICAM-1 ve E-selectin sentezinden sorumlu mRNA seviyelerinin arttığını göstermişlerdir.

Endotel hücre disfonksiyonunun ve vasküler hasarlanmanın en önemli göstergelerinden biri olan ET-1, 21 aminoasitten oluşan, vasküler yeniden modellenme ve birçok hastalığın patogeneizde rol oynayan vazoaktif bir peptiddir. Endotelin reseptörleri vücutta çok yaygın olmakla birlikte kalp, böbrek, karaciğer ve akciğer gibi yaşamsal önemi olan organların işlevini etkilemektedir. ET-1'in astım, pulmoner hipertansiyon, renal hastalıklar, gastrik ülser, subaraknoid hemoraji sonrası gelişen serebral vazospazm, diabetes mellitus gibi birçok hastalık patojenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca klinik araştırmaların sonuçlarına göre, ET reseptör antagonistlerinin kalp yetmezliği ve arteriyel hipertansiyon tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olduğu düşünülmektedir (73,129). Septik şok gibi doku perfüzyonunun azaldığı durumlarda endoteliyumdan vazoaktif maddeler salınmaktadır. Deneysel hayvan çalışmaları ve bazı klinik araştırmalarda gösterildiği üzere ET ve NO gibi endotel kaynaklı maddelerin çoklu organ yetmezliğine dek ilerleyebilen septik şok patojenezinde önemli role sahip oldukları bilinmektedir (130). Weitzberg ve arkadaşları sepsis ve septik şoklu hastalarda plazma ET-1 düzeylerini yükselmiş olarak bulmuşlar, mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (74).

Endotel hücreleri KKKA virüsünün ana hedef hücrelerinden birisidir (117,131). Endotel hasarı intrinsek koagülasyon kaskadının aktivasyonuna ve trombosit adezyonu, agregasyonu ve degranülasyonun da aktive olmasıyla hemostatik dengenin bozulmasına neden olur. Sonuçta koagülasyon faktörlerinin aşırı tüketilmesi ile DİK ve yaygın kanamalara yol açar (132). Ayrıca KKKA'da karaciğer fonksiyonlarının viral sitopatik etkiyle bozulması nedeni ile plazma koagülasyon faktörlerinin sentezi de azalır, çünkü bu faktörlerin birçoğunun sentez yeri karaciğerdir (59). Bizim çalışmamızda izlenen 60 hastanın takipleri esnasında 16 hastada (%26,6) DİK'e bağlı kanamalar izlenmiş ve hastaların 4'ü (%6,8) bu kanamalar ve çoklu organ yetmezliği sonucu kaybedilmiştir. Arslan ve ark. (133) KKKA hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum ET-1 düzeyleri karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Endotel

disfonksiyon belirteçlerinin meydana gelen endotel hasarı ile orantılı olarak değiştiğini göstermişlerdir. Yüksek Asymmetrical Dimethyl Arginine (ADMA) seviyelerinin ve düşük NO seviyelerinin endotel hasarına ve kanamaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Deveci ve ark. (77) 52 KKKA çocuk hastada serum ET-1 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır ve prognozla ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak KKKA hastalarında serum ET-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Tüm hastalarımızdaki ve hasta alt gruplarındaki (ağır, hafif-orta, ölen, yaşayan) serum ET-1 seviyelerini yükselmesi ET-1'in KKKA patofizyolojisinde ve prognozda çok önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. ET-1 düzeyinin yaş, cinsiyet vb. demografik özelliklerle yapılan analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ET-1 düzeyinin klinik seyirle ilişkisi incelenmesinde; ağır hastalar ile hafif-orta seyirli hastalar arasında ET-1 değeri açısından anlamlı fark saptandı. Serum ET-1 düzeyleri ölen grupta sağ kalan gruba göre anlamlı oranda yüksekti, sağlıklı kontrol grubunun ET-1 değerleri hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. Nonspesifik laboratuvar sonuçları ile ET-1 arasındaki anlamlı farklılık gözlenmedi.

VKA'lerden KKKA ile benzer patogeneze sahip Ebola Virüs enfeksiyonu ile yapılan bir çalışmada Ebolavirüs ile infekte 44'ü fatal seyreden 131 hastanın serumunda viral antijen düzeyleri, IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve antiinflamatuvar sitokin IL-10'un seviyeleri incelenmiş ve IL-1, IL-6, TNF- α düşüklüğünün, IL-10 yüksekliğinin ve viral antijen yüksekliğinin fatalite ile korele olduğu rapor edilmiştir (134). Hutchinson ve ark. (135) Ebola virüsle infekte 87 hastayı kapsayan çalışmalarında proenflamatuvar TNF- α , IFN- γ ve IL-2 sitokinlerinin fatal seyreden hastalarda yaşayanlar kadar yükselmediği, antiinflamatuvar ve immünoşüpresör sitokin olan IL-10'un ise fatal hastalarda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. ET-1'in süperoksit radikal üretimini ve sitokin salınımını artırarak proenflamatuvar mekanizmaları uyardığı sanılmaktadır. ET-1'in; NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ve TNF- α , IL-1 ile IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun indüklenmesi gibi olaylarda rol aldığı

gösterilmiştir (136). İnflamatuar sitokinler ve anjiyojenik proteinler vasküler bütünlüğün sağlanmasında çok önemli mediyatörlerdir.

