

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA ENDOTEL  
DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**THE EVALUTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CRIMEAN  
CONGO HEMORRHAGIC FEVER PATIENTS**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mustafa ARSLAN**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Gürdal Yılmaz**

**TRABZON – 2013**

## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaştığı ve eğitimimize sonsuz destek verdiği için anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İftihar Köksal hocama, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gürdal Yılmaz'a, klinik pratikte her zaman yanımızda bulunan, tecrübelerini bizimle paylaşan ve sosyal anlamda da renkli kişiliği ile hayatımıza renk katan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya tezimin yazım aşamasında bana verdiği teknik destekten dolayı Dr. Barış Ertunç'a, tezin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ahmet Mentese'ye, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama ve hayat arkadaşım Serap Arslan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Arslan

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR .....	VI
TABLolar LİSTESİ .....	IX
GRAFİKLER LİSTESİ .....	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIII
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığının Türkiye’de Vaka ve Ölümünün Yıllara Göre ağılımı .....	6
2.1.4. KKKA Virüsünün Yapısı, Özellikleri ve Patojenitesi .....	8
2.1.5 Bulaşma.....	9
2.1.6 Patogenez ve Patoloji.....	10
2.1.7 Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri.....	14
2.1.8 Teşhis .....	16
2.1.9. Ayırıcı Tanı .....	18
2.1.10 Laboratuvar Bulguları .....	19
2.1.11 Tedavi.....	20
2.1.11.1. Destek Tedavisi.....	20
2.1.11.2 Antiviral Tedavi .....	21
2.1.11.3 İnterferon.....	22

2.1.11.4	Kan Ürünleri ve DIC Tedavisi .....	22
2.1.11.5	Konvelesan Plazma Tedavisi .....	23
2.1.11.6.	Koagülasyon Modülatörleri .....	23
2.1.11.7.	İmmünomodülatörler .....	23
2.1.12	Korunma ve Kontrol .....	23
2.1.13	KKKA Virüsü ve Biyoterörizm .....	24
2.2.	Endotel Fonksiyonu ve Endotel Disfonksiyonu.....	25
2.2.1	Endotel Fizyolojisi .....	25
2.2.2	Endotelial Hücre Aktivasyonu ve İnflamasyon .....	28
2.2.3	Endotelial Disfonksiyon.....	28
2.2.3.1.	Asimetrik Dimetil Arjinin .....	30
2.2.3.2.	Trombomodülin .....	32
2.2.3.3.	Endotelin-1 .....	34
2.2.3.4.	Von Willebrand Faktör .....	35
2.2.3.5.	İnterselüler Adezyon Molekülü-1 .....	36
<b>3.</b>	<b>MATERYAL VE MATOD .....</b>	<b>38</b>
3.1.	Çalışmanın Şekli .....	38
3.2.	Hasta Seçimi .....	38
3.3.	Sağlıklı Kontrol Gurubu Seçilmesi .....	41
3.4.	Tanıya Yönelik Test Çalışmaları .....	41
3.4.1.	Hasta Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması .....	41
3.5.	Hematolojik, Biyokimyasal ve Diğer Testler .....	42
3.6.	Serum ADMA Seviyelerinin Ölçülmesi .....	42
3.7.	Serum Trombomodulin Seviyelerinin Ölçülmesi .....	43
3.8.	Serum Endotelin-1 Seviyelerinin Ölçülmesi.....	44
3.9.	Serum Sıcam- 1 Seviyelerinin Ölçülmesi .....	45

3.10.	Von Willebrand Faktör Seviyelerinin Ölçülmesi .....	46
3.11.	İstatistiksel Analiz .....	47
4.	<b>BULGULAR</b> .....	<b>48</b>
5.	<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>77</b>
6.	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>92</b>
7.	<b>ÖZET</b> .....	<b>94</b>
8.	<b>SUMMARY</b> .....	<b>96</b>
9.	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>98</b>

## KISALTMALAR

<b>ADMA</b> .....	Asimetrik dimetil arjinin
<b>ADP</b> .....	Adenosin difosfat
<b>ALT</b> .....	Alanin aminotransferaz
<b>AMP</b> .....	Adenosin monofosfat
<b>aPTT</b> .....	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>AST</b> .....	Aspartat aminotransferaz
<b>ATP</b> .....	Adenosin trifosfat
<b>AUC</b> .....	Eğri altında kalan alan
<b>BUN</b> .....	Blood urea nitrogen
<b>CCHFV</b> .....	Crimean-Congo hemorrhagic fever virus
<b>CPK</b> .....	Kreatin fosfokinaz
<b>CRP</b> .....	C-reaktif protein
<b>DDAH</b> .....	Dimetil-arginin Dimetilaminohidrolaz
<b>DIC</b> .....	Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>DNA</b> .....	Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b> .....	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EDHF</b> .....	Endotel kaynaklı hiperpolarize faktör
<b>ELISA</b> .....	Enzyme linked immunoabsorbent assay
<b>ESH</b> .....	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ET-1</b> .....	Endotelin-1
<b>ETA</b> .....	Endotelin A
<b>ETB</b> .....	Endotelin B
<b>FDA</b> .....	Food and Drug Administration

<b>GGT</b> .....	Gama glutamiltransferaz
<b>HIV</b> .....	Human immündeficiency virüsü
<b>ICAM-1</b> .....	Hücrelerarası adezyon molekülü-1
<b>IgG</b> .....	İmmünglobülin G
<b>IgM</b> .....	İmmünglobülin M
<b>IL-1</b> .....	İnterlökin-1
<b>IL-6</b> .....	İnterlökin-6
<b>INR</b> .....	International Normalized Ratio
<b>İFA</b> .....	İndirekt florasan antikor
<b>KKKA</b> .....	Kırım-Kongo kanamalı ateşi
<b>LDH</b> .....	Laktat dehidrogenaz
<b>LFA1</b> .....	Lymphocyte function-associated molecule
<b>MCP-1</b> .....	Monosit kemeotaktan protein-1
<b>ml</b> .....	Mililitre
<b>nm</b> .....	Nanometre
<b>NO</b> .....	Nitrik oksit
<b>NOS</b> .....	nitrik oksit sentaz
<b>NPD</b> .....	Negatif prediktif değer
<b>oxLDL</b> .....	Okside low density lipoprotein
<b>PAF</b> .....	Platelet aktive edici faktör
<b>PGI2</b> .....	Prostasiklin
<b>PPD</b> .....	Pozitif prediktif değer
<b>PT</b> .....	Protrombin zamanı
<b>RNA</b> .....	Ribonükleik asit
<b>ROC</b> .....	Receiver Operating Characteristic

<b>RT-PCR</b> .....	Revars transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
<b>SDMA</b> .....	Simetrik Dimetilarginin
<b>SLE</b> .....	Sistemik lups eritematozus
<b>TAFİ</b> .....	Trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü
<b>TDP</b> .....	Taze donmuş plazma
<b>TFPI</b> .....	Doku faktör yolu inhibitörü
<b>Th1</b> .....	Yardımcı T hücreleri tip-1
<b>TM</b> .....	Trombomodülin
<b>TNF</b> .....	Tümör nekrozu faktörü
<b>tPA</b> .....	Tissue plasminogen activator
<b>TTP</b> .....	Trombotik trombositopenik purpura
<b>TxA2</b> .....	Tromboksan A2
<b>u-PA</b> .....	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
<b>VCAM-1</b> .....	Vascular hücre adhesion molekülü-1
<b>VEGF</b> .....	Vascular endothelial büyüme faktörü
<b>VKA</b> .....	Viral kanamalı ateş
<b>vWf</b> .....	Von Willebrand faktör
<b>WG</b> .....	Wegener granülomatozu
<b>YDP</b> .....	Yaygın damariçi pıhtılaşması



## TABLÖLARLİSTESİ

<b>Tablo 2.1 :</b> Türkiye 2002-2012 yılları KKKA hastalığı vaka ve ölüm sayıları.....	7
<b>Tablo 2.2:</b> KKKA'da klinik tanımlama, vaka tanımı ve vakalara yaklaşım önerileri.....	17
<b>Tablo 2.3 :</b> KKKA'ya benzeyen hastalıklar .....	19
<b>Tablo4.1:</b> KKKA tanısı ile takip edilen hastalarla sağlıklı kontrol grubuna ait demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo4.2:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarına ait semptom ve bulgularının karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 4.3:</b> KKKA hastalarında inkübasyon sürelerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 4.4:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının hospitalizasyon sürelerinin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo4.5:</b> KKKA hastalarına ait başlangıç rutin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo4.6:</b> KKKA ve Sağlıklı kontrol grubunun serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması (hastaneye kabulde).....	53
<b>Tablo 4.7:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması (hastaneye kabulde) .....	53
<b>Tablo 4.8:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması (5.günde).....	54
<b>Tablo4.9:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının hastaneye kabul ve 5. günde serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 4.10:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının hastaneye kabul ve 5. günde rutin laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 4.11:</b> KKKA ve sağlıklı kontrol grubunun hastaneye başvurudaki serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin ROC analizi.....	58
<b>Tablo 4.12:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında ROC analizi sonuçları.....	62

<b>Tablo 4.13:</b> Kanama görülen KKKA hastalarında hastaneye başvuruda ve klinikte takibin 5. gününde endotel fonsiyonları arasındaki korelasyon analizi .....	73
<b>Tablo 4.14:</b> Kanama görülen KKKA hastalarında hastaneye başvuruda (1. gün) rutin laboratuvar tetkikleri ve endotel fonksiyon belirteçleri arasındaki korelasyon analizleri.....	75
<b>Tablo 4.15:</b> Kanama görülen KKKA hastalarında klinikte takibin 5. gününde edotel fonksiyon belirteçleri ile rutin laboratuvar testlerin korelasyonları .....	76

## GRAFİKLER LİSTESİ

<b>Grafik 3.1:</b> ADMA konsantrasyonu ölçümünde kullanılan standart grafik.....	43
<b>Grafik 3.2:</b> TM konsantrasyonu ölçümünde kullanılan standart grafik.....	44
<b>Grafik 3.3:</b> ET-1 konsantrasyonu ölçümünde kullanılan standart grafik.....	45
<b>Grafik 3.4:</b> ICAM-1 konsantrasyonu ölçümünde kullanılan standart grafik.....	46
<b>Grafik 3.5:</b> vWf konsantrasyonu ölçümünde kullanılan standart grafik.....	47
<b>Grafik 4.1 :</b> KKKA hastaları ve kontrol grubu arasında ADMA değerinin ROC eğrisi .....	58
<b>Grafik 4.2 :</b> KKKA hastaları ve kontrol grubu arasında ET-1 değerinin ROC eğrisi .....	59
<b>Grafik 4.3:</b> KKKA hastaları ve kontrol grubu arasında TM değerinin ROC eğrisi .....	59
<b>Grafik 4.4:</b> KKKA hastaları ve kontrol grubu arasında vWf değerinin ROC eğrisi .....	60
<b>Grafik 4.5:</b> KKKA hastaları ve kontrol grubu arasında ICAM-1 değerinin ROC eğrisi .....	60
<b>Grafik 4.6:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5. gün ADMA değerinin ROC eğrisi .....	62
<b>Grafik4.7:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5.günADMA değerlerinin Error Bar Grafiği .....	63
<b>Grafik 4.8:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında hastaneye başvuruda TM değerinin ROC eğrisi.....	63
<b>Grafik 4.9:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında hastaneye başvuruda TM Değerlerinin Error Bar grafiği.....	64
<b>Grafik 4.10:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5. günde TM değerinin ROC eğrisi .....	64
<b>Grafik 4.11:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5. gün TM değerlerinin Error Bar Grafiği .....	65
<b>Grafik 4.12:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5.gün ET-1 değerinin ROC eğrisi .....	65

<b>Grafik 4.13:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5.gün ET-1 değerlerinin Error Bar Grafiği .....	66
<b>Grafik 4.14:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında hastaneye başvuruda vWf değerinin ROC eğrisi.....	66
<b>Grafik 4.15:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında hastaneye başvuruda vWf değerlerinin Error Bar grafiği.....	67
<b>Grafik 4.16:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5. günde vWf değerinin ROC eğrisi .....	67
<b>Grafik 4.17:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında 5. Gün VWF değerlerinin Error Bar grafiği .....	68
<b>Grafik 4.18:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında trombosit değerinin ROC eğrisi .....	68
<b>Grafik 4.19:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında myoglobin değerinin ROC eğrisi .....	69
<b>Grafik 4.20:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında AST değerinin ROC eğrisi .....	69
<b>Grafik 4.21:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında LDH değerinin ROC eğrisi .....	70
<b>Grafik 4.22:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında aPTT değerinin ROC eğrisi .....	70
<b>Grafik 4.23:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında PT değerinin ROC eğrisi.....	71
<b>Grafik 4.24:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında INR değerinin ROC eğrisi .....	71
<b>Grafik 4.25:</b> Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastaları arasında D-dimer değerinin ROC eğrisi .....	72

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 2.1:</b> Türkiye’ de KKKA hastalığında yıllara göre görülen vaka sayıları ve hastalıktan ölüm sayıları .....	6
<b>Şekil 2.2:</b> 2007 yılı KKKA vakalarının illere göre dağılımı.....	7
<b>Şekil 2.3:</b> KKKA hastalığının aylara göre dağılımı .....	8
<b>Şekil 2.4:</b> Bunyaviridaeae viriyonunun kesitsel görünümü .....	9
<b>Şekil 2.5 :</b> Viral hemorajik ateş hastalıklarında patogenezi .....	11
<b>Şekil 2.6:</b> A-Fagosite edilmiş eritrosit, B- Fagosite edilmiş trombosit.....	13
<b>Şekil 2.7:</b> NO sentezinde ADMA’nın rolü .....	31

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) ile oluşan, ateş ve kanama ile seyredabilen, şiddetli hastalığı olanlarda ilave olarak şok görülebilen ve mortalite oranı yüksek olabilen viral kanamalı ateş (VKA) hastalığıdır (1,2). VKA infeksiyonlarının seyri sırasında inflamatuvar mediatörler, immün cevabın anahtar elementleri olarak rol oynar. Hastalıkta fibrinoliz ve koagülasyon anormallikleri, peteşi, ekimoz, mukozal kanama ve venöz ponksiyon bölgelerinde kontrol edilemeyen kanamalar şeklinde kendini gösterir. Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP), vasküler yatakta yaygın fibrin depolanmasına yol açan koagülasyonun sistemik aktivasyonudur ve multiple organ yetmezliği gelişimine neden olur. VKA’larda yaygın tromboz ve kanama sıklıkla eş zamanlı oluşmakta, eğer YDP de varsa hastalardaki prognoz kötüleşmektedir (3,4). VKA patogenezi son yıllarda artan araştırmalara rağmen hala gizemini korumaktadır. Aynı şekilde KKKA’nın patogenezi konusunda da bilgiler yeterli değildir (5). KKKA’nın patogenezi konusunda son yıllarda dünya literatüründe gerek Türkiye’den gerekse diğer ülkelerden artan sayıda araştırmalar bulunsa da hastalığın patogenezinin tam olarak açıklanması yetersizdir.

VKA patogenezinde endotel anahtar rol oynamaktadır. Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Normal endotel, trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (6). Buna karşıt olarak, zararlandığında veya inflamatuvar durumlarda endotel prokoagülan olabilir.

Hafif olgularda kendiliğinden iyileşme özelliğine sahip bu hastalığın günümüzde hala özgül antiviral tedavisi bulunmamaktadır (7-10). Bugüne kadar literatürde bu hastalığın patogenezinin aydınlatılabilmesine yardımcı olabilecek çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmanın kaleme alındığı Aralık 2012 ayına kadar KKKA hastalarında endotel disfonksiyonun serumdaki belirteçlerinin (asimetrik dimetil arjinin (ADMA), endotelin-1 (ET-1), trombomodülin (TM), von Willebrand faktör (wWf) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)) gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı VKA’lerde serum TM ve ET-1 seviyeleri ölçüldüğü halde günümüze kadar KKKA

hastalarında böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, real-time reverse transcriptase polimeraz zincir reaksiyon yöntemi ile serum örneklerinde virus titresi pozitif olan KKKA hastalarında kliniğe yatırıldıktan sonra ardışık olarak 1. ve 5. günlerde bahsedilen parametreler ölçüldü. Amacımız, kliniğimizde takipleri esnasında vücudunun herhangi bir yerinde kanama olan ve olmayan gruplar arasında yukarıda bahsi geçen endotel disfonksiyonu belirteçlerinin kinetiğinin değişimini göstermek ve yeni tedavi arayışlarına ışık tutmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

#### 2.1.1. Tanım

KKKA, Bunyaviridae ailesine bağılı Nairovirus soyundan virüslerin meydana getirdiği, şiddetli bir seyir gösteren ve fatalitesi %3-30 olarak bildirilen bir hastalıktır (11). Kene yoluyla bulaşan virüslerden tıbbi açıdan önemli olanlar arasında en yaygın coğrafi dağılıma sahiptir. İnsanlar, kenelerin ısırması, hastalığın akut safhasında olan bir hasta ve viremik hayvanların doku ve kanına temas sonucu enfeksiyonu alırlar. Klinik bulgular arasında kanamalar, miyalji ve ateş ön plandadır. Yaygın coğrafi dağılımı, mortalitesinin yüksek olması ve etkenin biyoterorizm ajanı olarak kullanılabilme özelliği KKKA virüs enfeksiyonunu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır. Olgular aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene popülasyonuna daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yaygınlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgınlarda olguların %90'ı çiftçidir. Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezbaha ve çiftlik çalışanları da enfeksiyondan etkilenmektedir. Ülkeler arasında kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağılı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir (12).

Bu grup virüsler, 100 nanometre (nm) büyüklüğünde, ribonükleik asit (RNA) içeren, heliksel kapsidli ve zarflı virüslerdir. Dört yapısal protein üç genom segment tarafından kodlanır, RNA-bağımlı RNA polimeraz (L protein) büyükçe (L) segment tarafından, glikoproteinler (daha önce G1 ve G2 olarak bilinen GN ve GC) orta büyüklükte (M) segment tarafından ve nükleokapsit proteini (N) ise küçük segment (S) tarafından kodlanır (13).

KKKA ilk olarak 1944 yılında Kırım'da görülmüş ve Kırım Kanamalı Ateşi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1956 yılında Kongo'da görülen hastalığın, 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi ile aynı olduğunun farkına varılmış ve hastalık bundan sonra bugünkü bilinen ismiyle anılmaya başlamıştır (14).



KKKA virüsü, *Hyalomma* cinsindeki kenelerle, özellikle de *H.marginatum marginatum* tarafından taşınmaktadır. KKKA virusu ilk olarak 1960'larda *Hyalomma* cinsinin yetişkin formlarından izole edilmiştir (15). Viral izolatlar, sahadan toplanmış yumurtalar ve immatür *H.marginatum* kenelerinden de izole edilmiş ve böylece transovaryal (infekte anneden yumurtalara) ve transstadiyal (larvadan nimf ve yetişkin forma) geçiş gösterilmiştir. Avrupa, Asya ve Afrika'da KKKA'nin görüldüğü yerler *Hyalomma* cinsinden kenelerin dağılımı ile benzerlikler göstermektedir (16). *H.marginatum marginatum* aynı zamanda Akdeniz *Hyalomma*'sı olarak bilinmektedir ve Avrupa'daki KKKA virüsünün ana vektörüdür.

Viral kanamalı ateşlerin patogenezi benzerlik gösterir (17). Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önem taşımaktadır. Viral kanamalı ateş etkenleri arasında, her bir etkenin patofizyolojisi farklılıklar gösterse de, mikrovasküler hasar ve hemostazın bozulması gibi temel ortak özellikler öne çıkar. Genel kaniye göre, VKA'lerde ölümün kan kaybına bağlı olarak gelişeceği zannedilse de, ölümden septik şok ve çoklu organ yetmezliği sorumludur (17,18).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

VKA'ler içinde dünya coğrafyasında en çok görüleni KKKA'dır ve 30'un üzerinde ülkede görülür (12). İlk kez II. Dünya Savaşı yıllarında 1944-1945 yaz aylarında Batı-Kırım steplerinde çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden eski Sovyet askeri personeli arasında görülmüş ve 200'den fazla kişiyi etkilemiştir. O zamanlar hastalığın kene ile ilişkisi belirlenmiş ve hastalığa Kırım kanamalı ateşi adı verilmiştir. Etken olarak da hastaların kanlarından bir virüs elde edilmiştir. İlerleyen yıllarda aynı hastalığın eski Sovyetler Birliği'nin özellikle Orta Asya Cumhuriyetleri olmak üzere diğer bölgelerinde uzun yıllardan beri bilindiği, yine eski Yugoslavya ve Bulgaristan'da olduğu anlaşılmıştır. Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Aradan geçen 11 yıl sonra 1967 yılında Simpson ve arkadaşları 5'i laboratuvar kaynaklı 12 hasta tanımlamış ve virüs, yenidoğan farelere enjekte edilerek soyutlanmıştır. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında izole edilen virüs ile bu virüslerin aynı virüs olduklarını bildirmişlerdir. 1969 yılında ise Kongo virüsü ile Kırım kanamalı ateşi virüsünün biyolojik olarak benzer oldukları gösterilmiştir. İlerleyen yıllarda hastalığın eski Sovyetler Birliği, Bulgaristan, Pakistan, Irak, Dubai, Kuveyt, Birleşik Arap Emirlikleri, Büyük Sahra'nın güneyindeki

Afrika ülkeleri ve kuzeybatı Çin’de epidemiler yaptığı bildirilmiştir (19). KKKA majör epidemilerinin, Pakistan’da 1975, 1986, 1996, 1998, 1999 ve 2000 yıllarında oluştuğu bildirilmektedir. Bu ülkede en son 2002 yılında Rawalpindi’ de bir doktor ve hastanın hemorajik ateş nedeniyle öldükten sonra aynı bölgede yüzden fazla kişinin karantina altına alındığı kaydedilmiştir (19, 20).

Türkiye’de ilk defa 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında başta Tokat, Sivas, Çorum, Amasya, Yozgat, Gümüşhane, Bayburt, Erzurum, Erzincan ve çevresi olmak üzere İç ve Doğu Anadolu bölgelerinin kuzeyi ile Karadeniz bölgesinin güney kesimlerini kapsayan geniş bir coğrafi alanda kene teması öyküsü olan, ateş ve kanama ile seyreden bir salgın dikkati çekmiş, 2003 yılında da hastalığın KKKA olduğu anlaşılmıştır (21). Daha sonra Kastamonu, Bartın, Ankara, Çankırı, Bolu, Balıkesir gibi illerde de vakaların ortaya çıkmasıyla hastalığın görüldüğü alan daha da genişlemiştir (22).

Hastalık mevsimsel özellik göstermektedir. İklim değişikliği, kene popülasyonunun çoğalmasını kolaylaştıran ve buna bağlı olarak kene ile bulaşan hastalıkların görülmesini artıran etkenlerden biridir. Kuzey yarım kürede *Hyalomma marginatum marginatum* genellikle bahar aylarından Nisan ve Mayıs’ta sıcaklıkların artmasıyla aktive olur ve Mayıs- Eylül ayları arasında immatür hali aktif olarak bulunur (23).