KKKA başta olmak üzere VKA'larda patogeneizde en önemli rolü vasküler yapılar oluşturmaktadır. Vasküler bütünlüğün sağlanmasında Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve Anjiyopoietinler (Ang) en önemli iki regülatördür. Anjiyopoietinler arasında en iyi bilinenler Ang-1 ve Ang-2'dir. Ang-2'nin neredeyse tamamı endotel hücrelerinde üretilir ve Weibel-Palade cisimlerinde depolanır, endotelin aktivasyonu ile serbest bırakılır. Ang-1 ise perisitlerde, düz kas hücrelerinde ve plateletlerde bulunur. Bu nedenle dolaşımdaki plateletlerin sayı ve aktivasyon durumu plazma Ang-1 düzeylerini etkileyebilir. Ang/Tie-2 sistemi endotelin iltihaplanmaya, hipergeçirgenliğe, apoptoz ve vazoreaktif uyarılara cevap vermesini kontrol eder (137). Ang-1 damar stabilizasyonunu sağlarken, Ang-2 inflamasyonu ve vasküler hiperpermeabilityi provoke eder. Ang-2 Ang-1'in yarışmalı inhibitörü olup ortamda Ang-1 varlığında etkisini ters yönde gösterir iken, Ang-1 yokluğunda Ang-1 ile aynı etkiyi gösterir (106). Ang-1 ve Ang-2 arasındaki dengenin Ang-2 yönünde bozulması endotel hasarının şiddetinin artmasına ve vasküler onarımının güçleşmesine neden olmaktadır. Diğer taraftan egzojen uyarılar yoksa Ang-2 artışı vasküler dengenin bozulmasına ve damar regresyonuna neden olabilir. Ang-2'nin bu etkisi doz bağımlıdır.

Ang-2'nin anjiyogenezdaki rolü VEGF-A (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ile ilişkilidir. VEGF-A varlığında Ang-2 damar destabilizasyonunu sağlar ve vasküler filizlenmeyi destekler. VEGF-A yokluğunda ise baskılayıcı bir rol oynayarak vasküler regresyonu hızlandırır (138). Yapılan çalışmalarda Ang-2'nin VEGF varlığında anjiogenezi uyardığı ancak VEGF ortamda yok ise damar regresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (99). Endotelde Ang-2 üretimini ve sekresyonunu TNF- α 'nın uyardığı düşünülmektedir. Ang-2'nin yarışmalı olarak Tie-2 reseptörüne bağlanması Ang-1'in anti-inflamatuar fonksiyonlarını engeller ve endoteli TNF- α sinyaline karşı duyarlı hale getirir. Aynı zamanda Ang-2'nin VEGF'e karşı endoteli duyarlı hale getirdiğini gösteren çalışmalar vardır (95).

KKKA ve diğer VKA hastalıklarında virüs endotel hücrelerini ya doğrudan aktive eder ya da enfekte lökositler yolu ile çözünebilir mediatörleri serbest bırakır. Endotelial hasar trombosit agregasyonunu, degranülasyonunu uyarır ve hemostatik dengenin bozulmasına katkıda bulunur, koagülasyon kaskadını harekete geçirir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ve KKKA hastalarının serum Ang-2 düzeyleri karşılaştırıldığında KKKA hastalarında serum Ang-2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Ağır hasta grubu ve hafif-orta hasta grubu karşılaştırıldığında ise ağır hastalarda serum Ang-2 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Sancakdar ve ark. (100) KKKA çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada serum Ang-2 ve Tie-2 düzeylerini sağlıklı gruba göre daha yüksek olarak bulmuşlardır, klinik seyir ve prognozla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Biz çalışmamızda Ang-2 düzeylerini KKKA hastalarında daha düşük bulduk ve çocuk hastalardan farklı sonuç bulmamızın nedeni olarak erişkin hastalarda immun cevabın çocuk hastalara göre daha şiddetli ve doku hasarlarının erişkinlerde daha fazla olmasını düşünmekteyiz. KKKA'de çocuk hastalarda immun cevap çok şiddetli olmadığından ve doku hasarı erişkin hastalar kadar olmadığından prognoz daha iyi ve mortalite daha düşüktür.

Deng Virüsü ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada Ang-2'nin vasküler hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve hastalığın prognozu için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (111,139). Yine bir hemofagositik sendrom nedeni olan Plazmodium ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada serum Ang-2 düzeyi malarya türlerinde ve ağır hastalarda daha yüksek bulunmuştur (140). Her ne bahsettiğimiz bazı çalışmalarda Ang-2 düzeyi ağır hastalarda daha yüksek tespit edilmiş olsa da, bizim çalışmamızda daha düşük bulunmasının bize göre olası nedenleri şunlardır: Birincisi virüsün bizzat enfekte monosit ve lenfositlerdeki hücrel immun cevabı baskılamasıdır. İkincisi hastalığın erken döneminde oluşacak güçlü vireminin bir immunojen olarak immun sistemi uyarması beklenirken, immun tolerans oluşturmaması ve immun sistemi felçetmesidir. Diğer bir neden olarak ise Ang-2'nin sadece endotel hücrelerinden sentezlenmesi ve ciddi hastalarda endotel hasarı

daha fazla olduğundan endotelin diğer görevleri gibi Ang-2 düzeyinde de yetersiz sentez söz konusu olduğunu düşünmekteyiz.

Ang-2'nin etkisi lökosit adezyon basamağında başlar, endoteli aktive eder ve endotel geçirgenliğini arttırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir. Ang-2 inflamatuvar yanıtı tetikler, endotel dengesini bozar ve endotelin dış etkilere duyarlı hale gelmesine neden olur. Endotel dengesinin bozulması endoteli özellikle sitokinlere karşı duyarlı hale getirir. VEGF gibi anjiogenik, TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini kolaylaştırır (86,87). Dinlenme halindeki endotelde Ang-2 mRNA yok denecek kadar azdır. Endotel hücrelerdeki Weibel-Palade granüllerinde bulunan Ang-2'nin salınımı endotel aktivasyonu sonrasında güçlü bir şekilde artar. Weibel-Palade cisimcikleri kılcal damarlardan daha büyük olan damarların endotelinde çubuk şeklinde gözlenir. Uyarı olduğunda hızlıca salınır (88). Farklı endotelyotropik sitokinler (Fibroblast GF-2, VEGF ve TNF- α) ve çevresel faktörler (hipoksi, yüksek glikoz seviyeleri ve süperoksitler) tarafından Ang-2 salınımı uyarılmaktadır (87,89). İnflamatuvar yanıt ve anjiyogenez VEGF veya TNF- α varlığında uyarılır ve Ang-2 salınımının daha da artmasına neden olur. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada anormal kan ve lenf damarları olduğunda genetik olarak Ang-2 düzeyi düşük olan farelerde inflamasyon bölgesine lökosit göçünün daha hızlı olduğu görülmüştür Ang-2 düzeyi düşük olanlarda akut akciğer hasarının daha az olduğu gösterilmiştir (86).