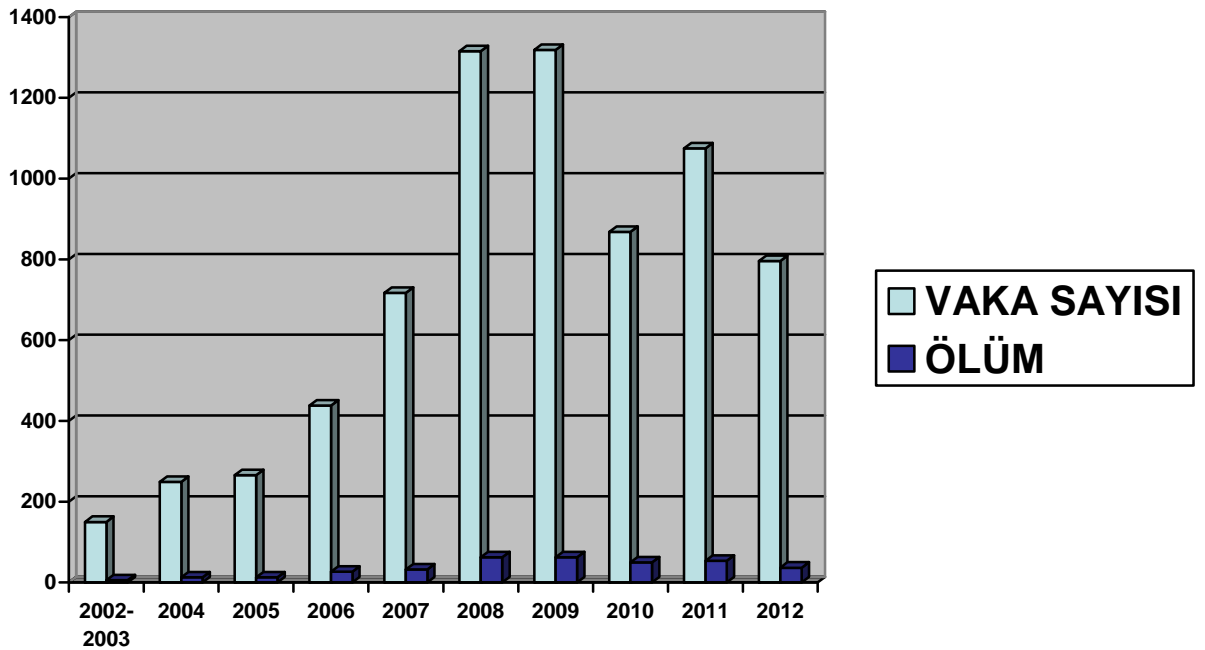
2003 yılında Bakır ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da nisan ve eylül ayları arasında vakaların görüldüğü bildirilmiş, Anadolu’nun merkezini ve doğusunu da içine alan birbirine komşu 11 şehrin kırsal alanında vakalar görülmüş olup dikkate değer biçimde olguların %80’i belli şehirlerin (Sivas, Tokat, Yozgat) kırsal sahalarından bildirilmiştir (24). Eski Sovyetler Birliği’nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek seviyeye ulaşılmaktadır. Güney Afrika Cumhuriyeti’nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve kış aylarında da görülebilmektedir (25,26, 27).

KKKA virüsünün yaygın vektörü *Hyalomma* genusu keneleridir. Virüs insanlara hem *Hyalomma* kenelerinin, hem de enfekte evcil hayvanların doğrudan teması ile yayılır. KKKA virüsü yayılım döngüsü başlıca keneleri, vahşi ve evcil hayvanları içermesi bakımından öncelikle bir zoonozdur. Sığır, koyun ve keçiler enfeksiyondan sonra

hastalanmazlar fakat bir hafta viremik olurlar. Virüs bu periyod boyunca bu hayvanlar ile teması olan tarım çalışanlarına, veterinerlere ve mezbaha işçilerine bulaşabilir, tarım çalışanları birinci derece risk altındadır. Ayrıca virüs, enfekte ticari hayvanlar ile de diğer coğrafi bölgelere yayılabilir. Deneysel olarak virüs ile enfekte edilmiş devekuşları, hiçbir hastalık semptomu görülmemesine karşın virüs, kan, karaciğer, dalak ve böbrekten izole edilmiştir. Öncelikle hastane ortamlarında insandan insana virüsün yayılımı olabilir. Tarım çalışanlarından sonra ikinci olarak sağlık çalışanları da en çok risk altında olan kesimdir (28,29,30).

### 2.1.3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığının Türkiye’de Vaka ve Ölümün Yıllara Göre Dağılımı

KKKA hastalığının 2002 yılında Türkiye’de ilk bildiriminden sonra artan sayıda vaka ve ölümler olmuştur. Önemli sayıdaki vaka ve ölümler ise özellikle Tokat ilimiz ve çevresinde olmuştur (12,21,31). Türkiye’de 2002-2012 yılları arasında sayısı giderek artarak, toplam 7192 vaka görülmüş olup, bunların 359’u ölüm ile neticelenmiştir (32). Türkiye’de yıllara göre vaka ve ölüm sayıları şekil 2.1 ve tablo 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Türkiye’ de KKKA hastalığında yıllara göre görülen vaka sayıları ve hastalıktan ölüm sayıları

**Tablo 2.1 :** Türkiye 2002-2012 yılları KKKA hastalığı vaka ve ölüm sayıları

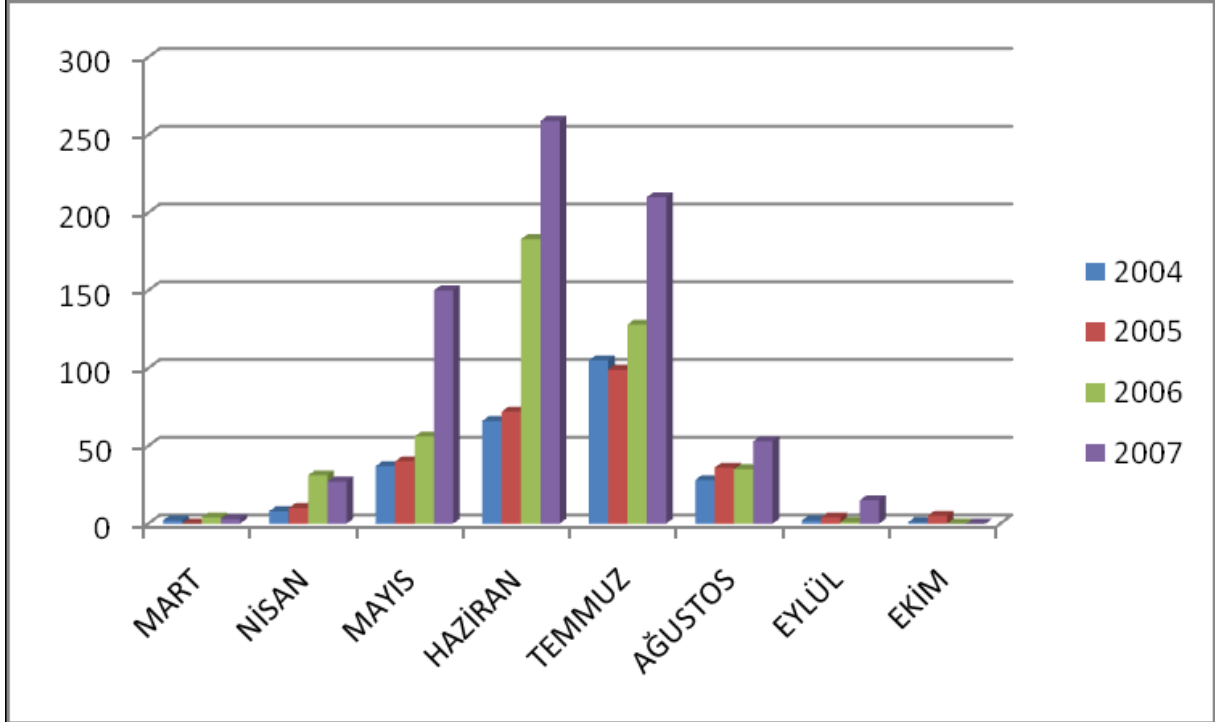
Yıllar	Vaka sayısı	Ölüm
2002-2003	150	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
2007	717	33
2008	1315	63
2009	1318	63
2010	868	50
2011	1075	54
2012	796	37
<b>TOPLAM</b>	<b>7192</b>	<b>359</b>

Haritada (Şekil 2.2) 2007 yılında vakaların illere dağılımı gösterilmiştir. Tokat ilinde 15/100.000 den daha fazla vaka görülmüştür.



**Şekil 2.2:** 2007 yılı KKKA vakaların illere göre dağılımı (33).

Hastalık ülkemizde özellikle Şekil 2.3'te görüldüğü gibi mart-nisan aylarında görülmeye başlayıp mayıs- haziran-temmuz ve ağustosta aylarında en fazla görülmektedir



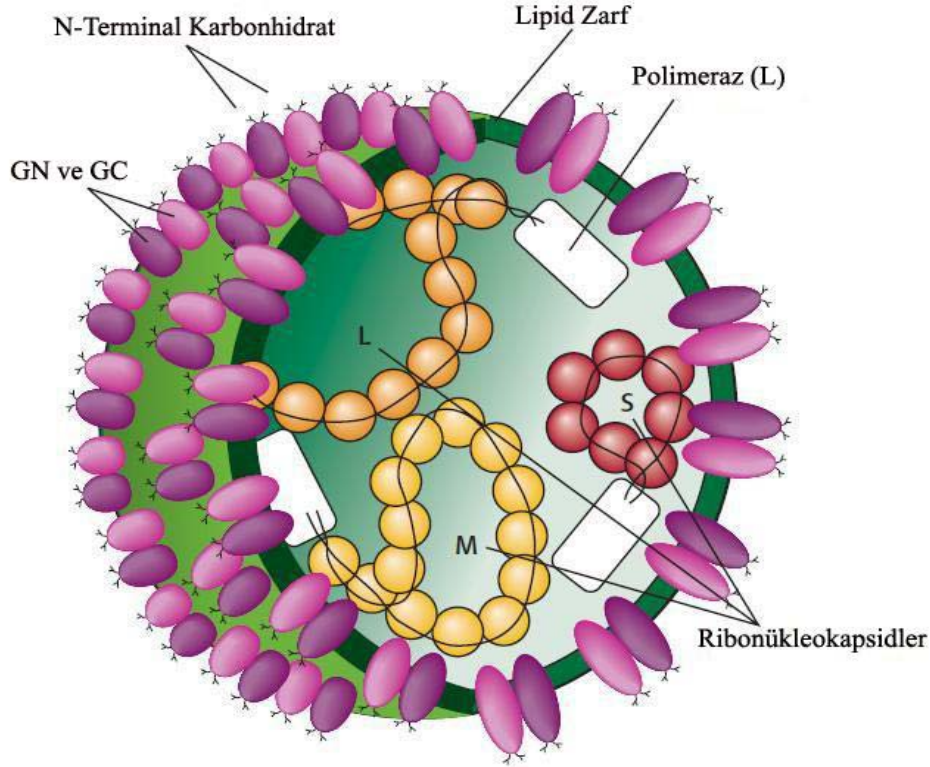
Şekil 2.3: KKKA hastalığının aylara göre dağılımı (33).

#### 2.1.4. KKKA Virüsünün Yapısı, Özellikleri ve Patojenitesi

KKKA hastalığının etkeni olan CCHFV, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsine mensup, zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Aynı ailede Orthobunyavirüs, Hantavirüs, Phlebovirüs ve Tospovirüsler de bulunmaktadır (34). Virüsün tamamı yaklaşık 100 nm çapında ve sferik görünümündedir. Virüsün viral genomu ve buna bağlı proteinler (nükleoproteinler ve polimeraz) protein kılıfı (kapsid) içinde yer alırken, kapsid bir lipid zarfla çevrilmiştir (Şekil 2.4).

*Bunyaviridae* ailesinin diğer üyeleri gibi KKKA virüsü de üç yapısal proteine sahiptir. Bu proteinler virüsün tripartit yani üç segmentli negatif tek zincirli RNA genomu tarafından kodlanmaktadır. Bu segmentler S, M, ve L segmentleridir. S segmenti nükleokapsit proteinini, M segment Gn ve Gc yapısal glikoproteinlerini ve L segmenti RNA bağımlı viral RNA polimerazı kodlamaktadır (35). Gn ve Gc proteinleri zar glikoproteinleridir ve bu viral glikoproteinlerin duyarlı hücrelerdeki reseptör bölgelerini tanımaktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Duyarlı hücrelerdeki reseptörlere bağlanan virüsler endositoz yoluyla hücre içine alınırlar ve virüs çoğalması sitoplazma içerisinde meydana gelir. Olgunlaşmış virüsler (virionlar) endoplazmik retikulumdan

tomurcuklanarak ayrılırlar ve golgi bölgesinde sitoplazmik veziküller içine alınırlar. Buradan da füzyon işlemi ile virüs en dıştaki zarını almış olarak hücre dışına çıkar .



Şekil 2.4: Bunyavirideae viriyonunun kesitsel görünümü (34).

### 2.1.5. Bulaşma

Virüs insanlara başlıca vektör olan *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşıp zoonotik infeksiyon oluşturmaktadır. Günümüzde yaklaşık 850 tür kene tanımlanmıştır (19). Bu keneler genellikle koyunlar olmak üzere evcil hayvanlarda siktir ve insanı konakçı olarak seçebilmektedir. Beslenmek için hızlı hareket ederler (36). KKKA virüsünün temel rezervuarı domuz, tavşan, fare gibi vertebralı yabani hayvanlar ve kenelerdir. Sığır, koyun, keçi, at gibi evcil hayvanların serumlarında da antikorlar gösterilmiştir ( 22).

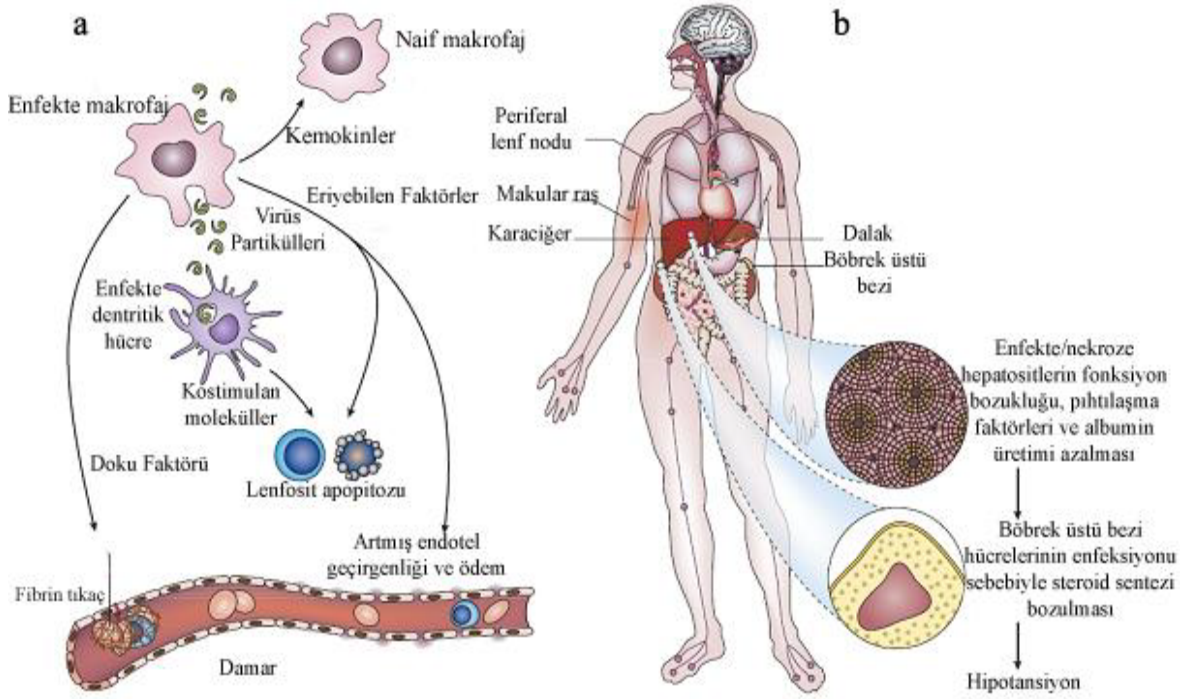
İnsanlarda *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşıp zoonotik infeksiyon oluşturan KKKA virüsü, *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma marginatum rufipes*, *Hyalomma impeltatum*, *Hyalomma impressum*, *Amblyomma variegatum* ve *Boophilus decoloratus* türlerini de içine alan 30 civarında keneden izole edilmiştir (37).

Virüs genellikle insanlara ya infekte kenelerin ısırması ile yada viremik hayvanların kesilmesi esnasında hayvana ait kan ve dokulara temas ile bulaşmaktadır (38). Başka bir bulaşma yolu ise nozokomiyal bulaşma şeklidir (39). Nozokomiyal epidemilerin ağır kliniği olan hastalara ait kan ve/veya kanlı sekresyonlarla direkt temas ve hava yolu ile de oluşabileceği açıktır. Literatürde infekte hastalar ile temastan sonra gelişen nozokomiyal epidemilerde mortalite oranları kene ısırığından sonra gelişmiş KKKA olgularına göre yüksektir. Bulgaristan'da 1960'lı yıllardaki bir epidemide 14 sağlık çalışanından %40'ının KKKA nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir (40). KKKA virüsünün laboratuvarında personele de bulaşabildiği bilinmektedir. 1967 yılında Güney Afrika Cumhuriyeti'nde 5 laboratuvar kaynaklı olgu bildirilmiştir (41).

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar (çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri), veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar ve akut dönemdeki hastalar ile temas olasılığı olduğundan endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası yüksek risk altında bulunmaktadır (26, 27,42).

#### **2.1.6. Patogenez ve Patoloji**

VKA patogenezini son yıllarda artan araştırmalara rağmen hala gizemini korumaktadır. Aynı şekilde KKKA'nın patogenezini konusunda da bilgiler yeterli değildir (5,17). KKKA'nın patogenezini konusunda son yıllarda dünya literatüründe gerek Türkiye'den gerekse diğer ülkelerden artan sayıda araştırmalar bulunsa da hastalığın patogenezinin tam olarak açıklanması yetersizdir.



**Şekil 2.5 :** Viral hemorajik ateş hastalıklarında patogenez (3 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Şekil 2.5'e göre;

a- Virüs enfeksiyon giriş bölgesinden bölgesel lenf nodlarına, karaciğere ve dalağa yayılır. Bu bölgelerde virüs doku makrofajlarını (kupfer hücreleri de dahil) ve dendritik hücreleri enfekte eder. Virüs ile enfekte olan makrofajlardan ve monositlerden, lokal ve sistemik etkileri olan eriyebilen faktörler salınır. Virüs ile enfekte hücrelerden salınan bu kemokinler makrofajların enfeksiyon bölgesine toplanması sağlar. Virüs böylelikle enfekte edeceği makrofajların bölgede sayısını artırmış olur. Bu hemorajik ateş virüslerin hiçbiri lenfositleri enfekte etmemesine rağmen, lenfositlerin apoptoz ile hızla kaybı hastalığın göze çarpan önemli bir özelliğidir. Lenfositlerin yıkımında viral proteinlerin doğrudan etkisi dikkate değer değildir. Virüsle enfekte monosit ve makrofajlardan salınan eriyen faktörler ve muhtemelen virüsle enfekte dendritik hücrelerin içerdiği faktörlerin bir kombinasyonu sonucu belirgin lenfosit kaybı olur. Ko-stimulan uyarıcı moleküllerin artması ile oluşan karışıklık dendritik hücrelerin fonksiyonunu ve antijen sunumunu bozar. İlaveten enfekte monosit ve makrofajlardan salınan eriyebilen faktörler lenfositlerin delesyonuna yol açar, proapoptotik proteinlerin artışı dolaylı yoldan sağlar. Koagülasyon anormallikleri virüsün doğasına ve büyüklüğüne göre değişir. Örneğin Ebola



virüsü doku faktörlerinin aşırı ekspresyonunu artırır ki bu pıhtılaşma yollarının aktivasyonu ile sonuçlanan ve damarlarda fibrin oluşumu ile sonuçlanan doku faktörlerinin aşırı üretimi artırır. Tersine Lassa ateşinde koagülasyon bozuklukları daha az belirgindir. Endotelial fonksiyon bozuklukları ödeme katkı sağlar ki, bu diğer hemorajik ateş virüslerinden daha göze çarpan bir bulgudur.

b- Tüm viral hemorajik ateş virüsleri arasında yaygın hemodinamik ve koagülasyon bozuklukları hepatositlerin ve adrenokortikal hücrelerin enfeksiyonu ile şiddetlenir. Hepatositlerin enfeksiyonu önemli pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozar. Aynı zamanda hepatositlerde albumin sentezinin azalması plazma ozmotik basıncını azaltır, ödeme katkı sağlar. Enfekte kortikal hücrelerdeki steroid sentez ve sekresyonunun bozulması hipotansiyona, sodyum azalmasına ve hipovolemiye yol açar. Viral hemorajik ateşlerde sıklıkla maküler raşlar görülür (3).

Viral hemorajik ateşlerin ortak özelliği antiviral yanıtı başlatan hücrelere saldırılması ve konağın immün yanıtının bozulmasıdır. Hasar, virüsün replikasyonu ile birlikte immün ve vasküler sistemin zarar görmesi ile birlikte gerçekleşir (17).

Patogeneizde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. KKKA hastalarının otopsi materyallerinde yapılan incelemelerde, endotel hücreleri içinde viral antijen ve RNA varlığı gösterilmiştir (43). Endotel iki şekilde hedeflenir;

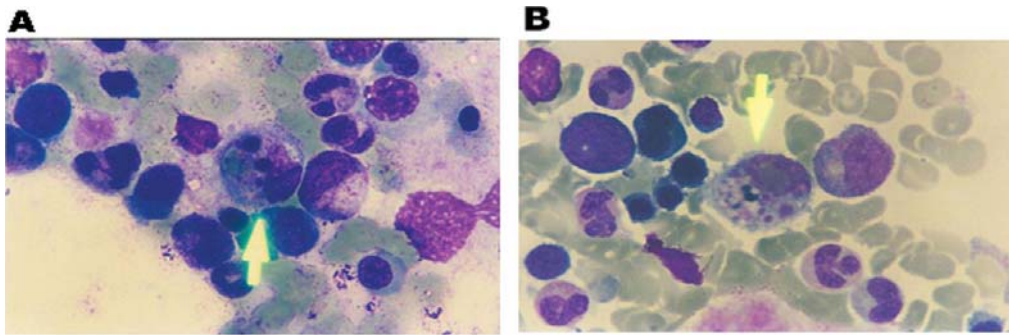
- 1) Dolaylı olarak viral faktörlerin ve virüsün yönlendirdiği konak kökenli faktörlerin endotel aktivasyona ve disfonksiyona yol açması ve/veya
- 2) Doğrudan virusun enfeksiyonu ve endotel hücresi içinde çoğalması ile aktive olmuş endotel hücreleri inflamatuvar cevabı başlatır ve vasküler permeabilite artışına sebep olur (44). Connolly ve arkadaşlarının yaptıkları ve KKKA patogenezinde endotel hücresi aktivasyonunun rolünün araştırıldığı bir çalışmada KKKA virusunun endoteli etkileme yeteneği olduğu ve patogenezin, virusunun endotel hücresi üzerine dolaylı ve direkt etkilerinin karmaşık bir sonucu olduğu kanısına varılmıştır (45). Yine Bodur ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KKKA virusunun endotel hasarına yol açığının kanıtlanması amaçlanmış; Vascular hücre adhesion molekülü-1 (VCAM-1) ve vascular endothelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin mortalite tahmininde özgüllüklerinin sırası ile

%42,5 ve %54,5 ve her ikisinde sensitivitesinin %100 olduğu bulunmuştur. Yine her iki molekülünde pozitif prediktif değerlerin sırası ile %19 ve %23, negatif prediktif değer ise her ikisi içinde %100 olduğu saptanmıştır (46).