VEGF ve TNF- α Ang-2 sentezini uyarır. KKKA'da VEGF düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda ciddi ve fatal hastalarda VEGF düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (141-143). KKKA hastalarında yapılan bir başka çalışmada ağır hastalarda TNF- α düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur (141). Bu bulgulara Ang-2'nin düşük seyretmesine sebep olabilir. Michels ve ark. (144) Deng hastalarında yaptıkları çalışmada plazma anjiyopoietin seviyelerinin hastaneye ilk başvuru döneminde taburculuk ve kontrol grubuna göre Ang-1 seviyesinin düştüğünü Ang-2 düzeylerinin ise yükseldiğini göstermişlerdir. Vasküler sızıntı ile Ang-2 düzeylerinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ang-2 ve Ang-1 arasındaki dengesizliğinin plazma sızıntısına yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda Ang-1 seviyelerine bakılmamış olup her iki anjiyopoietinin de fonksiyonları göz önüne

alındığında KKKA'da da bu dengenin önemli rol oynadığını, daha sonraki çalışmalarda her iki parametrenin birlikte çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastalığın üstesinden gelinmesinde vireminin kontrol edilmesi önemlidir. Viremi kontrol edilemediğinde Ebola Kanamalı Ateşi, Lassa Ateşi, Rift Vadisi Ateşinde olduğu gibi KKKA'inde de ölüm kaçınılmazdır. Vireminin kontrol edilmesinde enfeksiyonun başlangıcında viral doğal immun yanıt, sonrasında virüse özgül immun yanıt önemlidir. Viral kanamalı Ateşi etkenleri arasında ortak özellik, virüslerin konaktaki antiviral yanıtı başlatacak hücrelere saldırması ve bunların fonksiyonlarını bozmak suretiyle konak immun yanıtını etkisiz hale getirmeleridir (145). Sonuç olarak virüse karşı antikor cevabının oluşumu gecikirse viremi kontrolden çıkacaktır ve hastalık mortalite ile sonuçlanacaktır. Viral immunitede rolü olan sitokinlerin yetersiz ve gecikmiş immun cevap ile birlikte düşük bulunması beklenmektedir. Anjiyopoietinlerin sentezlenmesinde önemli yeri olduğu bilinen bu sitokinlerin yetersiz kalması ile birlikte angiopoietin düzeylerinin düşük bulunması beklenebilir. Ang-2'nin düşük oluşuna ciddi hastalarda yetersiz inflamatuvar yanıtın yol açmış olabileceği kanaatindeyiz. Ang-2 sepsiste hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükselmekte ve endotelyal aktivasyon ile korelasyon göstermektedir. NO ya bağlı mikrovasküler reaktivasyon ile ters korelasyon göstermektedir (107). Tütüncü ve ark. (146) KKKA hastalarında serum NO düzeylerine bakmışlar ve hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Ang-2'nin NO'ya bağlı mikrovasküler reaktivasyon ile ters korelasyon gösterdiği göz önünde bulundurulursa KKKA'da Ang-2 düzeyi düşük bulunması beklenebilir. Preeklampsili gebelerde yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımıza paralel sonuçlar bulunmuş, plazma Ang-1 seviyelerinin yükseldiği, Ang-2 seviyelerinin ise düştüğü tespit edilmiştir (108).

Ayrıca trombositopenin de Ang-1 ve Ang-2 arasındaki dengesizliği şiddetlendirdiği düşünülmektedir (137). Çalışmamızda nonspesifik laboratuvar değerleri ile serum Ang-2 düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda trombosit düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve düşük dereceli, ALT, AST, CK, LDH ve aPTT ile anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli ilişki tespit ettik. Sonuçta bulgularımız Ang-2'nin KKKA'da klinik seyir ve prognozla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tie-2 ve Ang sistemi VKA patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Ang-1, Tie-2 reseptörüne bağlandığında Tie-2'yi aktive eder ve damar stabilizasyonu sağlanmasında rol oynar. Tie-2 dolaşımdaki lökositlerin endotele adezyonunu engelleyerek, endotelin dinamik bariyer fonksiyonunu üstlenir ve endotelin sessiz bir şekilde kalmasını sağlar. Ang-2 ise antagonisttir ve Tie-2 reseptörüne bağlandığında Tie-2'yi inaktive eder, vasküler dengenin bozulmasına neden olur (147). KKKA hastalarında yapılan bir çalışmada, Tie-2 ve Ang sistemindeki dengesizliğin klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterildi (100). Deneysel bir çalışmada Deng virüsü ile enfekte Ang-1 düzeyi yüksek olan farelerin organ hasarının daha az olduğu, enfekte farelerde Tie-2 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterildi, Tie-2 ve Ang sinyal sisteminin organ spesifik vasküler hasarlanma ile ilişkili olduğu raporlandı (148). Biz de çalışmamızda KKKA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun serum Tie-2 düzeylerini karşılaştırdığımızda, KKKA hastalarında serum Tie-2 düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik. Ağır hasta grubu ve hafif-orta hasta grubu karşılaştırıldığında ise ağır hastalarda serum Tie-2 düzeyi hafif-orta hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. İnflamasyonun düzenlenmesinde Ang-2, Tie-2 antagonistik rol oynamaktadır. O halde Tie-2 yüksek ise Ang-2 düşük olması beklenebilir. Aynı zamanda Tie-2 endotelin bozulmaması için vücudun verdiği savaşın gücünü de göstermektedir. Ang-2 düzeyinin ciddi hastalarda düşük olması bulgularımızı desteklemektedir.

Parikh ve arkadaşları sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada serum Ang-2 düzeylerini yükselmiş olarak bulmuşlar, Tie-2 sinyalindeki akut bozulma ile birlikte endotel bariyer fonksiyonunun zayıfladığını göstermişlerdir (147). Zanneveld ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sepsisli yeni doğan hastalarında serum Ang-1 düzeylerini düşük, Tie-2 düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçlarını anjiyopoietin ekspresyonundaki dengesizlik ile birlikte Tie-2 reseptörü tuzak reseptör gibi davranabilmesi ve Tie-2'ye yüksek afiniteye sahip Ang-1'i bağlayıp dolaşımdaki seviyelerini düşürmesi ile açıklamışlardır (149).

Çalışmamızda Tie-2 düzeyi ile platelet sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü ve düşük dereceli ilişki gösterildi. Dolaşımdaki plateletlerin sayı ve aktivasyon durumu Ang-1 düzeyini etkilemekte, Ang ve Tie-2 dengesinin

bozulmasına neden olmaktadır (137). Bu da çalışmamızdaki platelet sayısı ve Tie-2 arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Yaptığımız çalışmada KKKA'da serum ET-1 ve Tie-2 düzeylerinin artmış olması, ağır seyirli hastalarda ve ölen hastalarda ET-1 ve Tie-2 düzeylerinin daha yüksek, Ang-2'nin ise hastalarda daha düşük seyretmesi, ET-1, Tie-2 ve Ang-2'nin KKKA patogenezinde önemli rol oynadıklarını ortaya koymaktadır. Dahası klinik seyir ve mortalite hakkında yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda genelleme yapmak için, viral yükün ve diğer anjiyopoitik sistem elemanlarının birlikte değerlendirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya KKKA tanısı almış 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrol birey alındı.
2. Halsizlik, iştahsızlık, ateş, myalji ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardı.
3. Hastaların tamamında trombositopeni mevcuttu. Hastalarımızın hemen hepsinde transaminaz seviyeleri yüksek idi.
4. Ortalama serum ET-1 düzeyi hasta grubunda $36,62 \pm 27,99$ pg/ml iken sağlıklı kontrol grubunda $3,70 \pm 4,71$ pg/ml idi ($p=0.001$).
5. Ortalama serum Ang-2 düzeyi hasta grubunda $2511,18 \pm 1018,641$ pg/ml iken sağlıklı kontrol grubunda $3570,76 \pm 209,529$ pg/ml idi ($p=0.001$).
6. Ortalama serum Tie-2 düzeyi hasta grubunda $7,35 \pm 7,75$ ng/ml iken sağlıklı kontrol grubunda $0,67 \pm 1,26$ ng/ml idi ($p=0.001$).
7. Ortalama serum ET-1 düzeyi hafif-orta hasta grubunda $27,97 \pm 16,21$ pg/ml iken ağır hasta grubunda $43,47 \pm 28,26$ pg/ml idi ($p=0.03$).
8. Ortalama serum Ang-2 düzeyi hafif-orta hasta grubunda $2836,06 \pm 776,76$ pg/ml iken ağır hasta grubunda $2173,51 \pm 1057,25$ pg/ml idi ($p=0.01$).
9. Ortalama serum Tie-2 düzeyi hafif-orta hasta grubunda $4,54 \pm 4,55$ ng/ml iken ağır hasta grubunda $13,86 \pm 1,26$ ng/ml idi ($p=0.001$).
10. Ortalama serum ET-1 düzeyi ağır hasta grubunda $43,47 \pm 28,26$ pg/ml iken sağlıklı kontrol grubunda $3,70 \pm 4,71$ pg/ml idi ($p=0.001$).
11. Ortalama serum Ang-2 düzeyi ağır hasta grubunda $2173,51 \pm 1057,25$ pg/ml iken sağlıklı kontrol grubunda $3570,76 \pm 209,52$ pg/ml idi ($p=0.001$).
12. Ortalama serum Tie-2 düzeyi ağır hasta grubunda $13,86 \pm 1,26$ ng/ml iken sağlıklı kontrol grubunda $0,67 \pm 1,26$ ng/ml idi ($p=0.001$).
13. KKKA hastalarının eş zamanlı çalışılan laboratuvar değerlerinde Ang-2'nin Plt ile pozitif yönlü düşük dereceli korelasyon ($r=0.481$, $p=0.001$) var iken, ALT ile negatif yönlü düşük dereceli ($r=-0.393$, $p=0.002$), CPK ile negatif yönlü düşük dereceli ($r=-0.279$, $p=0.031$), LDH ile negatif yönlü düşük dereceli ($r=-0.459$, $p=0.001$) ve PTT ile negatif yönlü düşük dereceli ($r=-0.368$, $p=0.004$) korelasyon gösterildi.

14. KKKK hastalarının Ang-2 ve ET-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve düşük dereceli ($r=-0.436$, $p=0.001$), Tie-2 ve ET-1 arasında pozitif yönlü ve düşük dereceli ($r=0.486$, $p=0.001$) bir ilişki gösterildi.
15. KKKK hastalarının Tie-2 düzeyleri ile PLT arasında negatif yönlü düşük dereceli ($r=-0.281$, $p=0.029$), LDH ile düşük dereceli pozitif yönlü ($r=0.216$, $p=0.038$) ilişki gösterildi.
16. Ortalama serum ET-1 düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre belirgin olarak yüksekti.
17. Ortalama serum Ang-2 düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha düşüktü.
18. Ortalama serum Tie-2 düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksekti.
19. Ortalama serum ET-1 düzeyi kanama olan hastalarda daha yüksekti ancak istatistik olarak anlamlı değildi.
20. Ortalama serum Ang-2 düzeyi kanama olan hastalar ve kanama olmayan hastalarda benzerdi.
21. Ortalama serum Tie-2 düzeyi kanama olan hastalarda $10,38 \pm 9,27$ ng/ml iken kanama olmayan hastalarda $3,53 \pm 5,39$ ng/ml idi ($p=0.002$).
22. Akciğer bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında ortalama serum ET-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmedi.