Hemorajik ateşlerde ya azalmış trombosit üretimi ya da artmış trombosit tüketimi trombositopeniye sebep olabilir. KKKA hastalığında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), endotel disfonksiyonu, hepatosit disfonksiyonu, koagülasyon faktörleri azalması, trombositopeni mevcut iken trombosit disfonksiyonu gösterilememiştir. Kemik iliği incelemesinde megakaryosit azalması ve kemik iliği hipoplazisi gözlenmiştir (47).

İnsitu hibridizasyon ve immunohistokimyasal yöntemleri ile analizler neticesinde mononükleer fagosit, endotel hücreleri, hepatositler ve dalağın viral enfeksiyonun ana hedefi olduğu ve direk viral sitopatik etki ile hücre hasarı sonucu karaciğer parankimal nekrozu oluşturduğu görülmüştür (43).

Kartı ile Çağatay ve arkadaşlarının çalışmalarında KKKA hastalığında hemofagositozda görülebilmektedir (Şekil 2.6) (21,48). Hemofagositoz mekanizmasında sitokinlerin önemli bir rolü olduğu belirtilerek mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi için fazlaca sitokin çalışmalarına ihtiyaç olduğuna işaret etmişlerdir (48). Çok yüksek seviyedeki gama interferon, tümör nekrozu faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi yardımcı T hücreleri tip-1 (Th1) sitokinlerinin hemofagositik lenfositositozun immunopatolojik mekanizmasında rolü olduğu bildirilmiştir. Hemafagositoz viral, bakteriyel, fungal, parazitik ve kollajen damar hastalıklarında da gösterilmiştir (48). Viral hastalıklardan Hantaan, Pumala ve Dengue virus gibi birçok hemorajik virus enfeksiyonlarında da hemofagositoz gösterilmiştir (Şekil 2.6) (21,49).



**Şekil 2.6:** A-Fagosite edilmiş eritrosit, B-Fagosite edilmiş trombosit (21 numaralı kaynaktan alınmıştır)

### 2.1.7. Klinik Bulgular ve Hastalığın Seyri

Hastalığın inkübasyon süresi virüsün bulaşma yoluna bağlıdır (50). Kene ısırığını izleyen infeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 1-3 gün olmakla beraber, en fazla 9 gündür. İnfekte kan yada doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir. Klinik tablo hafif, orta ve ciddi-ağır olmak üzere farklı formlarda görülebilir. Başlangıç semptomları nonspesifiktir ve bazen ani bir başlangıç söz konusu olabilir (50,51,52,53). İlk semptom genellikle başağrısıdır. Daha sonra üşüme-titretilme ile yükselen ateş, boğaz ağrısı, aşırı halsizlik ve yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Başlangıç bulguları gribe benzer. Şikayetlere baş dönmesi, ense sertliği, fotofobi, sarılık, duygu-durum değişikliği eklenebilir, ateş ve titremeler görülür. Başlangıçta bulantı ve kusma olabilir. Bu belirtilere karın ağrısı ve sulu ishal eşlik edebilir (54).

Hasta huzursuzluk içindedir. Çeşitli derecelerde duygu-durum değişiklikleri olabilir. Birkaç gün içinde hastaların bilinci bulanıklaşır, konfü ve ajite hale gelebilir. İki-dört gün sonra, ajitasyon yerini bitkinlik ve depresyona bırakır. Hastaların yüzü ve konjunktivaları kızarıktır. Hepatik tutulum tabloda muhakkak yer alır. Olguların çoğunda karaciğer enzim değerlerinde yükselme, yaklaşık yarısında hepatomegali gibi hepatit bulguları da saptanır. Lenfadenopati ve splenomegali de saptanabilir. Başlangıçta bradikardi, kanamalardan sonra taşikardi görülebilir (52,55).

Hastalığın 3-6. günlerinde hem ağız, burun ve mide gibi iç mukozal yüzeylerde hem de deride peteşiyal döküntü ortaya çıkar (52). Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve büyük ekimozlar gelişebilir. Hastalarda kanama eğilimi vardır. Hematemez, melena, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vaginal kanama ve iç organlara kanama gibi diğer hemorajik bulgular ortaya çıkar. İntestinal alana kanama, hastada karın ağrısına yol açar. Bazı olgulara akut batın ön tanısı ile cerrahi müdahalede bulunulmuştur. Gastrointestinal kanal, burun, ağız ya da uterustan açık kanamalar sonucu hipotansif kriz görülebilir (5,51).

Laboratuar bulguları olarak, lökopeni, trombositopeni görülür (50,56). Klinik tablosu ağır olgularda, eritrosit sayısında ve hemoglobinde de düşme saptanır. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamiltransferaz (GGT), kreatin fosfokinaz (CPK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri artmıştır. Total protein ve albumin değerleri azalabilir. Kanama zamanı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel

tromboplastin zamanı (aPTT) uzamıştır. Fibrin yıkım ürünleri artar, fibrinojen azalır. Ciddi olgularda bilirubin, üre ve kreatinin değerleri de artabilir (5,50,55).

Ağır seyreden formlarda hastalığın beşinci gününden sonra hepatorenal sendrom ve solunum yetmezliği gelişebilir (50,55). Terminal dönemde kardiyovasküler kollaps, şok ve yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir. Santral sinir sistemi tutulumu kötü prognoz göstergesidir. Hastalar beyin, karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer yetmezliğinden ölürlür. Ölümler genellikle klinik bulguların ikinci haftasında görülür. Hafif ve orta derecede klinik seyir gösterenler yaklaşık 9-10 günde iyileşir. Tam iyileşme süreci genellikle 2-6 haftalık bir sürede gerçekleşir (5,50,56). Güçsüzlük ve halsizlik iyileşmeden sonra haftalarca sürer (57). İyileşen olgularda sekel görülmez (51). Mortalite oranı ile ilgili çok farklı rakamlar mevcuttur. Literatürde farklı serilerde % 8 ile 80 arasında değişmekle birlikte ortalama ölüm oranı % 20-50 arasındadır (58).

Swanepoel ve ark. (50) hastalığın klinik semptomlarının başlamasından sonraki ilk beş gününde yukarıdaki laboratuvar değerlerinden en az biri varsa **şiddetli vaka**, hiçbiri yoksa **hafif vaka** olarak tanımlamış ve bu bulgulardan en az birinin varlığında hastaların %90'ının ölümle sonuçlandığını belirtmişlerdir. Ülkemizden bir çalışmada AST ve ALT'nin daha yüksek seviyeleri (>700 ve >900 İU/L) şiddetli vakalarda daha fazla sensitif bulunmuştur (59). Bakır ve arkadaşları (24) da splenomegali ve şuur değişikliğinin kötü prognostik faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük trombosit sayısı ve azalmış hemoglobin, uzamış PT ve PTT değeri, yükselmiş INR(International Normalized Ratio), AST, AST/ALT, LDH, CPK ve CRP (C-reaktif protein) değerleri hastalıkta ciddiyet kriterleri olarak belirlenmiştir (1).

#### **Şiddetli vaka tanımı (50)**

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

### 2.1.8. Teşhis

Nozokomial infeksiyonlara neden olabilmesinden dolayı hastalığın erken tanısı önemlidir. Hastalık ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar grubundadır. Klinik semptomlar ve hastanın öyküsü, özellikle endemik bölgeye seyahat ve kene ısırığı hikayesi yada hasta insanların veya hayvanların kan yada dokularıyla temas, mevsimsel özellikler (ülkemiz için ilkbahar-yaz zamanı), KKKK'nın göstergeleridir. Hastalığın tanısında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan klinik tanımlama, olgu tanımı ve olgulara yaklaşım önerileri tablo 2.2' de gösterilmiştir. Buna göre olgular şüpheli olgu, olası olgu ve kesin olgular olarak tanımlanmaktadır (60).

Hastalığın özgül tanısında kullanılan yöntemler: virüs izolasyonu, serolojik tanı yöntemleri ve moleküler tanı yöntemleridir. Virus izolasyonu için mutlak suretle biyogüvenlik seviyesi 4 olan laboratuvar gereklidir (61). KKKK virüsü izolasyonu için geleneksel yöntem, akut dönemde hastalardan alınan kan örneklerinin yenidoğan farelerin periton boşluğu veya beyne inokülasyonudur. Klinik örneklerin LLC-MK2 , Vero, BHK-21 ve SW-13 gibi hücre kültürlerine ekilmesi daha hızlı tanı metodu olmasına rağmen daha az duyarlıdır. Hücre kültürlerinde genellikle 4-7 gün içinde maksimal virüs titresine ulaşılır (62).

Kanda oluşan IgM ve IgG yapısındaki antikorların her ikisini de göstermeye yönelik indirekt florasan antikor (IFA) ve “enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA)” testleri tanı amacıyla günümüzde kullanılmaktadır. Bu antikorların ikisi de hastalığın yedinci gününden itibaren serumda saptanabilir. İmmünglobülin M (IgM) hastalıktan sonraki dört ay kadar, İmmünglobülin G (IgG) ise en az 5 yıl süre ile serumda saptanabilmektedir (63). Serolojik testler ile akut ve konvelesan fazda IgG yapısındaki antikor titresinin en az dört kat artması ve IgM yapısındaki antikorların tek ölçümde gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Ölümle sonuçlanan olgularda serolojik testler yüksek oranda negatif olabilir. Böyle olgularda tanı için kan ve karaciğer dokusunda virüsün gösterilmesi gerekir. Kompleman fiksasyon, immün difüzyon ve hemaglutinasyon-inhibisyon testleri önceleri kullanılmış duyarlılıkları düşük testlerdir (64).

Revars transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile viral RNA hastalığın 16. gününe kadar serum örneklerinde saptanabilmektedir. Ülkemizde ilk kez Yapar ve arkadaşları 2005 yılında RT –PCR tekniğini uygulamışlardır (65).

Araştırmacılara göre RT-PCR tekniği ile hem daha hızlı tanı konulmakta, hem de örneklerdeki virüs yükü gösterilebilmektedir (61).

**Tablo 2.2:** KKKA'da klinik tanımlama, vaka tanımı ve vakalara yaklaşım nerileri (60).

---

**1. Klinik tanımlama:**

- Hastaların anamnezinde ateş, ani başlayan baş ağrısı, myalji/artralji, halsizlik, bulantı/kusma, karın ağrısı/ishal
- Laboratuvar bulgularında lökopeni, trombositopeni, ALT, AST, LDH ve CPK değerlerinde yükselme

**2. Destekleyici Bulgular:**

- Hemorajik veya purpurik döküntü
- Epistaksis
- Hematemez
- Melena
- Diğer hemorajik semptomlar

**3. Epidemiyolojik hikaye:**

- Kene ısırma veya kene ile temas
- Hayvanlarla yakın temas
- Kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti
- Hayvan dokusu, kanı veya vücut sıvılarına temas (Kasap, kesimhane çalışanları, veteriner hekimler vb.)
- Hastaların kan veya vücut sıvılarına temas ya da laboratuvarlarda alışma
- Hasta çevresinde benzer Őikayetleri olan başka vakaların varlığı

#### **4. Vaka Tanımları:**

**Şüpheli vaka:** Klinik tanımlamaya uyan ve başka bir nedenle açıklanamayan vaka

#### **Olası vaka:**

- a) Şüpheli vaka tanımlaması ile epidemiyolojik hikayeye uyan ve destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunduğu vaka yada
- b) Bir bölgede herhangi bir nedenle açıklanamayan birden fazla vakanın görülmesi halinde destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan vaka

#### **Kesin vaka:**

- a) Klinik tanımlamaya uyan ve aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış vaka veya
- b) Kesin tanı almış bir vaka ile epidemiyolojik olarak bağlantısı olan vaka

#### **5. Tanı için laboratuvar kriterleri:**

- Kan, vücut sıvısı veya doku örneklerinden virüs izolasyonu veya virüs RNA'sının gösterilmesi
- Virüse özgül IgM antikoru pozitifliği
- Akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse özgül IgG titresinde  $\geq 4$  kat artış

---

#### **2.1.9. Ayırıcı Tanı**

KKKA'nın ayırıcı tanısında bazı infeksiyonlar ve infeksiyon dışı nedenler bulunmaktadır. İnfeksiyöz nedenler arasında; bruselloz, Q ateşi, riketsioz, erlihiyoz, hanta virus infeksiyonu, tatarcık humması, diğer kanamalı ateşler (ebola, marburg), leptospiroz, meningokok infeksiyonları ve samonelloz başlıcalarıdır. İnfeksiyon dışı nedenler ise; vitamin-B12 eksikliği, hematolojik maligniteler, ilaç yan etkisi (metamizol) ve trombotik

trombositopenik purpura (TTP) sayılabilir (66). Ayırıcı tanıda yer alan ve kullanılan test ve yöntemler tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3:** KKKA' ne benzeyen hastalıklar (67)

<b>Hastalık</b>	<b>Ayırıcı tanı</b>
Bruselloz	Pansitopeni, Wright aglütinasyonu
Q ateşi	Seroloji (ELİSA veya İFA)
Riketsia	Weil-felix testi
Erlhiyoz	Seroloji (ELİSA)
Hanta	Pulmoner veya renal tutulum, seroloji, PZR
Tatarcık humması	Hafif seyirli, kanamasız hastalık
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglütinasyon testi
Salmonella	Gruber-Widal testi
Viatmin-B12 eksikliği	Pansitopeni veya serum B12 düzeyi
Febril nötropeni	Altta yatan hematolojik hastalık (lösemi-lenfoma-MDS)
Metamizol yan etkisi	İlaç kullanım öyküsü

#### **2.1.10 Laboratuvar Bulguları**

KKKA hastalığının major laboratuvar bulguları lökopeni ve trombositopenidir (50,56). Klinik tablosu ağır hastalarda eritrosit sayısında ve hemoglobinde de düşme saptanır (50,51). Ağır hastalarda lökositöz önemli bir bulgudur. Olguların az bir kısmında nötropeni de gözlenebilir. Genellikle nötropeni kısa sürelidir ve hastayı febril nötropeni kabul edip tedaviyi buna göre düzenlemeye gerek yoktur. Trombosit sayısı laboratuvar değerleri arasında ilk bozulan parametredir. Atipik lenfositler vakaların % 60'ında gözlenir. Başlangıçta proteinüri, daha sonra hematüri saptanır. Eğer olgu epidemiyolojik olarak KKKA'ya uyuyorsa klinisyenin mutlaka bu hastaları takibe alarak 1-2 gün sonra kan trombosit sayımını tekrarlaması gerekir. Zira kan trombosit sayısı laboratuvar değerleri arasında ilk bozulan parametrelerden biridir. Serum transaminaz değerleri ( ALT, AST ve GGT ), CPK ve LDH değerleri artmıştır. Total protein ve albümin değerleri azalabilir. Kanama zamanı, PT, aPTT uzamıştır, fibrin yıkım ürünleri artar, fibrinojen azalır. Ciddi olgularda bilirubin, üre ve kreatinin değerleri de artabilir (50,54). Ağır seyreden vakalarda hastalığın beşinci gününden sonra hepatorenal sendrom ve solunum yetmezliği gelişebilir (20,50). Terminal dönemde kardiyovasküler kollaps, şok, hepatorenal yetmezlik ve yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir. Santral sinir sistemi tutulumu kötü prognoz göstergesidir (51,55 ).



## **2.1.11. Tedavi**

### **2.1.11.1. Destek Tedavisi**

Destek tedavisi KKKA'de ana tedavidir. Hastaların vital bulguları yakından izlenmeli ve desteklenmelidir. Ciddi olgularda solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı hastanın yoğun bakımda izlenmesini gerektirebilir. Hemodinamik yönden hastalar yakın takip edilebilmeli, sıvı ve elektrolitler izlenmelidir. Gerekğinde vazopressörler ve kardiyotonik ilaçlar kullanılmalıdır. Sedasyon ve analjezi yapılabilir. Hematolojik parametreler yakından izlenmeli, gerekirse trombosit ve pıhtılaşma faktörleri yerine konulmalı, ciddi kanama varlığında tam kan transfüzyonu yapılmalıdır. Trombositler için toksik olan ya da fonksiyon bozukluğu yapan aspirin benzeri ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvarlar, atikoagülan tedavi ve intramuskuler injeksiyon kontrendikedir. Steroidler tedavide kullanılmaz (55,66). Ancak Dilber ve arkadaşlarının yaptıkları 5 hastayı içeren çalışmada, hastalara verilen yüksek doz metilprednizolonun ateşin kısa sürede normale dönmesini ve kan ürünleri replasmanına ihtiyacın azaldığına vurgu yapılmıştır (68). Ancak çalışmada vaka sayısı az olduğu için konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Erduran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek doz metilprednizolon + taze donmuş plazma + intravenöz immünglobülin kombinasyonunun reaktif hemofagositik histiositosisli KKKA hastalarında özellikle hemorajik peryotta tedavide etkin olabileceği belirtilmiştir (69).

İyileşen hastalardan elde edilen bağışık serum ile yapılan pasif immünizasyonun hastalığın erken döneminde kullanılmasının (1-2 gün süreyle 250 ml İV) faydalı gibi görüldüğü bildirilmişse de yararı olmadığına ilişkin görüşler de mevcuttur (52,55,57). Ayrıca Dang hemorajik ateşinde immün serumun hayvan deneylerinde viral replikasyonu artırdığı gösterilmiştir (70).

Monoklonal antikorların üretimindeki gelişmeler ve son zamanlarda insan orjinli ya da saflaştırılmış oldukça etkili ürünlerin elde edilmesi konusundaki ilerlemeler gelecekte tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır (71).

### 2.1.11.2. Antiviral Tedavi

Özgül antiviral tedavi planı yoktur. Hafif olgularda kendiliğinden iyileşen özelliğe sahip bu enfeksiyonda RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan ribavirin in vitro çalışmalarda hücre kültüründe virüs replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (7,71). Hayvan deneylerinde enfekte farelerde virüs replikasyonunu azalttığı, viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini önleyebildiği gösterilmiştir (8).

Ribavirin (1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-karboxamid) 1970 yılında sentetize edilmiş bir guanozin analogudur. Etki mekanizmasının hücresel nükleik asit ve viral m-RNA sentezinde değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. İntraselüler fosforilasyonun mono-di ve trifosfatlara dönüşümü konak hücre enzimleriyle ilişkilidir. Sitotoksik etkiye ilaveten geniş bir antiviral spektruma sahiptir. Miksovirus, paramiksovirus, arenavirus, bunyavirus, herpesvirus, adenovirus, poksvirus ve human immundeficiency virüsü (HIV) içeren RNA ve DNA virüslerinin çoğunun invitro replikasyonunu inhibe eder (72).

Erişkin hastalarda oral ribavirin 2 gr yükleme dozuna müteakip, 6 saat arayla 1000 mg dozunda 4 gün; daha sonra da 500 mg dozunda yine 6 saat arayla 6 gün verilebilir. İV ribavirin 17 mg/kg (maksimum 1gr) yükleme dozuna müteakip, 6 saat arayla 17 mg/kg (maksimum 1gr) dozunda 4 gün; daha sonra da 8 saat arayla 8 mg/kg (maksimum 500 mg) dozunda yine 6 gün verilebilir. Tedavi geç kalınması veya gerek görülmesi durumunda yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2gr) olabilir. Çocuk hastalarda 30 mg/kg yükleme dozuna müteakip, 6 saat arayla 15 mg/kg dozunda 4 gün; daha sonra da 7 mg/kg dozunda yine 6 saat arayla 6 gün verilebilir. İV ribavirin erişkinlerde verildiği gibi vücut ağırlığına göre hesaplanır (51, 60).

Köksal ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada oral ribavirin tedavisinin, KKKA hastaları üzerine klinik ve laboratuvar olarak olumlu bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca hemoglobin seviyesinde düşmeye sebep olması nedeni ile hastanede kalış süresini uzattığına vurgu yapılmıştır (74). Metanat ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, oral ribavirin tedavisinin hastalığın başlangıcından itibaren 5 gün içerisinde verildiği takdirde KKKA sağaltımında etkili olabileceği belirtilmiştir (75). Ribavirin kullanımıyla ilgili başka bir bildiri İran'dan Mardani ve arkadaşları tarafından yapılmış; 69 hastada oral ribavirin kullanıldığı ve sağkalımın % 88.4 (61/69) olduğu

vurgulanmıştır (9). İran' da 1999-2004 yılları arasında yapılan diğer bir çalışmada KKKA tanısı ile takip edilen 255 hastada oral ribavirin tedavisinin etkinliği % 75 olarak bulunmuştur (10). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada ise 410 KKKA hastasına ribavirin tedavisi verilmiş; tedaviye erken başlandığı takdirde (hastalığın 1-4. günleri arasında) ciddi vakalarda hemorajik sendrom bulgularının azaldığı, hastalık süresinin kısaldığı, hemorajik döküntülerin daha hızlı kaybolduğu ve komplikasyonların azaldığı belirtilmiştir (76). Yine ülkemizden son zamanlarda yapılmış olan bir çalışmada ribavirin tedavisinin KKKA hastalarında viral yükü ve hastalığın prognozu üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. (77).

KKKA'lı hasta kan serum ve atıklarıyla maruziyet durumunda 500 mg dozunda 6 saat arayla 7 gün profilaksi amacıyla verilebileceğini belirten yayınlar varsa da maruziyet durumunda profilaktik amaçlı ribavirin kullanımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmemektedir (28,51,60).

Gebelerde ribavirin embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli görüldüğünde erişkin dozlarında verilebilir. Ayrıca ribavirinin mutajenik, tümör oluşumunu kolaylaştırıcı ve gonadotoksik etkileri vardır. Hemolitik anemi, kaşıntı, döküntü, depresyon, uyku bozuklukları ve öksürük de yan etkileri arasındadır (50).

### **2.1.11.3. İnterferon**

İnterferonun invitro hayvan modeli çalışmalarında birçok viral kanamalı ateşi hastalığına karşı etkin olduğu gösterilse de KKKA virüsüne karşı bir etkinliği henüz gösterilememiştir (78).

Henüz klinik faydası olmasa da interferon indükleyen bir GTPaz olan MxA aracılığı ile IFN-alfa tarafından virüs replikasyonunun engellenebildiği bildirilmiştir (79).

### **2.1.11.4. Kan ürünleri ve DIC Tedavisi**

Trombosit süspansiyonu, kanamalı hastalarda trombosit sayısı 50.000 / $\mu$ L altında ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı 10.000 / $\mu$ L altında ise uygulanmalıdır. Fibrinojen düzeyi 100 mg/dl altına düştüğünde veya INR düzeyinin normalden 1,5 kat artışında (1,6'nın üzeri) taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir (78,80).

#### **2.1.11.5 Konvelesan Plazma Tedavisi**

Lassa ateşi ve Arjantin kanamalı ateşinde başarılı bulunan konvelesan plazma tedavisi Ebola kanamalı ateşinde de denenmiş ancak başarısızlıkla sonuçlanmıştır. KKKA hastalığında konvelesan plazma tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (78,80,81).

#### **2.1.11.6. Koagülasyon Modülatörleri**

Aktive protein C kullanımının Ebola ile enfekte maymunlarda faydalı olabileceği gösterilmiştir. KKKA hastalığı için yeterli bilgi yoktur (80).

#### **2.1.11.7. İmmünomodülatörler**

Kortikosteroid, anti-TNF-alfa, nitrik oksit inhibitörleri gibi immünomodülatörler denenmiş olmasına rağmen etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir (73).

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

Hastalığın bulaşmasında keneler önemli bir yer tutmaktadır. Kene mücadelesi önemli olmasına rağmen oldukça da zordur. Bu nedenle kenelerin bulunduğu alanlardan mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. KKKA'yı bulaştıran Hyalomma soyuna ait keneler genel olarak Nisan ve Ekim ayları arasında aktiftirler; bu dönemlerdeki salgınların sebebi de budur. Bu nedenle öncelikle insanlar kenelerden uzak tutulmalı ve kenelerin kan emmeleri engellenmelidir (60). Kenelerin bulunduğu alanlara gidildiğinde vücut belli aralıklarla kene için taranmalı, eğer varsa vücuda yapışmış keneler uygun bir şekilde (kene ezilmeden ve ağız kısmı koparılmadan uygun bir araçla ve ele eldiven giyilerek) çıkarılmalıdır. Kenelerin bulunacağı alanlarda mümkünse çizme giyilmeli, yada pantolon paçaları çorapların içine alınmalıdır. Hayvancılıkla uğraşanlar hayvalarının belli aralıklarla kenelere karşı uygun akarisitler ile ilaçlamalı ve hayvan barınakları kenelerin yaşayamayacağı bir şekilde yapılmalıdır. Barınaklardaki çatlaklar tamir edilmeli ve badana yapılmalıdır. Kene bulunan barınaklar uygun akarisitler ile uygun olarak ilaçlanmalıdır. İnsan ve hayvanları kene saldırısından korumak için böcek kovucular kullanılabilir. Geceleri deri yüzeyine N, N-dietil-metatoluamide kullanılması, permetrin takviyeli giysiler giyilmesi ve kene için sık muayene önemlidir. Ayrıca koyun ve inek gibi hayvanlar ile yakın temastan kaçınılmalıdır (28,60,82). Hastalara ait kan ve vücut sekresyonları yüksek oranda infeksiyöz olduğundan hastane personelinin korunmasında hasta ve

hastanın sekresyonları ile temas sırasında mutlaka universal önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Mümkünse hastalar diğer hastalardan ayrı bir odaya alınmalı ya da diğer hastalardan uygun bir bölme ile ayrılmalıdır. Yine mümkünse odaya girişte bir ön oda veya hol olmalıdır. Bu bölmede el yıkama için lavabo, eldiven, önlük, maske, dezenfektan ve antiseptik solüsyonlar, medikasyon için ekipman gibi gereçler hazır bulundurulmalıdır. Hastaya ait kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalı ve invaziv işlemler mümkün olduğu kadar en aza indirgenmelidir. Bu şekilde temas söz konusu olduğunda, temasının en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir (22,60).

Hasta sekresyonları, çıkartıları ve diğer vücut sıvıları (laboratuvar analizi için alınan örnekler hariç) atılmadan önce mutlaka dezenfektan ile muamele edilmelidir. Hastalara kullanılan tüm materyaller çift atık torbası içine konmalı ve ağızları sıkıca bağlanmalıdır. En dıştaki atık torbası dezenfekte edilmeli, daha sonra yakılarak imha edilmelidir. Hastalara kullanılan tek kullanımlık materyaller dezenfektan solüsyon içeren sert plastik içinde muhafaza edilmeli, daha sonra yine usulüne uygun şekilde imha edilmelidir. Dezenfektan solüsyon olarak %0,5-1'lik çamaşır suyu, %2'lik gluteraldehit ve %0,5-3'lük fenol bileşikleri kullanılabilir. Dezenfeksiyon için sabun ve deterjanlar da virüsü inaktive edebilmeleri nedeni ile kullanılabilir (22, 84).

Yıllar önce Rusya ve Bulgaristan'da fare beyninden izole edilen virüsün formalin ile inaktivasyonu ile hazırlanan aşı kullanılmıştır. Eski Sovyetler Birliği'nin Rostov bölgesinde 1500 kişi aşılanmış ve sıklıkla antikor saptanmıştır. Bunun gibi, Bulgaristan da gönüllü kişilere aşı yapılmış ve yüksek antikor üretimi ile sonuçlanmıştır (28). Ancak üretim teknolojisi oldukça eski ve günümüzde kullanılabilirliği tartışmalıdır. Yakın zamanda KKKA virusunun M genom segmentine karşı bir DNA aşısı geliştirilmiş ve deney hayvanlarında yüksek oranda immünojenik olmadığı bildirilmiştir (85).

### **2.1.13. KKKA Virüsü ve Biyoterörizm**

KKKA virüsü *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* grubuna aittir. *Bunyaviridae* ailesi virüsleri RNA içerir. Lipid ve deterjanlar ile inaktive olabilmektedir. Nispeten dayanıksızdır. Konakçı dışında yaşayamaz. Ultraviyole ile hızla ölür, 57 °C' de 30 dakikada inaktive olur. Kanda 40 °C'de 10 gün yaşayabilir. Dezenfektanlardan %1

hipoklorit ve %2 gluteraldehite duyarlıdır. Hücre kültüründe üretilebilir. *Nairovirus*'ların 7 alt grubu olup, moleküler analiz sonucu negatif iplikli üç RNA segmenti içerdiği gösterilmiştir (86). Yüksek patojenik özelliği nedeniyle KKKA virusu Amerika Birleşik Devletlerinde National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) tarafından potansiyel biyoterörizm ve/veya biyolojik savaş ajanları listesine alınmıştır. Bunyavirus ailesine mensup Rift Vadisi ateşi virüsü ve Hanta virüsler bu kuruluşun listesinde A kategorisinde, KKKA virusu ise C kategorisindedir (87).

## **2.2. Endotel Fonksiyonu ve Endotel Disfonksiyonu**

### **2.2.1. Endotel Fizyolojisi**

Kan damarları ve onların bileşenleri, hemostasis, trombosis ve inflamasyonun kontrolü için kritik öneme sahiptirler. Kalpten en küçük kapiller damara kadar uzanan tek sıra endotel hücreleri kanın akıcılığında sorumludurlar. Kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenlerler. Ayrıca özel uyarılara cevap olarak hemostasisin bütün basamaklarında rol oynayan pıhtılaşmayı düzenleyici molekülleri ifade edip düzenleyebilirler. Endotel hücreleri düzensizlik veya zararlanmaya cevap olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuvar lökosit yapışma moleküllerini ifade ederler. Endotel hücreleri normalde sessiz olmakla birlikte bölünme, göç etme ve angiogenesis sırasında yeni damar oluşumunu başlatabilme kapasitesine sahiptirler (88).

Endotelin diğer fonksiyonları gibi, damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipi ve yerine bağlıdır. Kapillerler ve post kapiller venüller, dolaşımın değişim damarları olarak rol oynarlar. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddeler engellenmeden kan ve dokular arasında hareket edebilirler. Fakat damarlar makromoleküller için seçici olarak geçirgendir. İntravasküler ve ekstravasküler sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için bu yarı seçici bariyer gereklidir. İnflamasyon, immun cevap ve yara iyileşmesi gibi olayların başlaması ve sürdürülebilmesi için interstisiyel alana antikorlar, hormonlar, sitokinler v.b moleküllerin geçişi gereklidir (89).

İnflamasyon sırasında nötrofillerin endotele bağlanması, endotel hücrelerinin zararlanmasına neden olan oksidanların oluşumu ve permeabilitenin artması ile sonuçlanır (90). Son zamanlarda nötrofillerin endotele bağlanmasının lökosit CD-18'in aracılık ettiği sinyal mekanizmasını tetikleyerek heparin-binding protein/CAP37/azurocidin olarak

adlandırılan, endotel hücreleri ve makromoleküller akışı arasında yol açılmasını sağlayan bir nötrofil katyonik proteinin salınmasının neden olduğu gösterilmiştir (91). Bir inflamatuvar aracı olan trombin endotel hücreleri üzerindeki reseptörleri aktive ederek birkaç mekanizma (trans selüler vasküler permeabilite, paraselüler permeabilite artışı, glikokaliks negatif yükündeki değişiklik v.b ) ile endotel geçirgenliğini artırabilir (92). İnflamatuvar durumlarda artmış geçirgenlik ile ilgili hipoteze edilen mekanizmalardan birisi ise perisit kontraktilitesi ile ilgilidir (89).

Endotelin hemostas ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Normal endotel, trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (6). Buna karşıt olarak, zararlandığında veya inflamatuvar durumlarda endotel prokoagulan olabilir.

Endotel hücreleri ile yakın ilişkide olduklarında prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), veya prostasiklin ve nitrik oksit (NO) sekresyonuna, ayrıca CD39 olarak ifade edilen ect-ADPase in yüzey ifadesine bağlı olarak trombosit agregasyonu inhibe olur (93). Prostrasiklin, arachidonic asid metabolizmasının bir ürünü olarak damar endotel ve düz kas hücreleri tarafından sentez edilirler. Prostrasiklin trombosit aktivasyonu, sekresyonu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. Aynı zamanda düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur. NO benzer şekilde trombosit adezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücrelerinden salınan NO'nun önemli bir kısmı endotel altındaki düz kas üzerinde etkili olarak damar genişlemesine neden olur. Bir kısım NO ise lümeneye geçerek trombositleri etkiler. Prostrasiklin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik olarak rol oynarlar. Salınmış olan ve trombosit agonisti olan adenosin difosfat (ADP) endotelial membran ilişkili CD39 tarafından inaktive edilebilirler. Adenosin trifosfat (ATP) ve ADP nin CD39 tarafından siklik adenosin monofosfata metabolize edilmesi trombositlerin toplanmasını engeller ve dinlenme konumuna geçmelerine neden olur. Adenosin monofosfatın (AMP) ecto-5'-nükleotidase ile hidrolizi ile ortaya çıkan adenosin trombosit agregasyon inhibisyonuna ve vasodilatasyona neden olur. Bundan öteye, ATP ve ADP endotel hücreleri üzerindeki purinreseptörleri uyarak prostoglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ve NO sentez ve salınmasına neden olur (94).

Endotelial hücrelerin koagülasyonu inhibisyonunda dört mekanizma rol oynar (6).

- 1) Endotel hücrelerinin yüzeyindeki trombomodulin trombinin bağlar. Bu kompleks trombinin koagulan özelliğini inhibe eder ve trombinin protein C ye afinitesini artırır ve protein C yi aktive eder.
- 2) Esas olarak endotelial hücreler tarafından sentezlendiği düşünülen protein S, protein C'nin kofaktörü olarak rol oynar. Aynı zamanda aktive protein C olmadan da antikoagulan özellik taşır. Protrombinase ve intrinsik tenase kompleksini inhibe eder ve faktör Va ve VIIIa ile doğrudan etkileşir.
- 3) Heparan sulfat proteoglikanlar endotelin luminal yüzeyine ve subendotel bölgelerine salgınır. Heparan sülfatlar antitrombine bağlanarak aktive ederler. Böylece prokoagulan olan trombin, faktör Xa ve faktör IX a'nın inaktivasyonunu hızlandırır.
- 4) Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) karaciğer ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Endotel hücrelerinin apikal granüllerinde bulunduğu gösterilmiştir. Doku faktörü-faktör VIIa-faktör -Xa kompleksi TFPI tarafından inhibe edilir (94). TFPI-2, anneksin V ve protease nexins 1 ve 2 de endotele bağlı antikoagulan rol oynayabilirler.

Endotel hücreleri tissue plasminogen activator (tPA)'nın ana kaynağıdır (95). Egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, artmış venöz basınç ve trombin, plazminojen aktivasyonu ile birlikte tPA salınımına neden olur. Endotel hücrelerin yüzeyinde var olan plasminojen ve tPA reseptörleri etkin sınırlandırılmış fibrinolitik aktiviteye olanak sağlarlar.

Vasküler tonusun kontrolü temel olarak endotel tarafından üretilen vasodilatatörler -NO, PGI2 ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF) ve vasokonstrüktörler endotelin-1 ve superoksit arasındaki denge ile düzenlenir. NO ve PGI2 trombosit agregasyonunun inhibisyonu dışında vasodilatatör olarak rol oynarlar.

Vasküler tonusu düzenleyici diğer bir önemli etken süperoksit anyonlardır. Bu serbest radikallerin kaynağı endotel olabileceği gibi zararlanmış veya inflamasyon bölgesine toplanan inflamatuvar hücrelerde olabilir. Süperoksit radikalleri ve NO arasındaki



etkileşim peroksinitrit oluşumuna ve NO konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Peroksinitrite low-dansiteli lipoproteinlerin okside olmasına ve diğer proteinlerin olumsuz modifikasyonuna böylece endotelial disfonksiyona neden olur. Süperoksit oluşumunun artması PGI2 sentezini inhibe eder fakat tromboksan A2 (TxA2) sentezini etkilemez (96).

### **2.2.2. Endoteliyal Hücre Aktivasyonu ve İnflamasyon**

Endotel kan ve doku arasında pasif bir bariyer olmaktan çok değişik uyarılara cevap veren dinamik bir organdır. Endotel hücrelerinin aktivasyonu özellikle karmaşık bir proinflamatuvar ve protrombotik fenotip ve hücre koruyucu genlerin oluşumuna neden olur. Konakçı korunmasında ve doku tamirinde şüphesiz ki endotelial aktivasyonun önemli rolü vardır. Aynı zamanda sepsisten orak hücre hastalığına kadar farklı birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (97,98).

Endotelial disfonksiyon, özellikle NO olmak üzere vasodilatörlerin bioavilabilitesinde, endotel bağımlı vasodilatasyonda bozulma veya endotel kaynaklı kontraksiyon faktörlerinin artması ile karakterizedir. Geniş açıdan bakıldığında endotelial disfonksiyon, endotelial aktivasyon ile birlikte birçok proinflamatuvar ve prokoagülan değişiklikleri kapsar. Endotelial disfonksiyon ateroskleroziste belirgindir, aynı zamanda diyabet, preeklampsi, hipertansiyon, üremi ve diğer hastalıklarda da tanımlanmıştır (99).

Güncel bakış açısına göre aterosklerozis endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun kombinasyonunun oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalıktır (100,101). Kan ve doku arasında yer alan vasküler endotel, hemodinamik güçler ve kandan kaynaklanan sinyallere duyarlıdır ve vazoaktif maddelerin sentez ve salınımı ile reaksiyon verir. Vasküler hemostasis endotel-kaynaklı gevşeme ve kasılma etkili maddeler arasındaki denge ile sürdürülür. İnflamasyon ve klasik kardiovasküler risk faktörleri ile bu balansın bozulması, damarları aterom oluşumuna duyarlı hale getirir. Balangıç, ilerleme ve sonuçta aterosklerotik plağın rüptüründe endotel ve inflamatuvar mediatörler temel bir rol oynar gibi görülmektedir.

### **2.2.3. Endotelial Disfonksiyon**

Endotelial disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve nitrik oksit üretiminde bozulma ve / veya endotel-kaynaklı endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi

gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder. NO amino asit argininin NO sentetaz enzimi ile NO ve L-citruline dönüştürülmesi ile elde edilir. Endotel-kaynaklı gevşetici faktörlerden en önemlisidir ve vasküler tonusun ve vasodilatasyonun ayarlanmasında en önemli rolü oynar. Oluşan aterosklerozis ile koroner arterlerde endotel-bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına ve paradoksal vasokonstriksiyona, myokardial perfüzyonun azalmasına ve myokardial iskemiye neden olur. Vasomotor disfonksiyon olarak ifade edilen endotelial disfonksiyon, aterosklerozisin yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür.

NO vasodilatatör etkinin yanı sıra, vasküler zararlanma, inflamasyon ve trombosise karşı koruyucudur. NO lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder, vasküler düz kas hücrelerini nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu sınırlar (102,103). Hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Hiperkolesterolemi normal koşullarda lökositlerin sıkı adezyonuna dirençli olan endotel tabakasına kandaki lökositlerin bağlanmasına neden olur (104). Okside lowdensity lipoprotein (oxLDL) endotelial aktivasyona ve NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak biyolojik karakterinin değişmesine neden olur (105). Hipertansiyon ile ilişkili angiotensin II, vasokonstrüktördür ve NO'un karşıtı olarak etkir. Angiotensin II reaktif oksijen köklerinin üretimine, proinflamatuvar sitokinler interlökin (IL)-6 ve monosit kemotaktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonlarının artmasına ve endotel hücrelerinde vasküler cell adezyon molekül -1 (VCAM-1) in ifadesinin artmasına neden olur (106). Yeni risk faktörlerinden CRP seviyesinin artması; NO üretimini baskılayarak ve biyoaktivitesini azaltarak endotelial disfonksiyona neden olabilir (107). Bu endotelial değişiklikler damar duvarında inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların başlama ve ilerlemesinde bir ilk basamak oluşturur.

Sepsiste de hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF-a, IL-1, trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, tromboksan A2 ve NO endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel

permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişir (108).

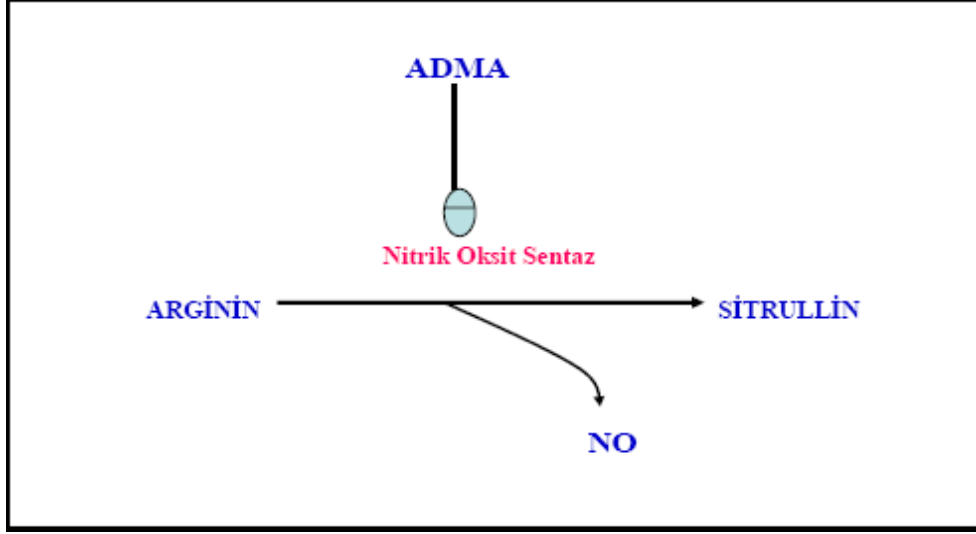
### 2.2.3.1. Asimetrik Dimetil Arjinin

ADMA, endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür (Şekil 2.7). NOS'un vücuttaki fonksiyonu, L-Arginin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır (109). Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik oksit (NO); trombosit agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder (110). NO'in fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotelial homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar (111).

ADMA, argininin posttranslasyonel metilasyonunun ardından hidrolizi ile oluşur. Klirensi böbreklerden olur. Böbrek yetmezliğinde, ADMA klirensinin azalması ile endotel disfonksiyonu başlamaktadır (112). ADMA'nın stereoizomeri Simetrik Dimetilarginin (SDMA) eşit miktarlarda olsa bile bu NO oluşum reaksiyonunu engellememektedir. Dimetil-arginin Dimetilaminohidrolaz (DDAH), ADMA'nın klirensinde görevlidir. DDAH ile ADMA, L-Sitrullin ve dimetilamine metabolize olur (113). Farklı renal hücrelerde NOS ile beraber gösterilmiştir. İnvitro hiperglisemide bu enzimin aktivitesinin azalması vasküler düz kas tonusu ve endoteli bozar ve ADMA düzeylerinin artışına yol açar (114).

Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır. Ayrıca oksidan stresi azaltan egzersiz gibi diğer durumların da ADMA'yı azalttığı düşünülmektedir (115).

Hiperhomosisteinemide de ADMA yükselmektedir (116). Bunun yanı sıra hiperhomosisteinemi tedavisi için verilen folik asidin ADMA'nın da plazma düzeylerinin azalmasını sağladığı rapor edilmiştir (117). Endotel disfonksiyonu, plazma ADMA düzeylerinin yükseldiği en belirgin durum olan koroner arter hastalıklarında risk faktörü olarak tıp literatüründe şimdiden yerini almıştır.



Şekil 2.7: NO sentezinde ADMA'nın rolü

ADMA'nın yükseldiği durumlar

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ( esansiyel hipertansiyon, hiperkolosteremi, hiperhomosisteinemi , akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği)
2. Diabetes mellitus
3. Multiple organ yetmezlikleri
4. Hipertroidizm
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
7. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein
8. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
9. Preeklampsi
10. Erektile Disfonksiyon

### 2.2.3.2. Trombomodülin

TM, endotel hücrelerinde lokalize trombin reseptörüdür (118). Plazma ve idrarda saptanır. Sağlıklı bir kişinin plazmasında 20 ng/ml düzeyinde bulunur. Endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kabul edilir (119).

Hemostaz, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki hassas dengenin sonucunda oluşan bir fizyolojik süreçtir. Bu dengenin koagülasyon lehine bozulması trombüs oluşumuna, fibrinolizin artışı ise kanamaya neden olmaktadır (120). Endotel hücresi yüzeyinde bulunan antikoagülan etkili bir integral membran glikoproteini olup trombin ile 1:1 kompleks oluşturur. TM' in 1981'de iki Amerikalı bilim adamı Esmon ve Owen tarafından keşfi, protein C'nin antikoagülasyondaki rolüne de dikkat çekmiştir. Protein C antikoagülan yolağının başlangıcındaki kritik rolünün keşfinden sonra, TM'in biyokimyasal yapısı, işlevleri üzerinde yoğun olarak çalışılmaya başlanmıştır. Trombinin, bu yüksek afiniteli reseptörüne bağlanması, trombinin substrat spesifitesinde değişikliğe yol açar. TM, protrombotik etkili trombinin fizyolojik bir antikoagülana dönüştürür. Trombinin işlevini bu şekilde modüle etme özelliğinden dolayı TM olarak adlandırılmıştır. Trombin-TM kompleksinin protein C'yi aktiveleme gücü, tek olarak trombinin etkisinden 1000 kez yüksektir. Aktive protein C, kofaktörü protein S ile birlikte FVa ve FVIIIa'yı parçalayarak protrombotik aktiviteyi azaltır. Protein C ve trombin üzerinden oluşturduğu antikoagülan etkilerin yanısıra, son zamanlarda, fibrinoliz, inflamasyon, kanser ve embriyogenezle ilişkili olarak protein C ve trombinden bağımsız etkileri de güncel araştırmalara konu olmaktadır (121).

TM'in fibrinoliz üzerine etkileri; TM'in antifibrinolitik etkisi trombin üzerinden ve trombinden bağımsız olmak üzere iki farklı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. TM, trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI)'nin aktivitesini uyararak, fibrin pıhtılardaki plazminojenin aktivasyonunu ve sonuçta fibrinolizi inhibe eder. Karboksipeptidaz yapısındaki TAFI, TM ile aktive olduktan sonra, fibrin molekülünü karboksi terminalindeki arjinin ve lizini uzaklaştırarak, fibrinolitik enzimlerin fibrin molekülü tarafından tutulmasını önler. Bu şekilde fibrin molekülü lizise dirençli duruma gelir. TM / trombin kompleksi, TAFI'in yanı sıra ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) ile de etkileşir (121). u-PA, plazminojeni plazmine çevirerek fibrinoliziste rol alır. TM, u-PA'nın inaktivasyonunu hızlandırır (122).

TM ve inflamasyon; İnflamasyon ve koagülasyon arasındaki kısır döngü başta ateroskleroz ve diyabet gibi sık rastlanan hastalıklar başta olmak üzere, inflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artrit gibi pek çok hastalığın patogeneğinde etkin rol oynar (123). İnflamatuvar süreçler, bir yandan koagülasyonu tetiklerken, doğal antikoagülanların yetersizliği de inflamatuvar süreçleri uyarıcı etki yapmaktadır. Sepsis gibi akut inflamatuvar durumlarda doğal antikoagülanların etkili olması da bunu doğrular. İnflamasyon, trombositlerin prokoagülan aktivitesini artırır. İnflamasyon sonucunda ortaya çıkan kompleman aktivasyonu, apoptoz ve nekroz, koagülasyonun başlayıp sürdürebilmesini kolaylaştıran membran yüzeylerinin oluşumunu artırırken, IL-6 gibi mediatörler trombosit sentezini uyarır, yeni sentezlenen bu trombositler daha trombojeniktir (124). Bypass greftleri ve aterosklerozda gözlenen vasküler hasardan da büyük ölçüde inflamatuvar süreçler sorumludur. Bypass greftlerinde arter değil venlerin kullanıldığı tavşan modellerinde, TM sentezinin aşırı derecede azaldığı, TM'deki bu azalmanın tromboz ve lökosit infiltrasyonu ile korele olduğu bildirilmiştir (125). Dengue ateşinin ciddiyet kriterlerinin araştırıldığı bir çalışmada; plazma soluble TM'in vasküler endotel hücre hasarı ve disfonksiyonunun bir markeri olduğu ve dengue şok sendromu (evre III ve IV hastalarda, evre I ve II hastalara göre soluble TM seviyeleri plazmada daha yüksek seviyelerde bulunmuş) için erken bir prediktör olabileceği savunulmuştur (126). Başka bir çalışmada ise plasmodium vivax sıtmasında serum TM seviyeleri yüksek bulunmuş, parazitemi miktarı ile aralarında korelasyon olmadığı, fakat yükselmiş olan serum soluble TM'in endotel hücresi hasarının hastalığın akut fazında olduğu kanısına varılmıştır (127). Başka bir çalışmada ise plazma TM seviyeleri septik ve non-septik hastalar arasında karşılaştırılmış ve septik hastalarda daha yüksek seviyeler ölçülmüş; duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değeri sırasıyla% 86.6,% 89.5 ve% 76.5 olarak bulunmuştur (128).

Tedavide TM; Sepsis sonucu gelişen DIC esas patoloji TNF-a ve interlekin (IL)-1 b gibi proinflamatuvar sitokinlere bağlı olarak TM ekspresyonundaki azalma sonucu protein C fonksiyonunda bozulmadır. Rekombinant TM verilerek bu patoloji engellenebilir (129). DIC'teki solubl TM düzeyleri organ disfonksiyonu için iyi bir belirteçtir ve kötü prognozu gösterir (130). Sıçanlarda yapılan deneylerde intraveöz solubl TM verilerek venöz tromboz önlenmiştir (131).

### 2.2.3.3. Endotelin-1

Endotelinler, bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir (132). İlk defa 1985 yılında Hickey ve ark. (133) tarafından, "endotensin veya endothelial contracting faktör" olarak tanımlanmış, 1988 yılında Yanagisawa ve ark. (134) tarafından kültürü yapılmış domuz aortu endotel hücrelerinden izole edilmiştir. Kimyasal yapıları, akrepler ve yılanlar tarafından yapılan ve bir nörotoksin olan sarafatoksinlere benzer. Endotelinler değişik organizmaların çeşitli hücre kültürlerinden elde edilmektedir (135). Geniş dağılımı, otojenite ve erişkin hayatı esnasındaki ekspresyonları, hücre içi faktörler olarak primer rolleri ve biyolojik etkilerinin kompleksliği nedeniyle otokoidler ve sitokinler olarak kabul edilmektedirler (136).

Endotelinler 21 aminoasitten oluşan polipeptit ailesinin bir üyesidir. Yapılarına katılan aminoasitler arasındaki çok az farklılıklarla; endotelin-1 (ET-1), endotelin-2 (ET-2) ve endotelin-3 (ET-3) olmak üzere üç izoformu vardır (137). Karboksil ucundaki 7. ve 11. aminoasitler ile amino ucundaki 1. ve 3. aminoasitler arasında iki tane zincir içi disülfid bağı vardır. İzopeptidler arasındaki temel fark, amino ucundaki segmentlerdedir (138).

Endotelin A (ETA) ve endotelin B (ETB) olmak üzere birbirine benzer iki endotelin reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler glikoproteinlerden oluşmuşlardır. ETA reseptörü, en yüksek afiniteyi ET1'e gösterirken, ETB reseptörü her üç forma eşit derecede afinite gösterir. Etkilerini G proteinler aracılığı ile oluştururlar (139).

ET reseptörlerinin çeşitli dokulardaki farklı dağılımı, endotelinlerin farklı etkiler oluşturmasına sebep olur. ETA reseptörleri kalp, beyin, damar düz kas hücrelerinde sentezlenir ve ET-1'in kasıcı etkisinden sorumludur. ETB reseptörleri ise böbrekler, uterus, santral sinir sistemi ve endotel hücrelerinde daha yoğun bulunmaktadır. Endotelinlerin endotel yüzeyinde bulunan ETB reseptörü ile etkileşimi sonucunda endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI2) açığa çıkarak vazodilatasyona yol açar (140).

ET-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve hücrel kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-endotelin birleşmesini takiben, G-proteinleri de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktifler. Fosfolipaz C'nin aktive olması, fosfotidilinositolün hidrolizine sebep olur. Hidroliz sonucu; inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol oluşur (DAG). IP3, sarkoplazmik retikulumdaki depolardan Ca<sup>2+</sup>

serbestleştirir ve intrasellüler Ca<sup>2+</sup> artışına neden olur. Intrasellüler Ca<sup>2+</sup>; nörotransmitter serbestleşmesini, salınımını ve hücrel kontraktıl mekanizmayı aktive eden miyozin hafif zincir kinazını da içeren çeşitli enzimlerin aktivasyonunu ve diğler mekanizmaları düzenler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar (141,142).

Endotelinler, endotelyal ve nonendotelyal hücreler tarafından üretilebilmektedir. Makrofajlar, monositler, hepatositler, böbrek mezengial hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, endotelyal hücreler ve çeşitli tümör hücrelerinin endotelin ürettikleri tespit edilmiştir. Çeşitli hücre kültürlerinde mitogenezi kuvvetli şekilde stimüle ettikleri bildirilmiştir. IL-8, IL-1, TNF-alfa gibi sitokinlerin etkisi ile keratinositlerden de ET-1 sentezlenebilmektedir. Sentezlenen ET-1, keratinositler üzerine otokrin büyüme faktörü etkisi gösterir ve keratinosit proliferasyonunu kronik olarak uyarır (143). Ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) yoluyla anjiogenezisi de uyarır (144).

#### **2.2.3.4. Von Willebrand Faktör**

vWf düz bir polipeptid olarak endotel hücresi ve megakaryositte sentezlenir (145). endotelde sentezlenen vWf multimerleri endotel altı dokuya ve kana geçer ayrıca endotel hücresinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWf ise trombositlerin alfa granüllerine depolanır. vWf dolaşımında molekül ağırlıkları 10.000 kD' a kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur. Molekülün multimerik yapısı hemostatik fonksiyonu bakımından çok önemlidir; molekül ağırlığı en yüksek multimerler, hemostatik olarak en etkin olanlardır (146). Yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin kaybı veya normal multimerik yapının bozulması hemostatik fonksiyonun da azalmasına veya kaybına yol açar (147). Büyük multimerler dolaşımında özgül proteazlar tarafından parçalanarak ufaltılır. Proteazların kırma yerindeki aminoasit değişiklikleri proteaza duyarlılığı artırabilir ve büyük multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolması ile karakterize tip 2A von Willebrand hastalığına neden olur (148). Diğler taraftan vWf multimerlerini kıran bir proteazın edinsel eksikliği dolaşımında en büyük multimerlerin birikmesi ile karakterize trombotik trombositopenik purpuraya neden olur (149).

vWf yaralanan damarın endotel altı dokusundaki kollajene ve trombositlerin GPIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına trombositlerin yapışmasını (adezyon) sağlar.



Ayrıca, arteriollerde olduğu gibi makaslama gerilimi yüksek olan damarlarda vWf trombosit agregasyonu da yaptırır. Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan koagülasyon aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWf aracılığı ile trombosit adezyon ve agregasyonu olur. vWf'ün bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile bağlantılıdır; büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır; bunlardaki azalma adezyon ve agregasyonun da az olmasına yol açar ve vWf düzeyi normal olsa bile etkin bir hemostatik yanıt oluşamaz ve yara yerinden kanama durdurulamaz. Bu nedenle von Willebrand hastalığı da tipik olarak küçük çaplı damarların bulunduğu mukozal yüzeylerden ve deriden uzun süreli kanamalar görülür. vWf'ün FVIII bağlama işlevi , multimerik yapıya bağımlı değildir. vWf, FVIII' i kendisine bağlayarak onu inaktivasyondan korur. Bu şekilde FVIII plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. vWf yoksa FVIII' in yarı ömrü 2 saate iner (150).

**vWf'ün kan düzeyini etkileyen faktörler:** vWf'ün kan düzeyi, genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalin veya adrenalin salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları vWf düzeyini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWf düzeyini azaltır. Kan grubu O olan bireylerin vWf düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %25 daha düşük düzeydedir (151,152).

### **2.2.3.5. İnterselüler Adezyon Molekülü-1**

Vücuttaki hücrelerin diğer hücrelerle ve/veya ekstraselüler matriks ile temasını, yapışmasını ve etkileşimlerini sağlayan moleküllere hücre adezyon molekülleri adı verilmektedir (153). Adezyon molekülleri, asıl olarak damar endoteli ve lökositler üzerinde bulunurlar. Adezyon moleküllerinin tanımlanması ve bu konuda yapılan yeni çalışmalar immünoloji ve moleküler hücre biyolojisinin çözümlenmemiş pek çok konusuna ışık tutmuş ve yeni ufuklar açmıştır. Bu konular içinde lökosit migrasyonu, lenfosit gelişimi, embriyonel gelişim, endotel hasarı ve inflamasyon gelir. Hücre adezyon molekülleri immün sistemin pek çok fonksiyonunda önemli görevler üstlenirler. Hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri sayesinde hücrelerde farklılaşma ve çoğalma gibi önemli aktiviteler başlar. Adezyon molekülleri birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynarlar. Sepsis ve septik şok, inflamasyon, transplantasyon, iskemi-reperfüzyon, ateroskleroz ve tromboz, kollajen doku hastalıkları, karsinogenez ve kanser metastaz biyolojisi en çok

araştırılan konulardır (154-156). ICAM-1 vasküler endotel hücrelerinde, lökositlerde, fibroblastlarda, bazı epitel hücrelerinde gösterilmiştir ve LFA1 (lymphocyte function-associated molecule) in ligandı olarak hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde önemli bir rol oynar (153, 156). ICAM-1 lenfosit agregasyonunu ve lenfositlerin endotele adezyonunu sağlayarak lökosit migrasyonunu regüle eder. Bazı inflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF $\alpha$ , İnterferon- $\gamma$ ) hücrel aktivasyona yol açarak ICAM-1'in hücre yüzeyinde ekspresyonunu arttıırırlar. Hücre yüzeyinde artmış ICAM-1 ekspresyonu immün sistem aktivasyonunun ve immün cevabın erken bir göstergesidir.

Son yıllarda sepsisin erken tanısı için değişik belirleyiciler konusunda araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Sesler ve arkadaşlarının septik şoklu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada ICAM-1 düzeyini sağlıklı gruba oranla belirgin miktarda yüksek saptadılar. Aynı çalışmada ölen hastalarda yaşayanlara oranla serum ICAM-1 düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur (157). Kuster ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada neonatal sepsisli prematüre bebeklerde serum ICAM-1 düzeyinin yükseldiğini bildirdilermiştir (158). Cowley ve arkadaşlarının sistemik enflamatuvar cevap sendromlu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada serum ICAM-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek değerlerde saptanmıştır (159). Whalen ve arkadaşları sepsisli multiorgan yetmezliği olan hastalarda plazma ICAM-1 düzeyinin arttığını saptamışlardır (160).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Çalışmanın Şekli**

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Nisan-2010 ile Eylül-2012 tarihleri arasında KKKA tanısı ile takip edilen erişkin yaştaki hastalar arasında ileriye dönük olarak yapılmıştır. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan 28.06.2010 tarih ve 4 sayılı karar ile izin alınmıştır.

#### **3.2. Hasta Seçimi**

Hastanemize Gümüşhane, Artvin, Bayburt, Giresun ve Erzincan İlleri kırsal kesimlerinden 2002 yılından beri KKKA hastaları yatırılarak takip ve tedavi edilmektedir. Nisan-2008 ile Eylül-2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda KKKA tanısı ile yatırılarak takip ve tedavi edilmiş olan erişkin hastalar çalışmaya alındı. KKKA tanısı, T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'ne gönderilmiş hasta serum örneklerinde çalışılmış olan KKKA PCR sonuçlarına göre kondu. KKKA PCR test sonucu pozitif olan hastalar çalışmaya alındı. Klinik takiplerde vücutlarının herhangi bir bölgesinde kanama olan hastalar (epistaksis, gingival kanama, ağız içi mukozasında kanama, makroskopik hematüri, gastrointestinal sistem kanaması ve fonksiyonel uterin kanama dışında kalan vajinal kanamalar) kanama gözlenen grup olarak kaydedildi ve bu gruba 36 hasta dahil edildi. Klinik takiplerinde herhangi bir vücut bölgesinde kanama tespit edilmeyen hastalar ise kanama gözlenmeyen grup olarak kaydedildi ve bu gruba 37 hasta dahil edildi. Bütün hastalara takip sırasında gerektiğinde kan ve kan ürünleri ve diğer destek tedavileri uygulandı. Hastalık nozokomiyal yol ile bulaşabildiğinden hastaların takibi sırasında sıkı bariyer önlemleri (eldiven, önlük, maske v.b.) alındı.

Her hasta için şu veriler hasta dosyalarına ve önceden oluşturulmuş formlara kaydedildi: (1) Demografik ve edpidemiyolojik veriler: yaş, cins, hastanın işi, hastanın yaşadığı yer, epidemi alanına seyahat öyküsü, kene ısırığı ve kene ile temas 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); (5) Klinik takiplerinde vücutlarının herhangi bir yerinde kanama olup olmadığı ve kanamanın lokalizasyonu; (6) Sonuç verileri: şifa veya ölüm.

### **KKKA TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARA AİT TAKİP FORMU**

**İSİM- SOYİSİM:**

**CİNSİYETİ:**

**YAŞI:**

**YATIŞ TARİHİ:**

**MESLEĞİ:**

**YAŞADIĞI İL: İLÇE:KÖY:**

**TABURCU/EX TARİHİ:**

**HASTALANDIĞI TARİH:**

**İNKÜBASYON SÜRESİ:**

**HAYVANCILIK :YAPIYOR/ YAPMIYOR**

**KENE ISIRMASI: VAR/YOK**

**TARIMLA UĞRAŞMA:VAR/YOK**

**AKİBETİ: ŞİFA İLE TABURCU/EXİTUS**

#### **SEMPTOMLAR**

**Baş ağrısı:** var/yok

**Kas ağrısı:** var/yok

**Kırıklık:** var/yok

**Boğaz ağrısı:** Yok/ Var

**Bulantı:** Yok/ Var

**Kusma:** Yok/ Var

**İshal:** Yok/ Var

**Öksürük:** Yok/ Var

**İdrar şikayeti:**Yok/Var

**Ateş:** Yok /Var

**Kanama:** Yok/Var (Epistaksis-Diş eti kanaması- Hematemez –Melena- Hematüri  
– Metroraji-Multiple)

## **BULGULAR**

**Yüzde hiperemi:** Yok /Var

**Ense sertliği:** Yok/ Var

**Konjunktival hiperemi:** Yok/ Var

**Sarılık:** Yok /Var

**Periton irritasyon bulguları:** Yok/Var

**Hepatomegali:** Yok/ Var

**Splenomegali:** Yok /Var

**Kalp dinleme bulguları:** Yok /Üfürüm var /Aritmi var / İkisi de var

**Deri döküntüsü:** Yok / Var (Makül - Peteşi - Ekimoz )

**Akciğer dinleme bulguları:** Yok/Var

## **LABORATUVAR BULGULARI (BAŞVURU ANINDA)**

Trombosit sayısı:

Hemoglobin:

Kan lökosit :

Sedimentasyon :

PT:

aPTT:

INR:

Fibrinojen:

ALT/ AST : LDH : CPK :

Kan şekeri: BUN : Kreatinin : CRP : Myoglobin:

## **UYGULANAN TEDAVİLER :**

Oral ribavirin tedavisi : Uygulandı / Uygulanmadı

Kan ve kan ürünleri (Ünite)

Trombosit suspansiyonu:

Eritrosit suspansiyonu :

Taze donmuş plazma:

İntravenöz immünglobülin (G veya M)

## **LABORATUVAR BULGULARI ( klinikte kaldığı süre boyunca her gün bakılanlar)**

Trombosit sayısı:

Hemoglobin:

Kan lökosit sayısı:

### **ATEŞİN GÜNLÜK TAKİBİ**

Ateş: var/yok

**SONUÇ:** Şifa/ ölüm

### **3.3. Sağlıklı Kontrol Gurubu Seçilmesi**

Sağlıklı Kontrol gurubu olarak hastalarla aynı yörede yaşayan, yaş ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu sağlıklı gönüllü erişkin erkek ve kadınlar arasından seçilen 29 kişi tarafından oluşturuldu. Kontrol grubundan sadece bir kez serum ET-1, ADMA ,TM, vWf ve ICAM-1 seviyeleri ölçülerek kaydedildi. Kontrol gurubunda hiçbir olguda bilinen gebelik, diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, hepatik ve renal yetmezlik, gastrointestinal hastalık, akut kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık ve erektil disfonksiyon öyküsü mevcut değildi. Ayrıca olguların hiçbiri son bir aydır herhangi bir sebeple ilaç kullanmıyordu.

### **3.4. Tanıya Yönelik Test Çalışmaları**

#### **3.4.1. Hasta Serumlarının Elde Edilmesi ve Saklanması**

KKKA şüpheli her hasta hastaneye kabul edildiğinde her hastadan 6 adet en az 2 ml serum ve plazma eldesi için kan örnekleri alındı. Bir serum örneği, KKKA tanısında kullanılan serolojik ve virolojik testlerin yapılması için KKKA Ulusal Referans Merkezi (Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü, Ankara)'ne gönderildi. Diğer serum ve plazma örnekleri, yeterli hasta sayısına ulaşıncaya kadar ADMA, ET-1 TM, vWf ve ICAM-1 seviyeleri çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Bu işlem hastaların yattığı her gün için tekrarlandı. Planlandığı şekilde takiplerde kanama olan ve olmayan hasta sayılarına ulaşıldığında ise bu hastalardan alınmış olan serum ve plazma örneklerinden hastanın yattığı ilk gün ve 5. güne ait olanlarda ADMA, ET-1 ve TM, vWf ve ICAM-1 seviyelerinin çalışılması için hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderildi.

### **3.5. Hematolojik, Biyokimyasal ve Diğer Testler**

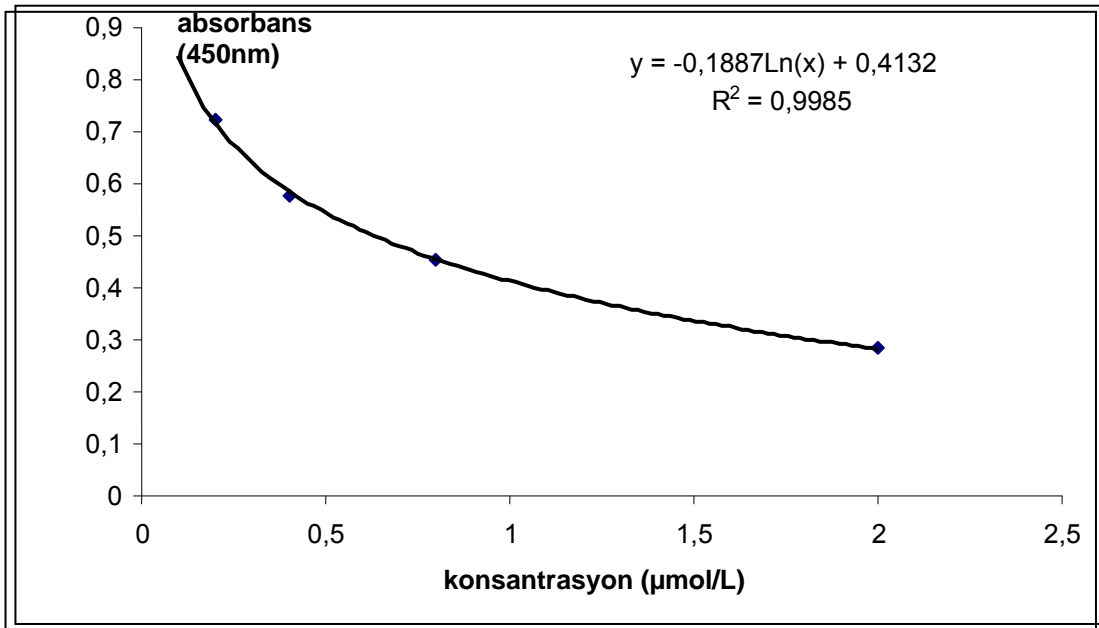
KKKA olgu tanımına uyan tüm hastalarda hasta yatışından itibaren mümkün olduğunca günlük olarak tam kan sayımı (testlerinde kan beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve hemoglobin) ve rutin biyokimyasal testler çalışılarak her hasta için ayrı ayrı formlara kaydedildi. Rutin biyokimyasal testlerde kan AST, ALT, LDH, CPK ve total bilirubin testleri günlük olarak kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin seviyeleri hasta yattığı sürece iki-üç günde bir çalışıldı. Ayrıca her hastada kan koagülasyon testleri PT, aPTT ve iki-üç günde bir çalışıldı. Serum C-reaktif protein (CRP) seviyeleri (Roche/Hitachi Cobas 6000 c501 otoanalizöründe Roche diagnostik orijinal kitleri kullanılarak, immünotürbidimetrik olarak ölçülmüştür) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) da hasta yattıktan hemen sonra en az bir

kez çalışıldı. Tam idrar analizleri Irys IQ 200 tam otomatik idrar cihazı ile kimyasal analiz için Arkray aution IDEA stripleri kullanılarak, mikroskopik analiz için Iris diagnostik orijinal solüsyonlar kullanılarak en az bir kez yapıldı. Gerekğinde ishali olan hastalarda dışkı mikroskopi ve kültürü, üriner yakınması olan hastalardan idrar kültür ve mikroskopi işlemleri yapıldı. Tüm hastalarda başlangıçta postero-anterior göğüs röntgenogramları mutlaka, ekokardiyografi işlemi ise gerektiğinde yapıldı. Hasta serum örnekleri Brucella antikörlerinin varlığı açısından tüp aglütinasyon testleri ile incelendi. Tam kan sayımı, hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter LH 750, USA tamotomatik kan sayım cihazı ile kendi orijinal solüsyonları kullanılarak ölçüm yapıldı. ESH, ALİFAX Test 1 TH cihazı ile kinetik kapiller fotometrik ölçüm prensibi ile ölçüldü ve milimetre/hr olarak ifade edildi. Kan PT ve aPTT fibrinojen ve D-dimer Diagnostica Stago firmasına ait Sta-R otoanalizöründe stago orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü ve sonuçlar saniye (sn) olarak ifade edildi. Rutin biyokimyasal testler hastanemiz biyokimya laboratuvarında enzimatik-kolorimetrik yöntem ile Roche Modüler otoanalizörü ile ticari roche diagnostik kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı.

### **3.6. Serum ADMA Seviyelerinin Ölçülmesi**

Serum ADMA düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit ile firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. (Immun Diagnostik Lot No:1109-KA343, Kat No : K7860). örneklerin teste hazırlığı için 25 µL standart, kontrol ve serum numunesi pleyt üzerinde belirlenen kuyucuklara yüklendi. 200 µL reaksiyon tamponu ilavesinin ardından

türevlendirme reaktifinden 25 µL eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Deney için kullanılacak ve önceden kaplanmış olan pleyt öncelikle dilue edilmiş yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 150 µL dilusyon tamponu ilave edildi. Türevlendirilmiş standart, kontrol ve serum örneklerinden 50 µL duplike bir şekilde pleyte yüklendi ve iki saat oda sıcaklığında çalkalayıcı üzerinde inkübasyona bırakıldı. Sürenin ardından pleyt beş kez yıkandı ve peroksidaz konjugatı ilave edilerek 30 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar tekrar beş kez yıkanarak 100 µL substrat çözeltisi ilave edildi ve karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Son olarak reaksiyonun durdurulması için sülfirik asit içeren stop solüsyonundan 100 µL eklenerek örnek absorbanları 450 nm’de VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) mikroyokuyucu ile ölçüldü. Hasta ve kontrol örneklerine ait serum ADMA konsantrasyonları aşağıdaki standart grafiği yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar µmol/L cinsinden verildi.



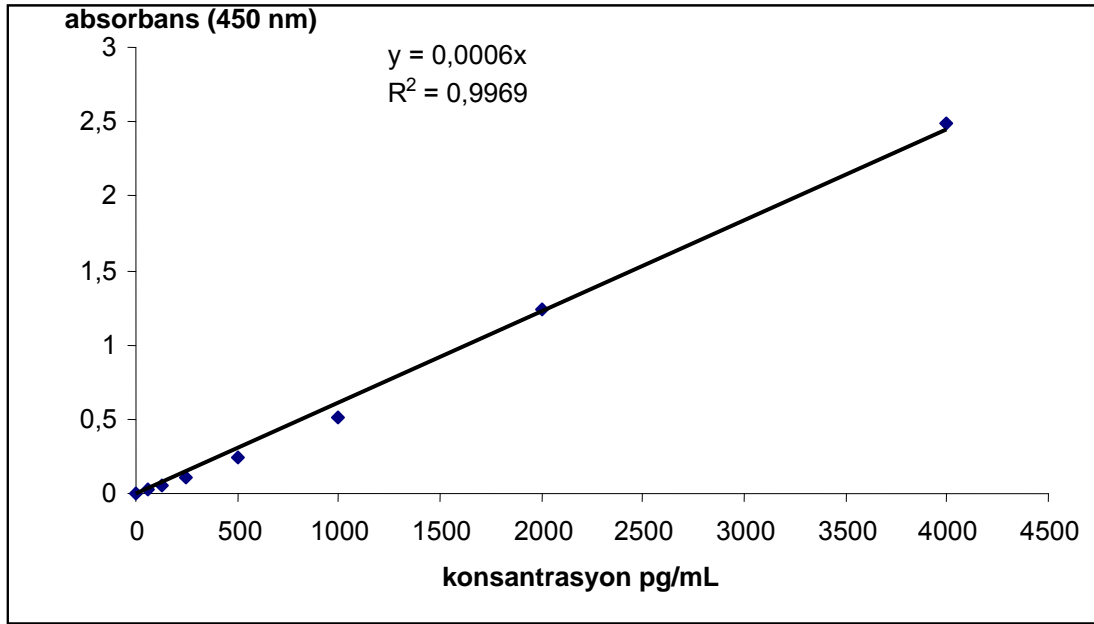
**Grafik 3.1:** ADMA konsantrasyonu ölçmede kullanılan standart grafik.

### 3.7. Serum Trombomodulin Seviyelerinin Ölçülmesi

Serum trombomodulin düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit ile firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. (R&D Systems Kat No : DTHBD0). Örnek ve reaktifler oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışma pleytinde her bir kuyucuğa 100 µL assay diluenti eklendi. Ardından standart, kontrol ve örneklerden 50 µL belirlenen kuyucuklara eklenerek oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda



kuyucuklar yıkama tamponuyla dört kez yıkandıktan sonra 200 µL trombomodulin konjugatı eklendi ve iki saatlik bir inkübasyona daha bırakıldı. Tekrar yıkanan kuyucuklara 200 µL substrat çözeltisi ilave edildi ve karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda reaksiyonu durdurmak için 50 µL stop solüsyonu eklendi ve absorbanslar 450 nm’de VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) mikroyeylet okuyucu ile ölçüldü. Hasta ve kontrol örneklerine ait serum TM konsantrasyonları aşağıdaki standart grafiğı yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

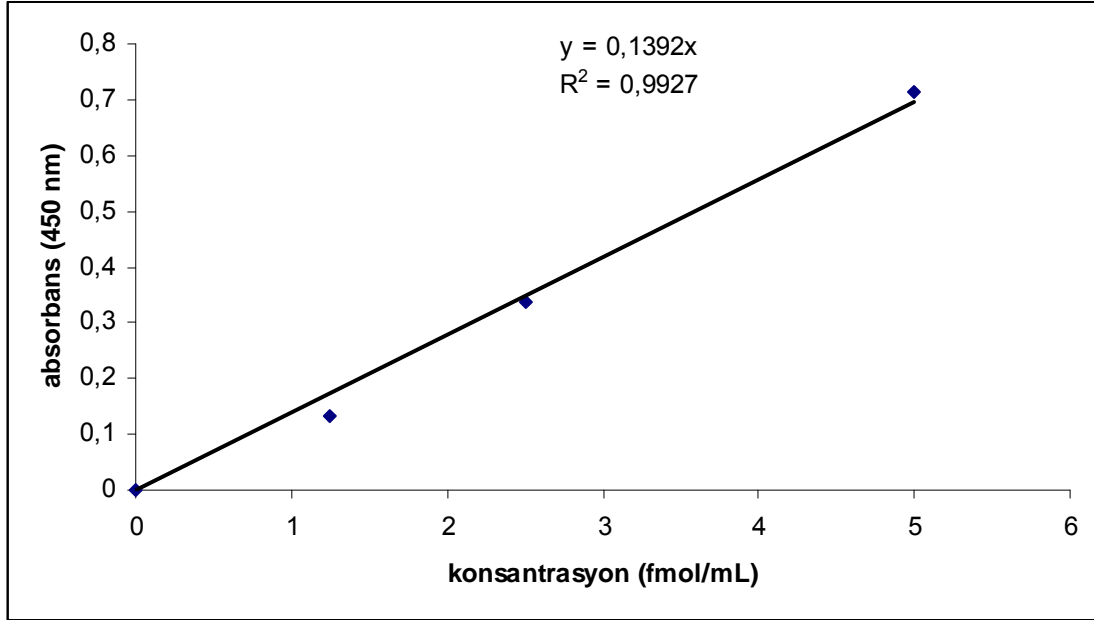


**Grafik 3.2:** TM konsantrasyonu ölçmede kullanılan standart grafiğı.

### 3.8. Serum Endotelin-1 Seviyelerinin Ölçülmesi

Serum endotelin 1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit ile firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. (Biomedica Group Kat No: BI-20052). Bütün reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra pleylet üzerinde belirlenen kuyucuklara standart, kontrol ve örneklerden 50 µL ilave edildi. 200 µL antikor çözeltisi eklendikten sonra bir gece oda sıcaklığında bekletildi. İnkübasyonun ardından pleylet beş kez yıkanarak 200 µL enzim konjugat çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında bir saat inkübasyona bırakıldı. Tekrarlanan beş kez yıkamayı takiben 200 µL substrat çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi. Son olarak reaksiyonu sonlandırmak için 50 µL stop çözeltisi ilave edildi ve absorbanslar 450 nm’de VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) mikroyeylet okuyucu ile ölçüldü. Hasta ve kontrol örneklerine ait serum endotelin 1

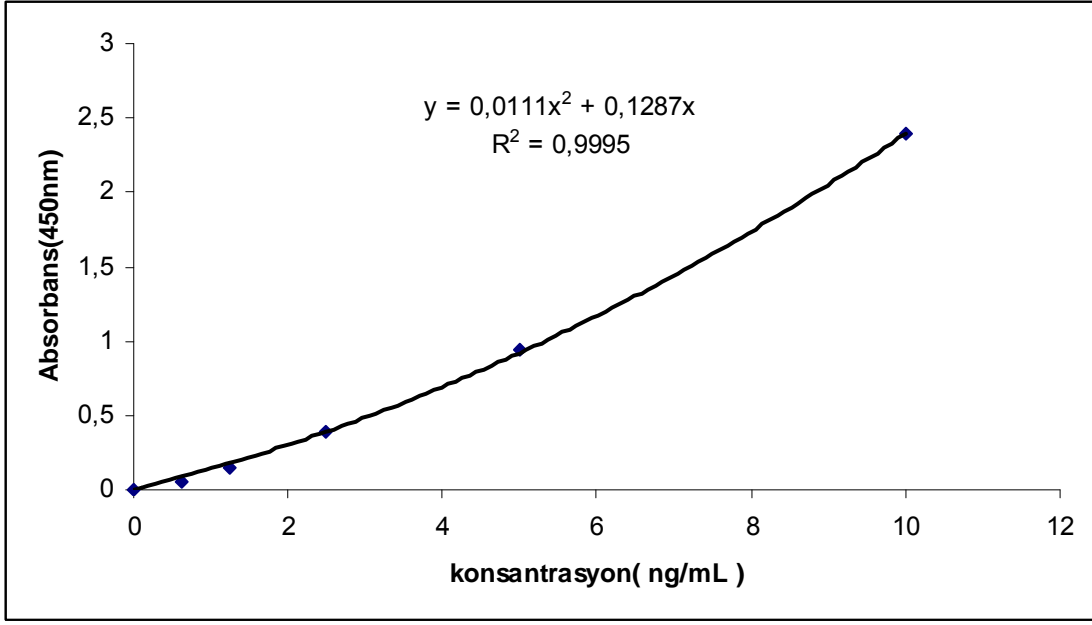
konsantrasyonları aşağıdaki standart grafiği yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar fmol/mL cinsinden verildi.



**Grafik 3.3:** ET-1 konsantrasyonu ölçmede kullanılan standart grafik.

### 3.9. Serum Sıcam- 1 Seviyelerinin Ölçülmesi

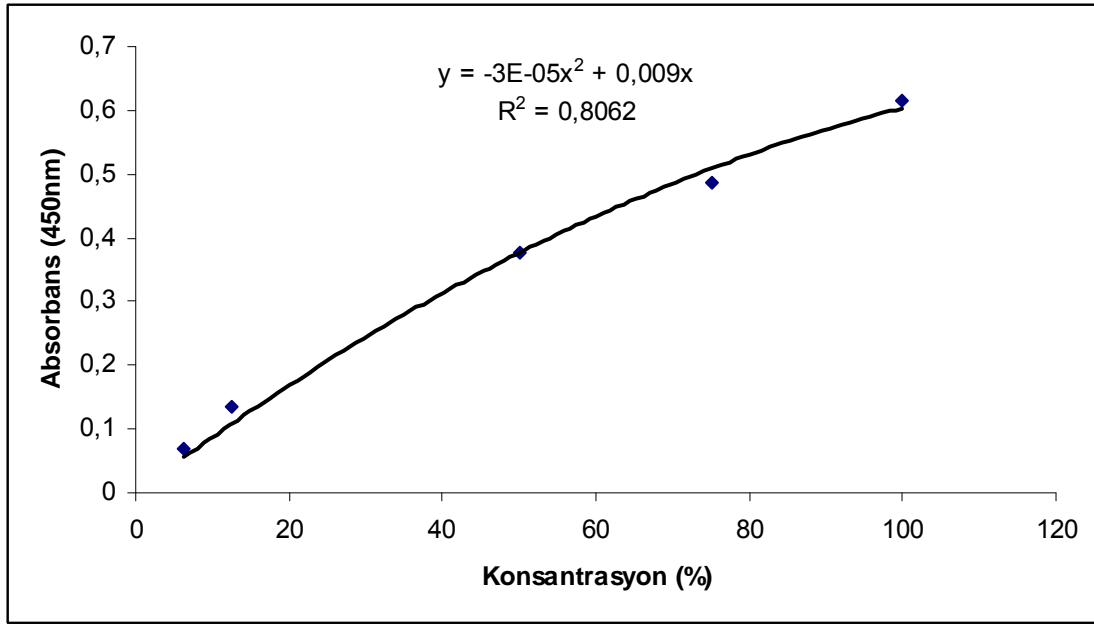
Serum sICAM-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit ile firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. (Invitrogen Corporation Kat No:KHS5411). Serum örnekleri numune diluenti ile yüz kat seyreltildikten sonra standartlar hazırlandı ve her birinden pleyte 100  $\mu$ L eklendi. Ardından HRP-konjugat hazırlanarak her kuyucuğa 50 $\mu$ L ilave edildi. Plate iki saat oda sıcaklığında çalkalayıcıda inkübe edildi. Süre sonunda plate üç kez yıkanarak kuyucuklara 100  $\mu$ L substrat reaktifi eklendi ve karanlıkta on dakika inkübasyona bırakıldı. 100  $\mu$ L stop solusyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve absorbanslar 450 nm'de VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) mikroyet okuyucu ile ölçüldü. Hasta ve kontrol örneklerine ait serum sICAM-1 konsantrasyonları aşağıdaki standart grafiği yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



**Grafik 3.4:** ICAM-1 konsantrasyonu ölçmede kullanılan standart grafik.

### 3.10. Von Willebrand Faktör Seviyelerinin Ölçülmesi

Serum vWF düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit ile firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. ( american diagnostica GmbH Ref No 885). Yirmi kat seyreltilen hasta ve kontrol serumlar ve hazırlanan standartlardan belirlenen kuyucuklara 100 µL eklendi. Oda sıcaklığında bir saat bekletildikten sonra pleyt altı kez yıkandı ve her bir kuyucuğa 100 µL hazırlanan vWf konjugatından eklendi. Oda sıcaklığında onbeş dakika inkübasyondan sonra yıkama işlemi dört kez tekrarlandı. Yıkamanın ardından substrat çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında ve karanlıkta onbeş dakika bekletildi. 100 µL stop solusyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Absorbanslar 450 nm’de VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) mikroye okuyucu ile ölçüldü. Hasta ve kontrol örneklerine ait serum vWf aktiviteleri aşağıdaki standart grafiği yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar IU/mL ‘ye denk gelen % cinsinden verildi.



**Grafik 3.5:** vWf konsantrasyonu ölçmede kullanılan standart grafik.

### 3.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan 73 hastadan elde edilen tüm veriler Microsoft Windows veritabanlı Statistical Package for Social Sciences (SPSS; Ver: 13.0) istatistik programına yüklendi. Hastalara ait epidemiyolojik veriler önce sağlıklı kontrol gurubu ve hasta kontrol gurubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldılar. Daha sonra KKKA hasta gurubu kanama olan ve olmayan KKKA hastaları olarak iki guruba ayrıldı ve bu hastalardan elde edilen epidemiyolojik veriler, başlangıç klinik, laboratuvar, tedavi ve sonuç verileri karşılaştırıldılar. Ölçümlerle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde student-t testi veya Paired-Samples Test, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi veya Wilcoxon testinden uygun olanı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak farkı anlamlı olan parametrelerin cut off noktaları, eğri altında kalan alan (area under curve (AUC)), duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerlerin (NPD) hesaplanması için işlem karakteristik Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılıma uyan veriler için Pearson testi, normal dağılıma uymayan veriler için Spearman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Grafikler için error bar grafik kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 73 KKKK hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların 34 (%46,6)'ü erkek, 39 (%53,4)'u kadındı. Toplam 73 hastanın yaşları (ortalama±standart sapma) 45,1±16,8 di. Sağlıklı kontrol gurubundaki 29 kişinin 13 (%44,8)' ü kadın, 16 ( %55,2)'sı erkek ve yaşları 41,1±11,3 yıl idi. Guruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark istatistiksel olarak önemsizdi (yaş ve cinsiyet için sırası ile; P=0,171, p=0,433). Hasta grubunun 20 (%27,4)'si ev hanımı, 47(%64,4)'si çiftçi ve 6(%8,2)'si hayvancılıkla uğraşıyordu. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında mesleksen açıdan da istatistiksel fark olmadığı görüldü. (p=0,199). Hastaların 47(%64,4)'sinde hayvan teması, 69(%94,5)'unda kırsal kesimde yaşama (KKKA olgularının varlığının belirlendiği bir bölgede), 53(%72,6)'ünde kene temas öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan hastalardan 36'sı (%49,3) başvuru anında veya klinikte takipleri esnasında vücutlarının herhangi bir bölgesinde kanama olan hastalardı. 37 hastada (%50,7) ise başvuru anında ve klinik takiplerinde kanama gözlenmedi. KKKK'lı hastaların demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile kontrol grubuna ait demografik özellikler tablo-4.1 de gösterilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo-4.1:** KKKA tanısı ile takip edilen hastalarla sağlıklı kontrol grubuna ait demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken	KKKA'lı hastalar (n=73)	Sağlıklı kontrol grubu (n=29)	P
<b>Yaş, Ort. ± SS (min-max)</b>	45,1±16,8 (17-78)	41,1±11,3 (19-58)	0,171
<b>Cins, n (%)</b>			
Erkek	34 (46,6)	16 (55,2)	0,433
Kadın	39 (53,4)	13 (44,8)	
<b>Meslek, n (%)</b>			
Ev hanımı	20 (27,4)	6 (20,7)	0,199
Çiftçi	47 (64,4)	17 (58,6)	
Hayvancılık	6 (8,2)	6 (20,7)	
<b>Risk faktörleri, n (%)</b>			
Hayvan teması	47 (64,4)		
Kırsal kesimde yaşama	69 (94,5)		
Kene teması	53 (72,6)		
<b>Semptomlar, n(%)</b>			
Halsizlik	69(94,5)		
Kas ağrısı	51(69,9)		
Ateş	67(91,8)		
Baş ağrısı	61(83,6)		
Karın ağrısı	27(37,0)		
Bulantı	49(67,1)		
İştahsızlık	54(74,0)		
Yaygın vücut ağrısı	66(90,4)		
İshal	11(15,1)		
<b>Bulgular, n(%)</b>			
Ateş	67(91,8)		
Konjunktival hiperemi	56(76,7)		
Makülopapüler döküntü	42(57,5)		
Hepatomegali	34(32,9)		
Diş eti kanaması	11(15,1)		
Hematüri	15(20,5)		
Vajinal kanama	17(23,3)		
Melena	1(1,4)		

Kanama gözlenen grupta 22 (%61,1) kadın, 14 (%38,9) erkek, toplam 36 olgunun yaşları (ortalama ± Standart sapma) 44,9±14,8 yıl, kanama gözlenmeyen grupta 17 (%45,9) kadın, 20 (%54,1) erkek, toplam 37 olgunun yaşları (ortalama ± Standart sapma) 45,3±18,8 yıldır. Kanama gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu. Kanama gözlenen grupta hastaneye başvuru anında 36 hastanın 33(%91,7)'ünde ateş, 34 (%94,4)'ünde halsizlik, 28 (%77,8)'inde kas ağrısı, 31(%86,1)'inde baş ağrısı,

15(%41,7)' inde karın ağrısı, 23(%63,9)'ünde bulantı, 27 (%75)'sinde iştahsızlık, 34(%94,4)'ünde yaygın vücut ağrısı ve 4(11,1)'ünde ise ishal semptomları mevcuttu. Her iki grubun hastaneye başvuru anında semptomların görülme sıklığı açısından karşılaştırılması yapıldığında ateş, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, yaygın vücut ağrısı ve ishal yönünden her iki grupta semptomların görülme sıklığı açısından aralarında istatistiksel farkın olmadığı görüldü (Tablo4.2).

**Tablo4.2:** Kanama görülen ve görülmeyen KKKK hastalarına ait semptom ve bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Kanama görülen grup ( n=36)	Kanama görülmeyen grup ( n=37)	P
<b>Yaş, Ort. ± SS (min-max)</b>	44,9±14,8 (22-75)	45,3±18,8 (17-78)	0,923
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Erkek	14 (38,9)	20 (54,1)	0,194
Kadın	22 (61,1)	17 (45,9)	
<b>Semptomlar, n(%)</b>			
Halsizlik	34 (94,4)	35 (94,6)	1,000
Kas ağrısı	28 (77,8)	23 (62,2)	0,231
Ateş	33 (91,7)	34 (91,9)	1,000
Baş ağrısı	31 (86,1)	30 (81,8)	0,792
Karın ağrısı	15 (41,7)	12 (32,4)	0,414
Bulantı	23 (63,9)	26 (70,3)	0,562
İştahsızlık	27 (75,0)	27 (73,0)	0,945
Yaygın vücut ağrısı	34 (94,4)	32 (86,5)	0,430
İshal	4 (11,1)	7 (18,9)	0,515
<b>Bulgular, n(%)</b>			
Ateş	33 (91,7)	34 (91,9)	1,000
Konjunktival hiperemi	32 (88,9)	24 (64,9)	0,031
Makülopapüler döküntü	23 (63,9)	19 (51,4)	0,278
Hepatomegali	14 (38,9)	10 (27,0)	0,281
Diş eti kanaması	11 (30,6)	0 (0,0)	-
Hematüri	11 (30,6)	4 (10,8)	0,072
Vajinal kanama	17 (47,7)	0 (0,0)	-
Melena	1 (2,8)	0 (0,0)	-

KKKK hastaları hastaneye başvurduğu sıradaki fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde; kanayan grupta 33(%91,7) hastada ateş, 32(%88,9)'sinde konjunktival hiperemi, 23(%63,9)'ünde makülopapüler cilt döküntüsü, 14(%38,9)'ünde hepatomegali, 11(%30,6) diş eti kanaması ve hematüri, 17(%47,7)'sinde vajinal kanama ve 1(%2,8)'inde melena tespit edildi. Menstruasyon dışı vajinal kanama, melena ve diş eti kanaması olan tüm hastalar kanayan gruba dahil edildi. Kanamayan grupta 1 hastada menstruasyona bağlı vajinal kanama olup kanaması olmayan hasta grubuna dahil edildi. Başvuru anında fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında kanama gözlenen grupta konjunktival hiperemi hastaların

32(%88,9)' sinde bulunurken, kanama gözlenmeyen grupta ise 24(%64,9) hastada vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,031$ ). Diğer bulgular için gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemi yoktu (Tablo 4.2).

Hastalarımızın inkübasyon süresi  $4,1\pm 2,5$  gün olarak belirlenmiştir. Kanayan grupta inkübasyon süresi  $4,2\pm 2,7$  gün iken, kanamayan grupta  $4,0\pm 2,4$  gün idi. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,733$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** İnkübasyon sürelerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Kanama görülen grup (n=36)	Kanama görülmeyen grup (n=37)	P
İnkübasyon süresi (gün)	$4,2\pm 2,7$	$4,0\pm 2,4$	0,733

Hastalarımızın hastanede yatış süresi  $6,7\pm 2,2$  gün olup, kanayan gruptaki hastalar  $7,2\pm 2,5$  gün, kanamayan gruptaki hastalar ise  $6,3\pm 1,7$  gün hastanede kaldı (Tablo 4.4). Hastanede yatış süresi açısından her iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamı yoktu ( $p=0,075$ ).

**Tablo4.4:** Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının hospitalizasyon sürelerinin karşılaştırılması

Gruplar	Kanama görülen grup (n=36)	Kanama görülmeyen grup (n=37)	P
Hastanede kalış süreleri (gün)	$7,2\pm 2,5$	$6,3\pm 1,7$	0,075

Tüm KKKA hastalarının ilk değerlendirmedeki laboratuvar bulguları Tablo 4.5'te verilmiştir. Genel olarak tüm KKKA hastalarında hastaneye kabul edildiğinde laboratuvar bulgularında bozulmaların olduğu gözlemlendi. Çoğu hastanın başvuru anında lökopenik olduğu gözlemlendi. Hiçbir hastada başvuru anında lökositoz yoktu. Hastaneye başvuruda kanayan grupta ortalama beyaz küre sayısı kanama olmayan gruba göre daha yüksek idi. Ortalama kan beyaz küre sayıları açısından kanayan ve kanamayan gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,430$ ). Kanayan grubun ortalama kan trombosit sayısının, kanamayan gruba göre hastaneye başvuru anında belirgin olarak düşük olduğu görüldü. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Yine kan hemoglobin değerlerinin başvuru anında kanayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kanamayan gruba göre daha düşük olduğu dikkati çekti ( $p=0,011$ ). Hastaların başvuru anında bakılan PT, aPTT, INR ve D-dimer değerleri kanayan grupta, kanamayan gruba göre daha yüksekti ve bu fark dört



parametre içinde istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Başvurudaki CRP değerlerine baktığımızda ise kanayan gruptaki ortalama CRP seviyesinin, kanamayan gruba göre daha yüksek olduğu, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ( $p=0,102$ ). AST, LDH, CPK ve myoglobin değerlerindeki yine kanayan grupta anlamlı bir şekilde daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Ciddiyet kriteri olarak kabul edilen yükselmiş INR ve AST'nin kanayan hasta grubunda kanamayan gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. ALT, BUN ve kreatinin değerlerine bakıldığında ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Sadece 2 hastada diyaliz ihtiyacı gösteren renal yetmezlik gelişti ve her iki hastada kaybedildi.

**Tablo4.5.** KKKA hastalara ait başlangıç rutin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar testi	Kanama görülen grup (n=36)	Kanama görülmeyen grup (n=37)	P	Referans aralığı
Beyaz Küre( $\times 10^3$ /uL)	2,9 $\pm$ 2,5	2,4 $\pm$ 1,3	0,430	4.8-10.8
Trombosit ( $\times 10^3$ /uL)	25,5 $\pm$ 20,5	71,1 $\pm$ 28,1	<0,001	130-400
Hemoglobin (g/dL)	13,2 $\pm$ 1,9	14,3 $\pm$ 1,5	0,011	12-17
PT (s)	14,8 $\pm$ 2,9	13,0 $\pm$ 1,2	0,001	11-14
aPTT (s)	44,4 $\pm$ 12,9	34,1 $\pm$ 4,5	<0,001	22-40
INR	1,31 $\pm$ 0,3	1,15 $\pm$ 0,2	0,003	
CRP (mg/L)	2,68 $\pm$ 3,2	1,73 $\pm$ 2,3	0,102	0-0,5
AST (U/L)	348 $\pm$ 466	144 $\pm$ 150	0,016	0-35
ALT (U/L)	133 $\pm$ 152	86 $\pm$ 92	0,104	0-45
LDH (U/L)	1153 $\pm$ 726	784 $\pm$ 453	0,012	<248
CPK (U/L)	1327 $\pm$ 1923	443 $\pm$ 428	0,016	20-200
Kreatinin (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,3	0,057	0.6-1.2
BUN (mg/dl)	17,5 $\pm$ 11,0	13,4 $\pm$ 8,6	0,083	6-20
Myoglobin (ng/ml)	279 $\pm$ 516	142 $\pm$ 295	0,039	25-58
D-dimer (Mikrogram/ml)	11,1 $\pm$ 14,3	1,7 $\pm$ 1,3	<0,001	0-0,5

Hastalar ve kontrol grubu başlangıçtaki serum endotel disfonksiyon belirteç seviyeleri açısından karşılaştırıldılar (Tablo 4.6). ADMA seviyesi hasta grubunda (ortalama $\pm$ standart sapma) 0,13 $\pm$ 0,09  $\mu$ mol/L, sağlıklı kontrol grubunda ise 0,63 $\pm$ 0,19  $\mu$ mol/L olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda serum ET-1 seviyesi (ortalama $\pm$ standart sapma) 1,53 $\pm$ 1,72 fmol/mL, sağlıklı kontrol grubunda ise 0,77 $\pm$ 0,48 fmol/mL olarak ölçüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Serum TM seviyelerine bakıldığında ise hasta grubunda 548 $\pm$ 192 pg/mL, sağlıklı kontrol

grubundaysa 629±129 pg/mL olarak ölçüldü. TM seviyelerinin hasta grubunda daha düşük çıkması istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,039). vWf ve ICAM seviyeleri hasta grubunda sırası ile 17050 ±7863 IU/mL ve 958,4±128 ng/mL olarak ölçüldü. Her iki belirteçte kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (p<0,001).

**Tablo4.6.** KKKA ve Sağlıklı kontrol grubunun serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması (hastaneye kabulde)

<b>Endotel belirteci</b>	<b>disfonksiyon</b>	<b>KKKA (n=73)</b>	<b>Kontrol (n=29)</b>	<b>P</b>
ADMA(µmol/L)		0,13±0,09	0,63±0,19	<0,001
(ortalama±standart sapma)				
ET-1(fmol/mL)		1,53±1,72	0,77±0,48	<0,001
(ortalama±standart sapma)				
TM(pg/mL)		548±192	629±129	0,039
(ortalama±standart sapma)				
vWf (IU/mL)		17050 ±7863	7129±7560	<0,001
(ortalama±standart sapma)				
ICAM -1 (ng/mL)		958,4±128	687,8±206	<0,001
(ortalama±standart sapma)				

Hastaneye kabulün ilk gününde ölçülen endotel disfonksiyon belirteçleri ayrıca kanama gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında da karşılaştırıldı (Tablo 4.7). Hastaneye kabulde bakılan ADMA, ET-1 ve ICAM-1 seviyeleri açısından kanayan ve kanamayan gruplar arasındaki fark her üç belirteç içinde istatistiksel açıdan önemsizdi (p>0,05). TM seviyeleri kanayan grupta 604±238 pg/mL, kanamayan grupta ise 493±110 pg/mL olarak ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,014). vWf ise kanayan grupta 18997±7758 IU/mL kanamayan grupta ise 15156±7595 IU/mL olarak ölçüldü ve gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (P=0,036).

**Tablo 4.7.** Kanama görülen ve görülmeyen KKKA hastalarının serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması (hastaneye kabulde)

<b>Endotel belirteci</b>	<b>disfonksiyon</b>	<b>Kanama görülen grup (n=36)</b>	<b>Kanama görülmeyen grup (n=37)</b>	<b>P</b>
ADMA		0,13±0,08	0,13±0,1	0,599
ET-1		1,56±1,83	1,51±1,63	0,739
TM		604±238	493±110	0,014
vWf		18997±7758	15156±7595	0,036
ICAM- 1		957,3±124	959,4±134	0,946

ADMA, ET-1, TM ve vWf seviyeleri hastaların klinikte takiplerinin beşinci gününde tekrar ölçüldü ve kanayan- kanamayan gruplar arasındaki farklar karşılaştırıldı (Tablo 4.8). Her dört belirteçinde serum düzeyleri gruplar arasında istatistiksel anlamda farklı bulundu ( $P<0,05$ ). ICAM -1 seviyeleri açısından ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,521$ ).

**Tablo 4.8.** Kanama görülen ve görülmeyen KKKK hastalarının serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması (5.günde)

<b>Endotel belirteci</b>	<b>disfonksiyon</b>	Kanama görülen grup ( n=36)	Kanama görülmeyen grup ( n=37)	<b>P</b>
ADMA (5. gün)		0,72±0,38	0,52±0,28	0,012
ET-1 (5. gün)		1,95±1,53	1,37±1,81	0,006
TM(5. gün)		836±348	609±205	0,001
vWf (5.gün)		19304±7937	15095±7208	0,02
ICAM -1 (5.gün)		951±123	971±144	0,521

Kanama olmayan gruptaki hiçbir hastaya trombosit replasmanı yapılmadı. Kanama olan 36 hastanın hepsine aferez yöntemle hazırlanmış trombosit replasmanı yapıldı. Kanama olan grupta kişi başına verilen aferez trombosit replasmanı ortalama 5,63 ünite idi. Kanamayan grupta yine hiçbir hastaya eritrosit replasmanı yapılmadı. Kanayan grupta ise 6(%16,6) hastaya eritrosit replasmanı yapıldı. Kanama olmayan 1(%2,7) hastaya taze donmuş plazma (TDP) verilirken, kanama olan grupta ise 14(%38,8) hastaya TDP verildi. TDP verilen hastalarda kişi başına verilen ortalama TDP miktarı 6 ünite idi.

Gruplar kendi içlerinde hastaneye kabul ve klinikte takiplerinin 5. gününde endotel disfonksiyonlarının seviyelerinin değişimi açısından irdelendi (Tablo 4.9). Serum ADMA seviyeleri kanayan ve kanamayan grupta 5. günde, 1. güne göre istatistiksel anlamda daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). ET-1 seviyesi ise kanayan grupta 5. günde 1. güne göre artmış olarak saptandı. Ancak bu artışın istatistiksel önemi yoktu ( $p=0,088$ ). Kanamayan gruptaysa serum ET-1 seviyesinin 1. günde 5. güne göre daha yüksek olduğu, ancak bu farkında istatistiksel anlamı olmadığı belirlendi ( $p=0,404$ ). TM'de hem kanayan grupta, hem de kanamayan grupta 5. günde 1. güne göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). vWf düzeyleri kanayan grupta 5. günde 1. güne göre daha yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p=0,017$ ). Kanamayan grupta ise anlamlı olarak 5. günde daha düşük seviyede tespit edildi ( $p=0,038$ ). ICAM-1 seviyeleri ise yine her iki grupta 5. ve 1. günler arasında istatistiksel açıdan önemli olmayan bir şekilde değişim gösterdi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9:** Kanama görülen ve görülmeyen KKKK hastalarının hastaneye kabul ve 5. günde serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin karşılaştırılması

Endotel disfonksiyon belirteci	1. gün	5.gün	p
<b>ADMA</b>			
Kanamalı grup	0,13±0,08	0,72±0,38	<0,001
Kanamasız grup	0,13±0,1	0,52±0,28	<0,001
<b>ET-1</b>			
Kanamalı grup	1,56±1,83	1,95±1,53	0,088
Kanamasız grup	1,51±1,63	1,37±1,81	0,404
<b>TM</b>			
Kanamalı grup	604±238	836±348	<0,001
Kanamasız grup	493±110	609±205	0,001
<b>vWf</b>			
Kanamalı grup	18997±7758	19304±7937	0,017
Kanamasız grup	15156±7595	15095±7208	0,038
<b>ICAM -1</b>			
Kanamalı grup	957,3±124	951±123	0,446
Kanamasız grup	959,4±134	971±144	0,381

Hastalara ait rutin laboratuvar test sonuçları Tablo 4.10’de gösterildiği şekilde kanayan ve kanamayan grupların kendi içlerinde kliniğimizde yatışın 1. ve 5. günlerindeki değişim incelendi. Kanayan grupta 5. gündeki beyaz küre sayısı 1. güne göre bir miktar artmış olsa da aradaki farkın istatistiksel açıdan önemi yoktu ( $p=0,133$ ). Kanamayan grupta ise beyaz küre sayısı 5. günde, hastanemize kabulüne göre anlamlı derecede yükselmişti ( $p<0,001$ ). Trombosit sayısı ise her iki grupta da 5. günde 1. güne göre anlamlı derecede yükselmişti ( $p<0,05$ ). PT ise kliniğimize kabul gününde kanayan grupta, kanamayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ( Tablo:4.5). 5. güne gelindiğinde ise kanayan grupta anlamlı olarak PT normale yaklaşmıştı ( $p=0,018$ ). Ancak ölen iki hastada PT değerleri TDP replasmanlarına rağmen hala çok yüksek seyretmişti. Kanamayan grupta ise 1. ve 5. günler arasındaki değişim istatistiksel anlamı yoktu ( $p=0,065$ ). Zaten bu gruptaki 1. gün PT değerleri normal sınırlarda olup 5. günde de normal değerlerini koruduğu gözlemlendi. aPTT değerleri ise her iki grup içinde 5. günde anlamlı olarak normal değerlere döndü ( $p<0,0001$ ). INR değeride başlangıçta kanayan grupta kanamayan gruba göre anlamlı derece de yüksek iken 5. güne gelindiğinde kanayan grupta anlamlı derecede normal değere doğru azalma gösterdi ve bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p=0,001$ ). Kanamayan gruptaki azalmanın ise istatistiksel açıdan önemi yoktu ( $p=0,07$ ). D-dimer’in kanayan grupta 5. güne gelindiğinde 1. güne göre belirgin olarak azalmış olduğu görüldü ve bu değişim istatistiksel açıdan önemli idi ( $p=0,004$ ). Kanamayan gruptaki D-dimer’de 1.

güne göre 5. günde azaldı ancak bu değişimin istatistiksel anlamı yoktu ( $p=0,093$ ). Kanayan grupta 1. gün AST'nin ortalaması  $348\pm 466$  U/L iken 5. günde bu değer  $1148\pm 3675$  U/L'ye yükseldiği görüldü. Ancak bu yükselmenin istatistiksel anlamı yoktu ( $p=0,451$ ). Kanamayan grupta ise AST başlangıca göre 5. günde istatistiksel açıdan da anlamlı derecede azaldı ( $p=0,008$ ). ALT' e baktığımızda ise kanayan grupta 5. günde anlamlı olarak yükseldiği görülürken ( $p=0,018$ ), kanamayan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan biçimde arttı ( $p=0,169$ ). Serum LDH düzeylerine bakıldığında kanayan grupta 1. güne göre 5. güne gelindiğinde artış olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ( $p=0,898$ ). Kanamayan grubun ortalama LDH seviyesinin ise 5. günde, 1. güne göre anlamlı ölçüde gerilediği görüldü ( $p<0,001$ ). CPK seviyesi her iki grupta da 5. güne gelindiğinde başlangıca göre anlamlı ölçüde azaldı ( $p<0,05$ ). Kreatinin değerleri her iki grupta da ölen iki hasta haricinde renal replasman tedavisi gerektirecek ölçüde bozulmadı. Kanayan grupta 5. günde anlamlı ölçüde arttı ( $p=0,022$ ). Kanamayan grupta ise 5. günde yine istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ( $p=0,001$ ). Serum BUN seviyelerine baktığımızda ise her iki grupta da 1. ve 5. günler arasındaki değişimlerin istatistiksel açıdan farkı yoktu ( $p>0,05$ )

**Tablo 4.10:** Kanama görülen ve görülmeyen KKKK hastalarının hastaneye kabul ve 5. günde rutin laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması

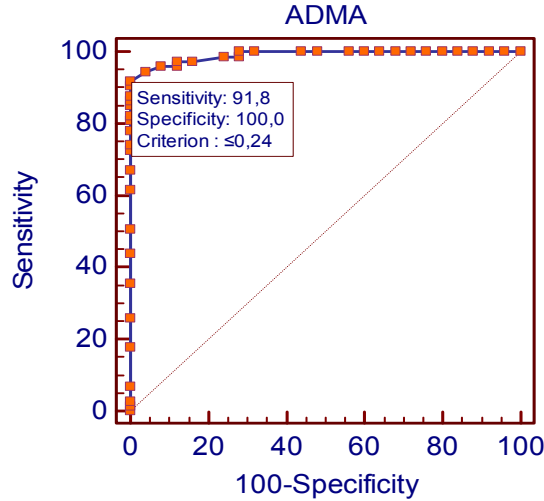
<b>Laboratuvar testi</b>	<b>1.gün</b>	<b>5.gün</b>	<b>p</b>
<b>Beyaz Küre(x10<sup>3</sup> /uL)</b>			
Kanamalı grup	2,9±2,5	3,5±2,7	0,133
Kanamasız grup	2,4±1,3	4,0±1,4	<0,001
<b>Trombosit(x10<sup>3</sup> /uL)</b>			
Kanamalı grup	25,5±20,5	62,1±42,2	<0,001
Kanamasız grup	71,1±28,1	93,6±52,2	0,004
<b>PT (s)</b>			
Kanamalı grup	14,8±2,9	14,4±5,9	0,018
Kanamasız grup	13,0±1,2	12,7±0,7	0,065
<b>aPTT (s)</b>			
Kanamalı grup	44,4±12,9	35,9±10,9	<0,001
Kanamasız grup	34,1±4,5	30,2±3,3	<0,001
<b>INR</b>			
Kanamalı grup	1,31±0,3	1,21±0,7	0,001
Kanamasız grup	1,15±0,2	1,07±0,2	0,07
<b>D-dimer (Mikrog/ml)</b>			
Kanamalı grup	11,1±14,3	5,58±6,58	0,004
Kanamasız grup	1,7±1,3	1,39±0,82	0,093
<b>AST (U/L)</b>			
Kanamalı grup	348±466	1148±3675	0,451
Kanamasız grup	144±150	112±142	0,008
<b>ALT (U/L)</b>			
Kanamalı grup	133±152	337±732	0,018
Kanamasız grup	86±92	91±86	0,169
<b>LDH (U/L)</b>			
Kanamalı grup	1153±726	1641±2800	0,898
Kanamasız grup	784±453	540±298	<0,001
<b>CPK (U/L)</b>			
Kanamalı grup	1327±1923	538±1336	0,001
Kanamasız grup	443±428	161±187	<0,001
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>			
Kanamalı grup	0,9±0,4	0,9±0,9	0,022
Kanamasız grup	0,8±0,3	0,6±0,2	0,001
<b>BUN (mg/dl)</b>			
Kanayan	17,5±11,0	15,2±13,8	0,053
Kanamayan	13,4±8,6	11,8±5,8	0,097

KKKK hastalarının hastaneye kabulünde çalışılan endotel fonksiyon biyo belirteçlerinin cut-off değerleri, eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD)'leri tablo 4.11' de sunulmuştur. 0,24 µmol/L altındaki ADMA değeri %91,8 duyarlılık,%100 özgüllükle KKKK'yı sağlıklı

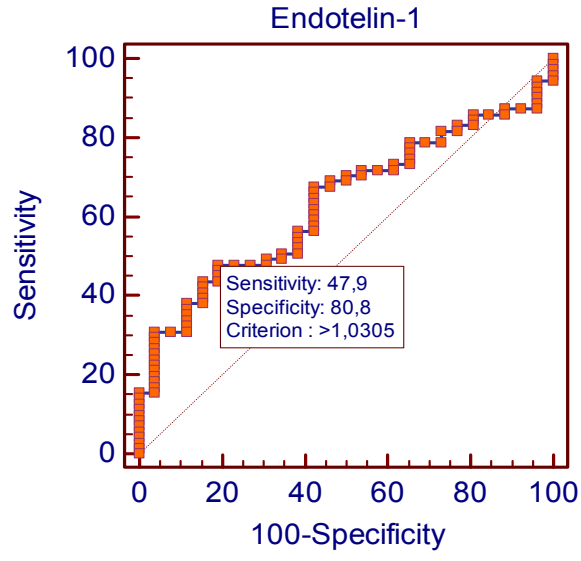
kontrol grubundan ayırmakta idi ( $p<0,001$ ) ( Grafik 4.1). ET-1 için ise cut-off değeri 1,03 fmol/mL alındığında ise duyarlılık %47,9 ve %80, 8 özgüllük ile kontrol grubuna göre farklı idi ( $p<0,001$ ) (Grafik 4.2). TM'in 551,5 pg/mL değerleri cut-off olarak alındığında duyarlılık %65,8, özgüllük %72,4 olarak kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan farklı idi ( $p= 0,039$ ) ( Grafik 4.3). vWf için cut-off değeri 11169 IU/mL olarak alındığında ise %72,6 duyarlılık ve %87,5 özgüllük ile kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı idi ( $p<0,001$ ) (Grafik 4.4). ICAM-1 de de cutt-off değeri 852,2 ng/ml olarak alındığında duyarlılık %82,2 ve özgüllük % 86,7 olarak bulundu ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan da anlamlı idi ( $p<0,001$ ) (Grafik 4.5).

**Tablo 4.11:** KKKA ve sağlıklı kontrol grubunun hastaneye başvurudaki serum endotel disfonksiyon belirteci düzeylerinin ROC analizi

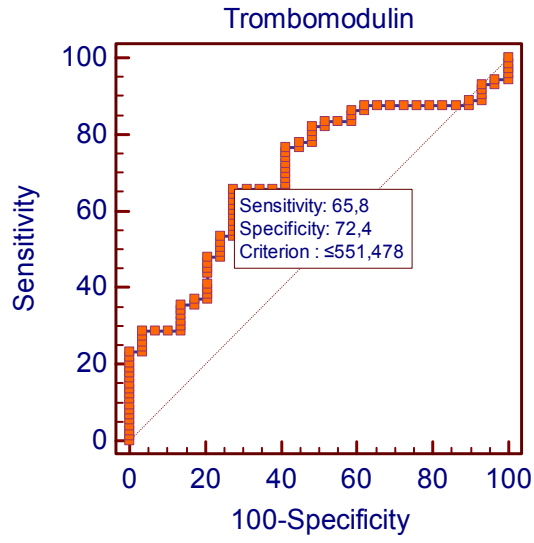
Biyobelirteç	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	P
ADMA	0,24	0,990	91,8	100	100	80,6	<0,001
ET-1	1,03	0,633	47,9	80,8	87,2	36,2	<0,001
Trombomodulin	551,5	0,695	65,8	72,4	85,7	45,7	0,039
VWF	11169	0,854	72,6	87,5	96,4	41,2	<0,001
ICAM-1	852,2	0,874	82,2	86,7	96,8	50,0	<0,001



**Grafik 4.1 :** KKKA ve kontrol grubu arasında ADMA değerinin ROC eğrisi

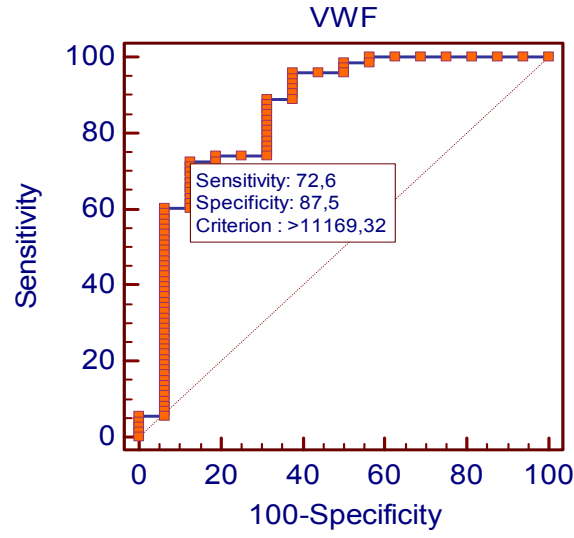


**Grafik 4.2:**KKKA ve kontrol grubu arasında ET-1 değerinin ROC eğrisi

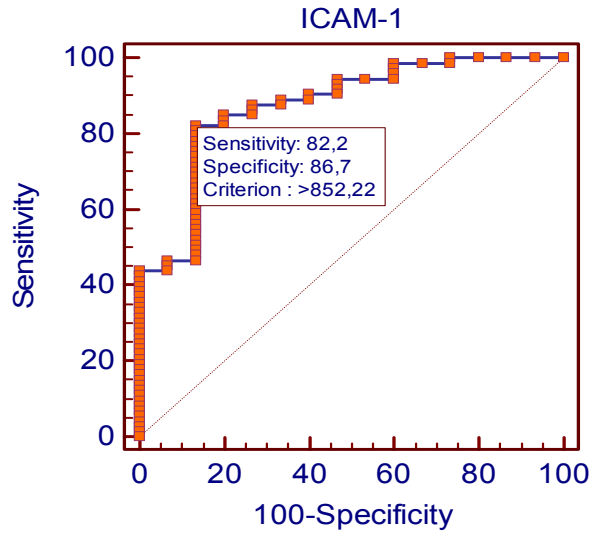


**Grafik 4.3:** KKKA ve kontrol grubu arasında TM değerinin ROC eğrisi





**Grafik 4.4:** KKKA ve kontrol grubu arasında vWf değerinin ROC eğrisi



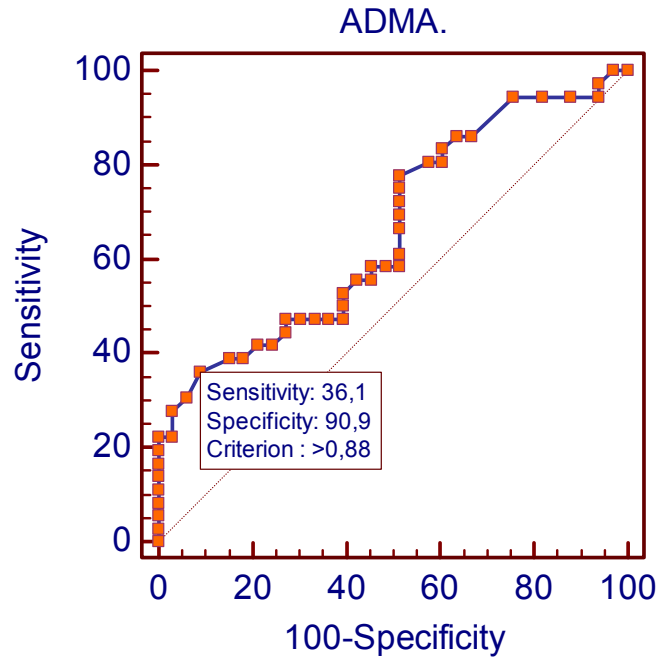
**Grafik 4.5:** KKKA ve kontrol grubu arasında ICAM-1 değerinin ROC eğrisi

KKKA hastalarında kanayan ve kanamayan gruplar arasında endotel disfonksiyon biyobelirteçleri, rutin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin cut-off, AUC, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri karşılaştırılmıştır (Tablo 4.12). 5. günde ADMA için cut-off değeri 0,88  $\mu\text{mol/L}$  olarak alındığında kanayan grup için %90,9 özgüllükte idi ve PPD 81,2 olarak bulundu ( $p=0,012$ ) (Grafik 4.6 ve Grafik 4.7). TM hastaneye başvuru

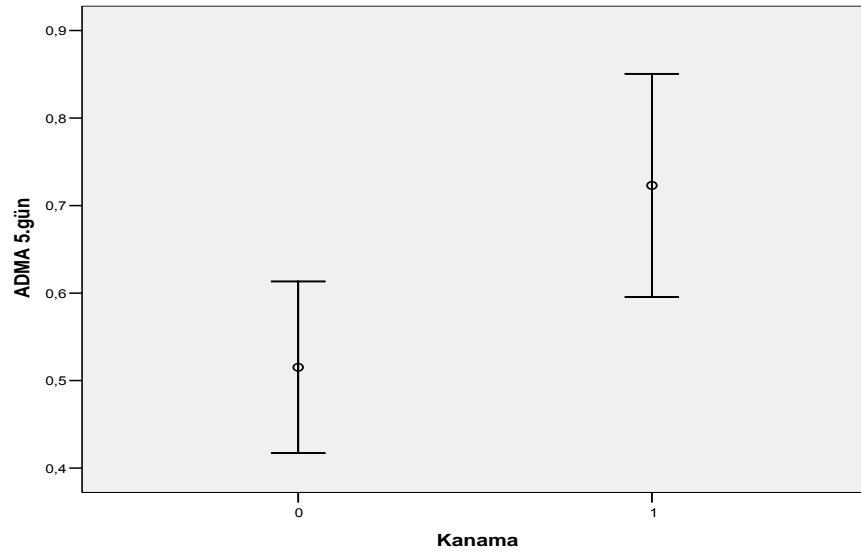
gününde cut-off değeri 474,7 pg/mL olarak alındığında %72,2 duyarlılık ile kanamayı gösterdi ve NPD'i %63 idi ( $p=0,014$ ) (Grafik 4.8 ve Grafik 4.9). Hastaneye yatışın 5. gününde TM için cut-off değeri 618,2 pg/mL olarak alındığında ise kanamayı göstermesi açısından duyarlılığı %75 ve NPD'i ise %63 olarak saptandı ve bu sonuç istatistiksel açıdan önemliydi ( $p=0,001$ ) (Grafik 4.10 ve Grafik 4.11). ET-1 için hastaneye yatışın 5. gününde cut-off değeri 0,777 fmol/mL olarak kabul edildiğinde %80 duyarlılık ve %73,1'lik NPD ile kanamayı göstermesi açısından dikkat çekici bulundu ( $p=0,006$ ) (Grafik 4.12 ve Grafik 4.13). Hastaneye kabulde vWf'ün cut-off değeri 14246 IU/mL olarak alındığında kanayan grup için %63,4 duyarlılık ve %65,6 NPD'i olduğu görüldü ve kanamayan grupla arasında anlamlı olarak fark tespit edildi ( $p=0,036$ ) (Grafik 4.14 ve Grafik 4.15). Beşinci güne gelindiğinde ise vWf 14322 IU/mL olarak alındığında %72,2 duyarlılık, %65,5 NPD ve 0,586 AUC ile hastaların kanamalı seyrettiğini ve dolayısıyla da endotel hasarının olduğunu göstermekteydi ( $p=0,02$ ) (Grafik 4.16 ve Grafik 4.17). Trombosit sayısının 35000'in altında olduğu durumlarda ise özgüllük %97,3 ve PPD %97 idi ( $p<0,001$ ) (Grafik 4.18). Myoglobin için cut-off değeri 75,1 ng/dl olarak alındığında %68,6 duyarlılık ile kanama göstergesi olabilir ve NPD ise %63,3 idi. Kanamasız grupla arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p=0,039$ ) (Grafik 4.19). AST'nin 114 U/L değerlerinin üstündeki değerleri %66,7 duyarlılıkla kanamayı göstermede istatistiksel açıdan önemli bulundu ( $p=0,016$ ) (Grafik 4.20). LDH'nin 734 U/L 'nin üzerindeki değerleri kanamayı göstermesi açısından duyarlılığı %69,4 ve NPD'i ise %67,6 idi ( $p=0,012$ ) (Grafik 4.21). aPTT için ise 36,7 saniyenin üzerindeki değerler %83,8 özgüllük ve %71,4 duyarlılıkla kanamanın göstergesi olarak bulundu ve PPD'i %80,6 idi. Kanamasız grupla arasındaki fark ise istatistiksel açıdan önemliydi ( $p<0,001$ ) (Grafik 4.22). PT için cut-off değeri 14 saniye olarak alındığında %83,8 özgüllük ve %73,9 PPD ile kanamayı göstermesi açısından anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ) (Grafik 4.23). INR'nin 1,1 üzerindeki değerleri kanamayı göstermesi açısından %70 duyarlılık ve NDP ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ) (Grafik 4.24). D-dimer' da cut-off değeri 1,96 mikrog/ml olarak alındığında kanamayı göstermesi açısından %77,8 özgüllük ve %75,7'lik NPD ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Grafik 4.25)

**Tablo 4.12:** Kanama görülen ve görülmeyen gruplar arasında ROC analizi sonuçları

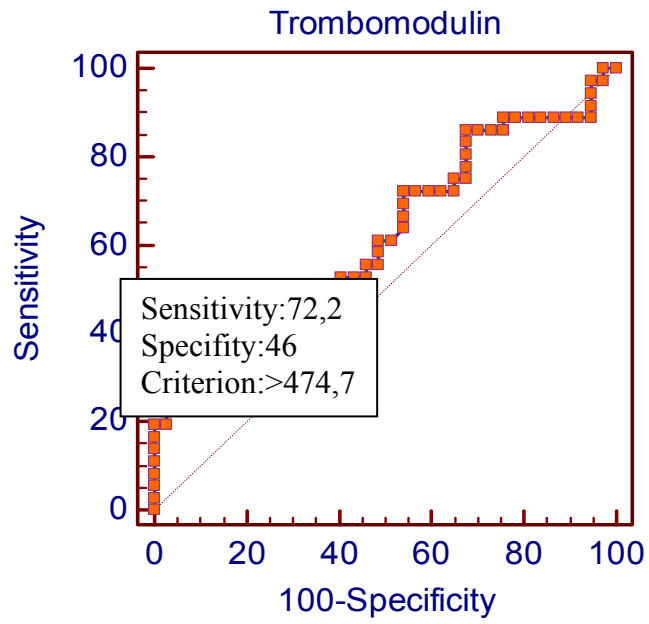
Biyobelirteç	Cut-off	AUC	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	P
ADMA (5.gün)	0,88	0,662	36,1	90,9	81,2	56,6	0,012
TM (1.gün)	474,7	0,628	72,2	46,0	56,5	63,0	0,014
TM (5.gün)	618,2	0,715	75,0	54,1	61,4	69,0	0,001
ET-1 (5.gün)	0,777	0,691	80,0	54,3	36,6	73,1	0,006
vWf (1.gün)	14246	0,639	63,4	56,8	61,0	65,6	0,036
vWf (5.gün)	14322	0586	72,2	51,4	59,1	65,5	0,02
Trombosit	35000	0,947	88,9	97,3	97,0	90,0	<0,001
Myoglobin	75,1	0,645	68,6	55,9	61,5	63,3	0,039
AST	114	0,664	66,7	51,4	57,1	61,3	0,016
LDH	734	0,662	69,4	62,2	64,1	67,6	0,012
PT	14,0	0,713	47,2	83,8	73,9	62,0	0,001
aPTT	36,7	0,769	71,4	83,8	80,6	75,6	<0,001
INR	1,1	0,709	70,0	56,8	56,8	70,0	0,003
D-dimer	1,96	0,823	74,3	77,8	76,5	75,7	<0,001



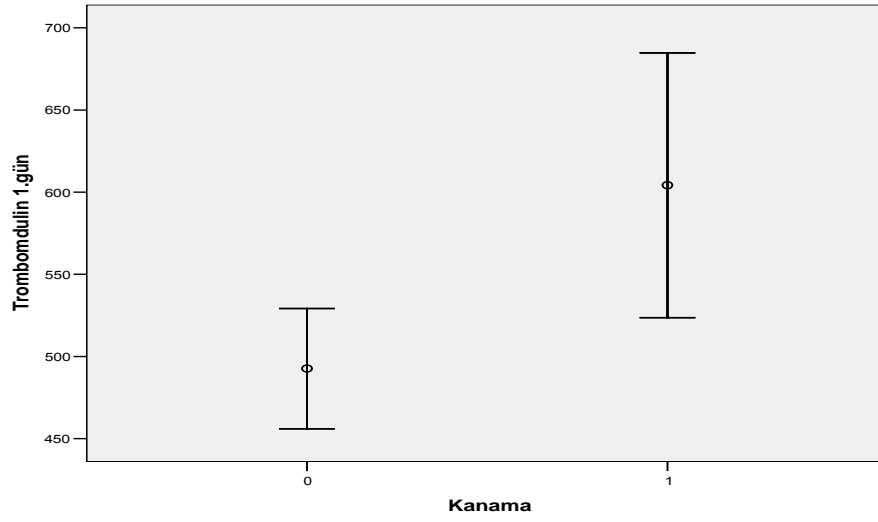
**Grafik 4.6:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5. gün ADMA değerinin ROC eğrisi



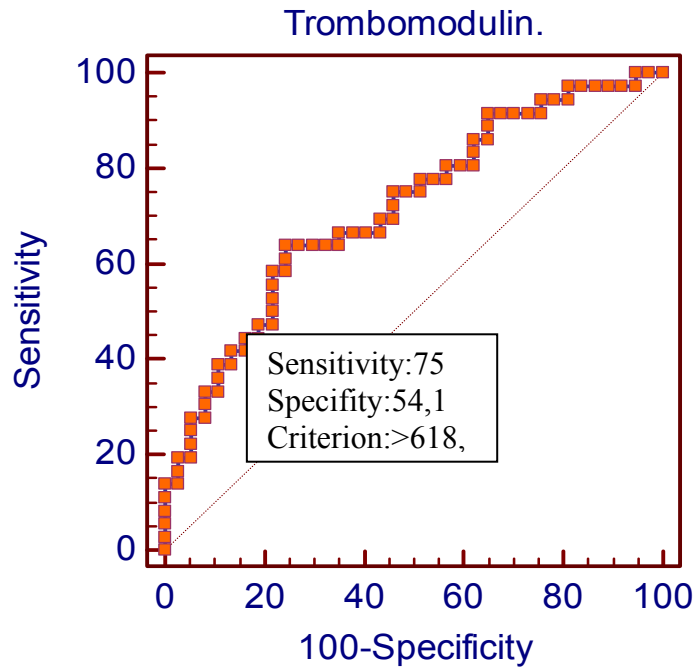
**Grafik 4.7:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5.gün ADMA değerlerinin Error Bar grafiği



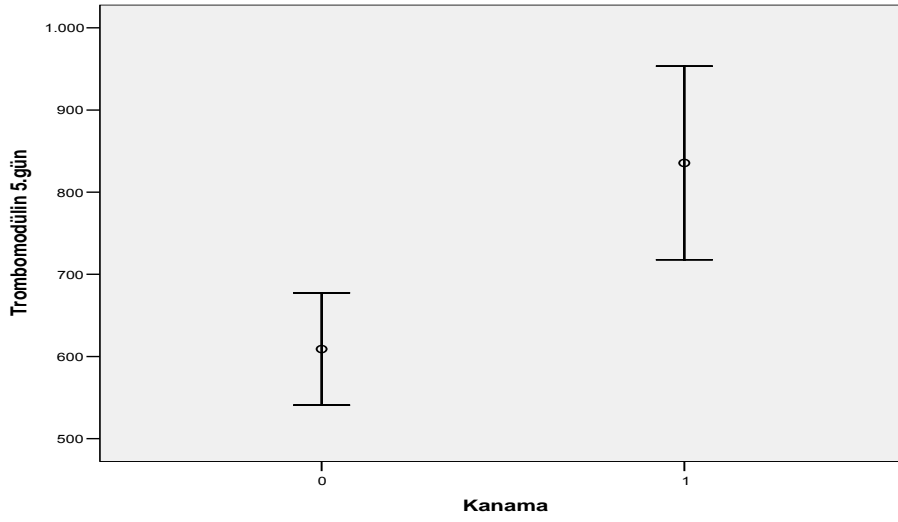
**Grafik 4.8:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında hastaneye başvuruda TM değerinin ROC eğrisi



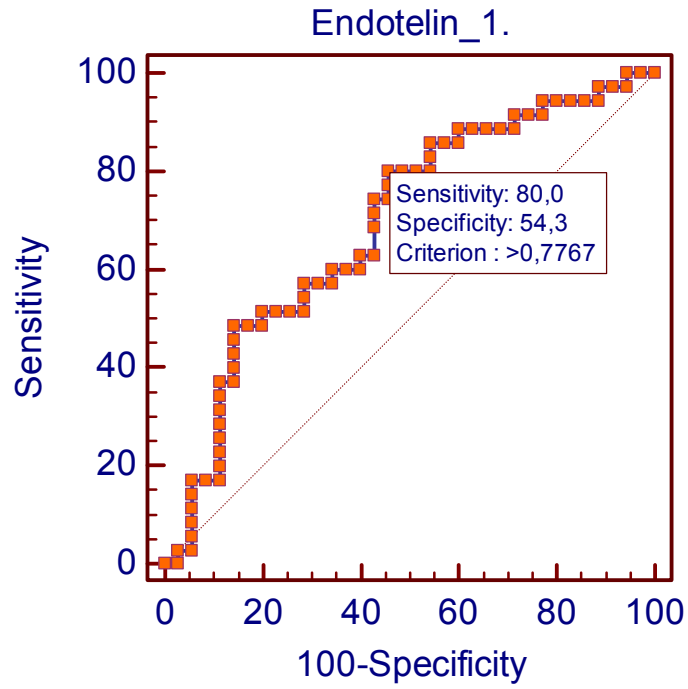
**Grafik 4.9:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında hastaneye başvuruda TM değerlerinin Error Bar grafiği



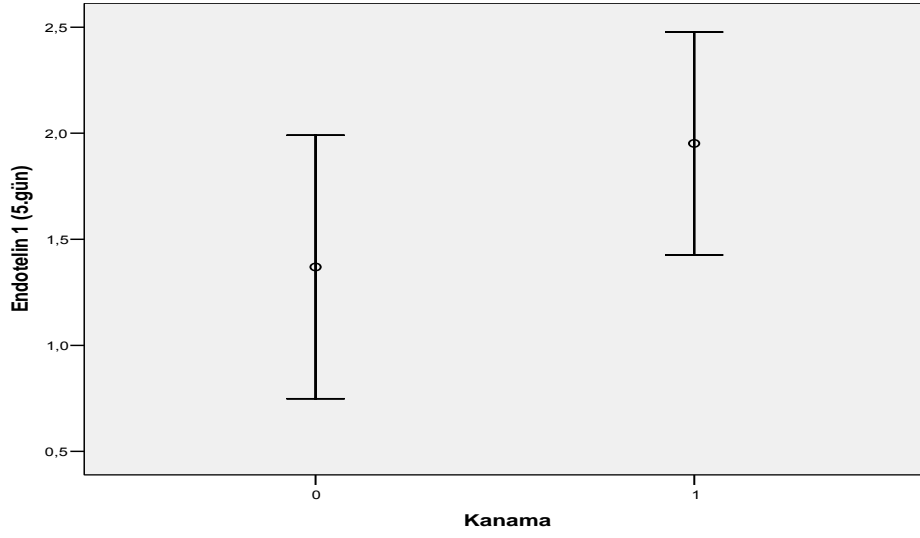
**Grafik 4.10:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5. günde TM değerinin ROC eğrisi



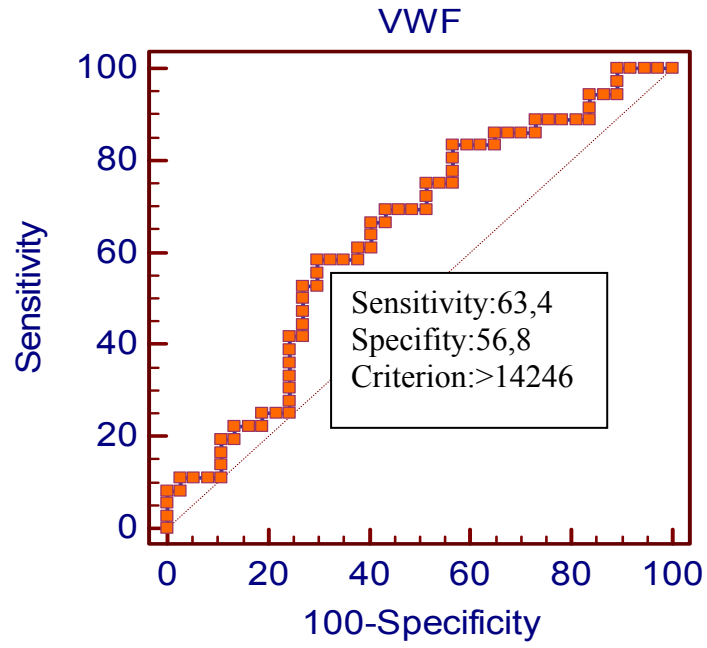
**Grafik 4.11:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5. gün TM değerlerinin Error Bar Grafiği



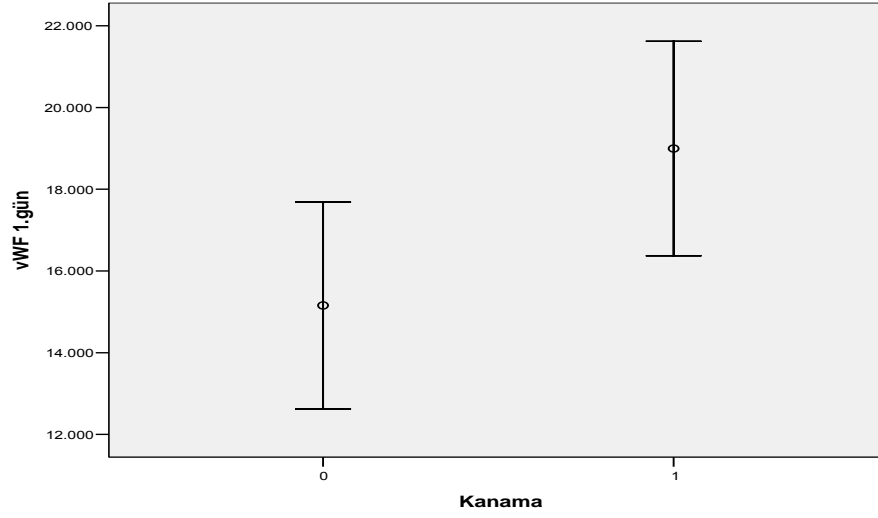
**Grafik 4.12:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5.gün ET-1 değerinin ROC eğrisi



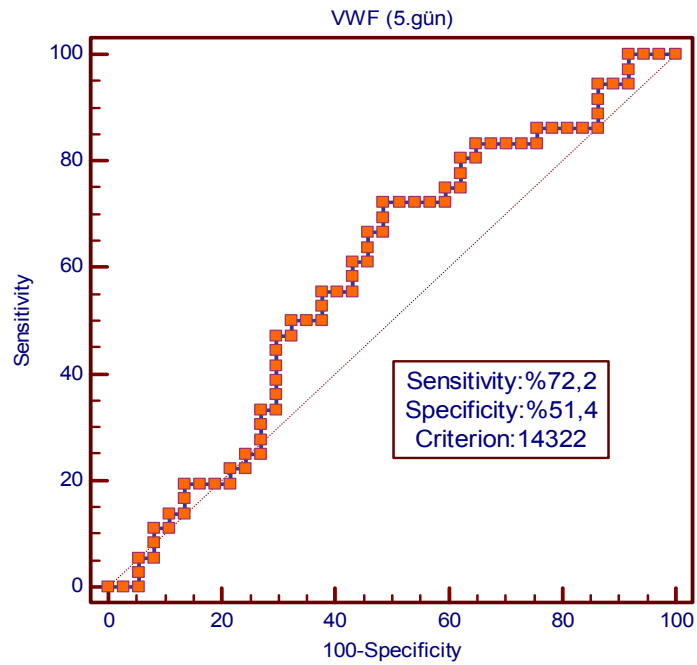
**Grafik 4.13:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5. gün ET-1 değerlerinin Error Bar Grafiği



**Grafik 4.14:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında hastaneye başvuruda vWf değerinin ROC eğrisi

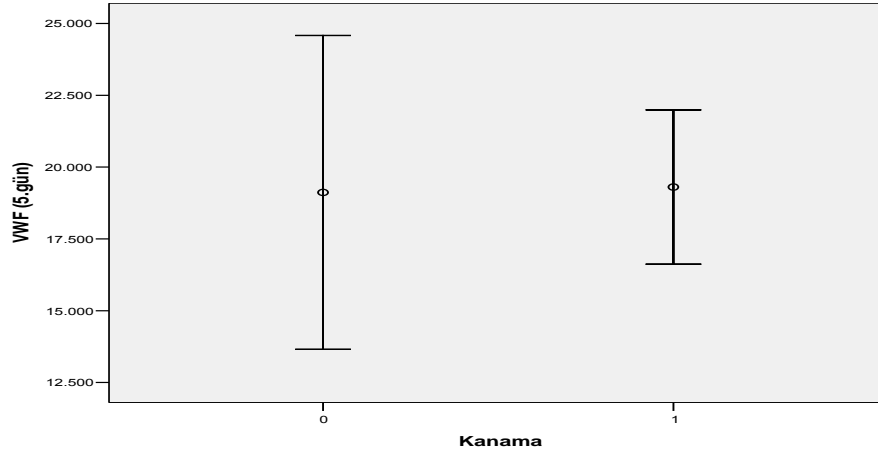


**Grafik 4.15:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında hastaneye başvuruda vWf değerlerinin Error Bar Grafiği