KAYNAKLAR

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(4):203-14.
2. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Raporları. İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü. 2017(1):7.
3. Ozkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2007;7(1):85-90.
4. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013;100(1):159-89.
5. Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. *Klimik Derg.* 2004;17:151-5.
6. Le Guenno B. Emerging viruses. *Sci Am.* 1995;273:56-64.
7. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yılmaz N, Parlak M, 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.
8. Ozkurt Z, Kadanalı A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Türkiye Tıp Dergisi.* 2004;11(3):145-56.
9. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Ankem Dergisi.* 2009;s:234-40.
10. Gozalan A, Esen B, Fitzner J, Sua Tapar F, Peker Ozkan A, Georges-Courbot M-C, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand Infect Dis.* 2007;39(4):332-6.
11. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara 2007; 509-20.
12. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *Int J Infect Dis.* 2009;13(3):380-6.
13. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus, Fact sheet N°208 2013. www.who.int. 2008.
14. Parlak E, Ertürk A, Koşan Z, Parlak M, Özkurt Z. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Microbiol Infect Dis.* 2015;5(01).

15. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res.* 2016;126:21-34.
16. Leblebicioglu H, Eroglu C, Erciyas-Yavuz K, Hokelek M, Acici M, Yilmaz H. Role of migratory birds in spreading Crimean-Congo hemorrhagic fever, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(8):1331.
17. Secmeer G, Çelik İH. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *J Pediatr Inf.* 2010;4(4):152-60.
18. Chinikar S, Ghiasi SM, Hewson R, Moradi M, Haeri A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries. *J Clin Virol.* 2010;47(2):110-4.
19. Engin A. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Etken ve Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics.* 2014;7(2):9-13.
20. Özdamar A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü. II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 2008:49-53.
21. Bakır M. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *Ankem Dergisi.* 2004;18:90-3.
22. Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Raporları. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2013.www.thsk.gov.tr
23. Bodur H, Akıncı E, Öngürü P, Carhan A, Uyar Y, Tanrıci A, et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in saliva and urine. *Int J Infect Dis.* 2010;14(3):e247-e9.
24. Ser Ö, Çetin H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin güncel durumu. *TAF Prev Med Bull.* 2016;15(1):59.
25. Dedkov VG, Shchelkanov MY, Bushkueva BT, Rudenko TA, Kurdyukova OV, Galkina IV, et al. A neonatal death associated with Crimean-Congo hemorrhagic fever (Republic of Kalmykia, Russia, June 2016). *Antiviral Res.* 2017;146:146.
26. Pshenichnaya NY, Leblebicioglu H, Bozkurt I, Sannikova IV, Abuova GN, Zhuravlev AS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey. *Int J Infect Dis.* 2017;58:58-64.

27. Erbay A, Aydin Çevik M, Önguru P, Gözel G, Akinci E, Kubar A, et al. Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):186-8.
28. Pshenichnaya NY, Sydenko IS, Klinovaya EP, Romanova EB, Zhuravlev AS. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2016;45:109-11.
29. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(2):137-8.
30. Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, Bodur H, Bulut C, Duygu F, et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002–2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(4):387. e1-. e4.
31. 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.
32. Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, Grandits G, Badio M, Ballou R, et al. Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent Ebola in Liberia. *New England J Med.* 2017;377(15):1438-47.
33. Dolzhikova I, Tokarskaya E, Dzharullaeva A, Tukhvatulin A, Shcheblyakov D, Voronina O, et al. Virus-Vectored Ebola Vaccines. *Acta Naturae.* 2017;9(3):4.
34. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2016;53:23-4.
35. Whitehouse CA. Crimean–Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004;64(3):145-60.
36. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA. (Eds). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: The Netherlands, Springer,; 2007.* p. 221-31.
37. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat. Med.* 2004;10:S110-S21.
38. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* 2008;83(1):73-6.

39. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)-6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis.* 2006;193(7):941-4.
40. Appannanavar SB, Mishra B. An update on Crimean Congo hemorrhagic fever. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(3):285.
41. Swanepoel R, Gill D, Shepherd A, Leman P, Mynhardt J, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989;11(Supplement 4):S794-S800.
42. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2016;132:233-43.
43. Burt F, Leman P, Abbott J, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect.* 1994;113(03):551-62.
44. Schwarz TF, Nsanze H, Longson M, Nitschko H, Gilch S, Shurie H, 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(2):190-6.
45. Ozkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007;7(1):85-90.
46. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu* Ankara. 2006:83-6.
47. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):125-31.
48. Ergonul O. Viral Kanamalı Ateşler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri* 2017:1145-61.
49. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldı N, Guner R, Koksall I, Kurt H, Senturk GC. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(9):805-11.

50. Ergonul O. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol.* 2012;2(2):215-20.
51. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol.* 2010;47(1):65-8.
52. Ertem G, Sönmezer MÇ, Temocin F, Hatipoğlu ÇA, Tülek N, Oral B. The efficacy of oral ribavirin on clinical and laboratory parameters in Crimean-Congo hemorrhagic fever: an observational study from Turkey. *Turkish J Med Sci.* 2016;46(5):1407-14.
53. Duygu F, Kaya T, Baysan P. Re-evaluation of 400 Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in an endemic area: is ribavirin treatment suitable Vector-Borne and Zoonotic Dis. 2012;12(9):812-6.
54. Tatar A, Ozkurt Z, Kiki I. Genotoxic effect of ribavirin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58(5):313.
55. Leblebicioglu H, Sunbul M, Barut S, Buyuktuna SA, Ozkurt Z, Yapar D, et al. Multi-center prospective evaluation of discharge criteria for hospitalized patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res.* 2016;133:9-13.
56. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Bilimsel Değerlendirme Raporu. Türk Tabipler Birliği. 2010.
57. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(3):477.
58. Guner R, Hasanoglu I, Tasyaran MA, Yapar D, Keske S, Guven T, et al. Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? *Vector-Borne and Zoonotic Dis.* 2014;14(8):601-5.
59. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.* 2005;54(4):385-9.

60. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1270-4.
61. Bakır M, Gözel M, Köksal I, Aşık Z, Günel Ö, Yılmaz H, et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(2):325-30.
62. World Health Organization Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. 2014.
63. Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1985;248(5):C550-C6.
64. Kayaalp SO. Otakoidler. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi. 2012:130-5.
65. De Oliveira MdGaM. New Therapeutic Targets for the Control of Inflammatory Arthritis: A Pivotal Role for Endothelins. *Innovative Rheumatology*: InTech; 2013.
66. Ehrenreich H, Burd P, Rottem M, Hültner L, Hylton J, Garfield M, et al. Endothelins belong to the assortment of mast cell-derived and mast cell-bound cytokines. *New Biol*. 1992;4(2):147-56.
67. Suzuki T, Kumazaki T, Mitsui Y. Endothelin-1 is produced and secreted by neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;191(3):823-30.
68. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*. 1990;348(6303):730.
69. Bouallegue A, Bou Daou G, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(1):45-52.
70. Duan J, Xu H, Dai S, Wang X, Wu Y, Zhang Y, et al. Phytoestrogen α -zearalanol inhibits homocysteine-induced endothelin-1 expression and

- oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):549-55.
71. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2015;63(1):41-52.
 72. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy This article is one of a selection of papers published in the special issue (part 2 of 2) on *Forefronts in Endothelin*. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86(8):485-98.
 73. Beghetti M, Black SM, Fineman JR. Endothelin-1 in congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2005;57:16R-20R.
 74. Weitzberg E, Lundberg J, Rudehill A. Elevated plasma levels of endothelin in patients with sepsis syndrome. *Circ Shock*. 1991;33(4):222-7.
 75. Richard V. Endothelin: From discovery to pharmacotherapeutic innovations. *Presse Med (Paris, France)*. 2013;43(7-8):742-55.
 76. Dong F, Zhang X, Wold LE, Ren Q, Zhang Z, Ren J. Endothelin-1 enhances oxidative stress, cell proliferation and reduces apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: role of ETB receptor, NADPH oxidase and caveolin-1. *Br J Pharmacol*. 2005;145(3):323-33.
 77. Deveci K, Oflaz MB, Sancakdar E, Uysal EB, Guven AS, Kaya A, et al. Evaluation of the serum levels of soluble IL-2 receptor and endothelin-1 in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *APMIS*. 2014;122(7):643-7.
 78. Stephenson K, Gandhi CR, Olson MS. Biological actions of endothelin. *Vitamins & Hormones*. 1994;48:157-98.
 79. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol*. 2000;407(1):1-15.
 80. Güden DS, Temiz M, Tunçtan B, Şahan Fırat S. Sepsis ve septik şok patojenezinde endotelin-1'in rolü ve tedavide yeni yaklaşımlar. *Journal of Marmara University Institute Health Sciencens*. 2015;5(3):178-190
 81. Michida T, Kawano S, Masuda E, Kobayashi I, Nishimura Y, Tsujii M, et al. Role of endothelin 1 in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in rats. *Gastroenterology*. 1994;106(4):988-93.

82. Yeager ME, Belchenko DD, Nguyen CM, Colvin KL, Ivy DD, Stenmark K. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(1):14-22.
83. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev.* 1999;13(9):1055-66.
84. Pizurki L, Zhou Z, Glynos K, Roussos C, Papapetropoulos A. Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production. *Br J Pharmacol.* 2003;139(2):329-36.
85. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med.* 2000;6(4):460-3.
86. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med.* 2006;12(2):235-9.
87. Mandriota SJ, Pepper MS. Regulation of angiopoietin-2 mRNA levels in bovine microvascular endothelial cells by cytokines and hypoxia. *Circ Res.* 1998;83(8):852-9.
88. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol.* 2006;27(12):552-8.
89. Oh H, Takagi H, Suzuma K, Otani A, Matsumura M, Honda Y. Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiopoietin-2 in bovine microvascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 1999;274(22):15732-9.
90. Ahmad SA, Liu W, Jung YD, Fan F, Wilson M, Reinmuth N, et al. The effects of angiopoietin-1 and-2 on tumor growth and angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res.* 2001;61(4):1255-9.
91. Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in airway remodeling. *Curr Mol Med.* 2006;6(8):831-41.

92. Fan F, Stoeltzing O, Liu W, McCarty MF, Jung YD, Reinmuth N, et al. Interleukin-1 β regulates angiopoietin-1 expression in human endothelial cells. *Cancer Res.* 2004;64(9):3186-90.
93. Liu XH, Kirschenbaum A, Lu M, Yao S, Dosoretz A, Holland JF, et al. Prostaglandin E2 induces hypoxia-inducible factor-1 α stabilization and nuclear localization in a human prostate cancer cell line. *J Biol Chem.* 2002;277(51):50081-6.
94. Yamakawa M, Liu LX, Belanger AJ, Date T, Kuriyama T, Goldberg MA, et al. Expression of angiopoietins in renal epithelial and clear cell carcinoma cells: regulation by hypoxia and participation in angiogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(4):F649-F57.
95. Visconti RP, Richardson CD, Sato TN. Orchestration of angiogenesis and arteriovenous contribution by angiopoietins and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(12):8219-24.
96. Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med.* 2004;10(10):1095-103.
97. Wang H, Keiser JA. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1998;83(8):832-40.
98. Pfaff D, Fiedler U, Augustin HG. Emerging roles of the Angiopoietin-Tie and the ephrin-Eph systems as regulators of cell trafficking. *J leukoc Biol.* 2006;80(4):719-26.
99. Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science.* 1997;277(5322):48-50.
100. Sancakdar E, Guven AS, Uysal EB, Deveci K, Gültürk E. Important of Angiopoietic System in Evaluation of Endothelial Damage in Children with Crimean–Congo Hemorrhagic Fever. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):e200-e5.
101. Le Noble FA, Stassen FR, Hacking WJ, Boudier HAS. Angiogenesis and hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(11):1563-72.

102. Hughes DP, Marron MB, Brindle NP. The antiinflammatory endothelial tyrosine kinase Tie2 interacts with a novel nuclear factor- κ B inhibitor ABIN-2. *Circ Res*. 2003;92(6):630-6.
103. Tadros A, Hughes DP, Dunmore BJ, Brindle NP. ABIN-2 protects endothelial cells from death and has a role in the antiapoptotic effect of angiopoietin-1. *Blood*. 2003;102(13):4407-9.
104. Van Meurs M, Kumpers P, Ligtenberg JJ, Meertens JH, Molema G, Zijlstra JG. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness a future target. *Crit Care*. 2009;13(2):207.
105. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for tie-2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997;277(5322):55-60.
106. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood*. 2004;103(11):4150-6.
107. Davis JS, Yeo TW, Piera KA, Woodberry T, Celermajer DS, Stephens DP, et al. Angiopoietin-2 is increased in sepsis and inversely associated with nitric oxide-dependent microvascular reactivity. *Crit Care*. 2010;14(3):R89.
108. Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost*. 2005;94(5):1071-6.
109. Zwingenberger K, Harms G, Feldmeier H, Müller O, Steiner A, Bienzle U. Liver involvement in human schistosomiasis mansoni. Regression of immunological and biochemical disease markers after specific treatment. *Acta Trop*. 1988;45(3):263-75.
110. Khan J, Rehman S, Fisher-Hoch S, Mirza S, Khurshid M, McCormick J. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*. 1995;346(8973):472-5.
111. Premaratne M, Perera S, Malavige G, Jayasinghe S. Mathematical Modelling of Immune Parameters in the Evolution of Severe Dengue. *Comput Math Methods Med*. 2017;2017.

112. Kadanalı A, Erol S, Özkurt Z, Özden K. Epidemiological risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. *Turkish J Med Sci.* 2009;39(6):829-32.
113. Akın L. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi. *Hacettepe Tıp Derg.* 2008;39:134-43.
114. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis.* 2003;36(12):1613-8.
115. Shepherd A, Swanepoel R, Leman P, Shepherd S. Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol.* 1986;24(4):654-6.
116. Erol S, Özkurt Z, Özden K, Parlak M, Erol MK. Transient bradycardia in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turkish J Med Sci.* 2012;42(5):753-6.
117. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh W-J, Smith JF. 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.
118. Rodrigues R, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Peyrefitte CN. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One.* 2012;7(1):e29712.
119. Elaldı N. Vektör Kenelerin Ekolojisi. II Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, : Ankara. 16 Kasım 2008:59-67.
120. Ardalan MR, Shane Tubbs R, Chinikar S, Shoja MM. Crimean–Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2304-7.
121. Dilber E, Cakir M, Acar E, 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.
122. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011(1):178-83.

123. Simpson D, Knight E, Courtois G, Williams M, Weinbren M, Kibukamusoke J. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part 1. Human isolations-clinical notes. *East African Med J.* 1967;44(2):87-92.
124. Hasanoglu I, Guner R, Carhan A, Tufan ZK, Yagci-Caglayik D, Guven T, et al. Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load. *J Clin Virol.* 2016;75:42-6.
125. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008;12(4):374-9.
126. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avšič-Županc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1086-93.
127. Bodur H, Akıncı E, Öngürü P, Uyar Y, Baştürk B, Gözel MG, et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2010;14(8):e704-e7.
128. Connolly-Andersen A-M, Moll G, Andersson C, Åkerström S, Karlberg H, Douagi I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. *J Virol.* 2011;85(15):7766-74.
129. Chiappori AA, Haura E, Rodriguez FA, Boulware D, Kapoor R, Neuger AM, et al. Phase I/II study of atrasentan, an endothelin A receptor antagonist, in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(5):1464-9.
130. Senol SP, Temiz M, Guden DS, Cecen P, Sari AN, Sahan-Firat S, et al. Contribution of PPAR $\alpha/\beta/\gamma$, AP-1, importin- $\alpha 3$, and RXR α to the protective effect of 5, 14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, against hypotension, tachycardia, and inflammation in a rat model of septic shock. *Inflamm Res.* 2016;65(5):367-87.
131. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(6):601.
132. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clin Lab Sci.* 2000;13(4):239.

133. Arslan M, Yilmaz G, Mentese A, Yilmaz H, Karahan SC, Koksall I. Importance of Endothelial Dysfunction Biomarkers in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Med Virol*. 2017.
134. Gupta M, MacNeil A, Reed ZD, Rollin PE, Spiropoulou CF. Serology and cytokine profiles in patients infected with the newly discovered Bundibugyo ebolavirus. *Virology*. 2012;423(2):119-24.
135. Hutchinson KL, Rollin PE. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis*. 2007;196:S357-S63.
136. Lenoir O, Milon M, Virsolvy A, Hénique C, Schmitt A, Massé J-M, et al. Direct action of endothelin-1 on podocytes promotes diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1050-62.
137. Gomes LT, Alves-Junior ER, Rodrigues-Jesus C, Nery AF, Gasquez-Martin TO, Fontes CJ. Angiopoietin-2 and angiopoietin-2/angiopoietin-1 ratio as indicators of potential severity of Plasmodium vivax malaria in patients with thrombocytopenia. *PLoS One*. 2014;9(10):e109246.
138. Holash J, Maisonpierre P, Compton D, Boland P, Alexander C, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*. 1999;284(5422):1994-8.
139. Van De Weg CA, Pannuti CS, Van Den Ham H-J, de Araújo ES, Boas LS, Felix AC, et al. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGF receptor 2 are surrogate markers for plasma leakage in patients with acute dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2014;60(4):328-35.
140. Barber BE, Grigg MJ, William T, Piera KA, Boyle MJ, Yeo TW, et al. Effects of Aging on Parasite Biomass, Inflammation, Endothelial Activation, Microvascular Dysfunction and Disease Severity in Plasmodium knowlesi and Plasmodium falciparum Malaria. *J Infect Dis*. 2017;215(12):1908-17.
141. Güler AK. Kırım-kongo kanamalı ateş hastalarında serum TNF-alfa ve IL-6 seviyelerinin klinik seyirle ilişkisi ve prognozadaki rolü. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. 2012.
142. Ozturk B, Kuscu F, Tutuncu E, Sencan I, Gurbuz Y, Tuzun H. Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and

- VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol*. 2010;47(2):115-9.
143. Ozkurt Z. Vascular endothelial growth factor levels in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever. ESCMID, Milan, Italy, poster no:2555. 2011.
 144. Michels M, Van Der Ven AJ, Djamiatun K, Fijnheer R, de Groot PG, Griffioen AW, et al. Imbalance of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in severe dengue and relationship with thrombocytopenia, endothelial activation, and vascular stability. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(5):943-6.
 145. Kaya A, Engin A, Güven AS, İçağasioğlu FD, Cevit Ö, Elaldı N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *Int J Infect Dis*. 2011;15(7):e449-e52.
 146. Tütüncü EE, Gurbuz Y, Ozturk B, Kuscu F, Sencan I. Serum nitric oxide levels in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(5):385-8.
 147. Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(5):432-8.
 148. Phanthanawiboon S, Limkittikul K, Sakai Y, Takakura N, Saijo M, Kurosu T. Acute systemic infection with dengue virus leads to vascular leakage and death through tumor necrosis factor- α and Tie2/angiopoietin signaling in mice lacking type I and II interferon receptors. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148564.
 149. Zonneveld R, Jongman R, Juliana A, Zijlmans W, Plötz F, Molema G, et al. Low Serum Angiopoietin-1, High Serum Angiopoietin-2, and High Ang-2/Ang-1 Protein Ratio are Associated with Early Onset Sepsis in Surinamese Newborns. *Shock (Augusta, Ga)*. 2017;48(6)

EKLER

EK-1. KKKA HASTA TAKİP FORMU

HASTA BİLGİLERİ									
ADI		YAŞ		KENE TEMASI	VAR ☐ YOK ☐	ADRES BİLGİLERİ			
SOYADI		MESLEK		KULUÇKA SÜRESİ					
DOSYA NO		YATIŞ TARİHİ		KAN ALMA GÜNÜ					
SEMPTOMLAR									
ATEŞ	VAR ☐ YOK ☐	İŞTAHSIZLIK	VAR ☐ YOK ☐	İSHAL	VAR ☐ YOK ☐	ŞUUR DEĞİŞİKLİĞİ	VAR ☐ YOK ☐		
HALSİZLİK	VAR ☐ YOK ☐	BULANTI	VAR ☐ YOK ☐	DÖKÜNTÜ	VAR ☐ YOK ☐	ÖKSÜRÜK	VAR ☐ YOK ☐		
BAŞ AĞRISI	VAR ☐ YOK ☐	KUSMA	VAR ☐ YOK ☐	KANAMA	VAR ☐ YOK ☐	KARIN AĞRISI	VAR ☐ YOK ☐		
KLİNİK BULGULAR									
FASİYAL HİPEREMİ	VAR ☐ YOK ☐	LAP	VAR ☐ YOK ☐	AC MUYENE BULGULARI					
KONJUNKTİVAL HİPEREMİ	VAR ☐ YOK ☐	HMG	VAR ☐ YOK ☐	RADYOLOJİK BULGU					
DÖKÜNTÜ	VAR ☐ YOK ☐	SMG	VAR ☐ YOK ☐	DİĞER BULGULAR					
OROFARENKS MUAYENE BULGULARI									
LABORATUAR BULGULARI									
PLT		ALT		LDH		PT		INR	
WBC		AST		CK		PTT		NO DÜZEYİ	
TEDAVİ									
TROMBOSİT	EVET ☐ HAYIR ☐	TAM KAN	EVET ☐ HAYIR ☐	PALMAFEREZ	EVET ☐ HAYIR ☐				
TDP	EVET ☐ HAYIR ☐	ERİTROSİT	EVET ☐ HAYIR ☐	İMMUN SERUM	EVET ☐ HAYIR ☐				
		RİBAVİRİN	EVET ☐ HAYIR ☐	DİĞER					
SONUÇ	ŞİFA		EKSİTUS						

EK-2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Çalışmanın Adı: Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde serum Endotelin-1, Anjiyopoietin-2 ve Tie-2 düzeylerinin klinik seyir ve prognozla ilişkisi

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, trombositreplasmanlarına bu tetkiklerin sonuçlarına göre karar verilmektedir. Çalışma kanı için hastanın damarına ayrı bir girişim yapılmayacak, sadece bir kez zaten kan alınırken yaklaşık 5 cc kan çalışma için ayrılacaktır. Çalışmalar hastanemiz laboratuvarlarında yapılacaktır.

Gönüllünün araştırmaya katılacağı süre: Kan alma süresi 1-2 dakika

Karşılaşılabilecek güçlükler: Kan alma sırasında acıma ve ilgili bölgede morarma görülebilir. Ancak zaten çalışma için ayrıca damara girişim yapılmayacak. Zaten tanı ve tedavi prosedürü için kan alınırken bir miktar da çalışma için alınacak.

Kişi veya kişiler için araştırmadan 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 yakınının 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: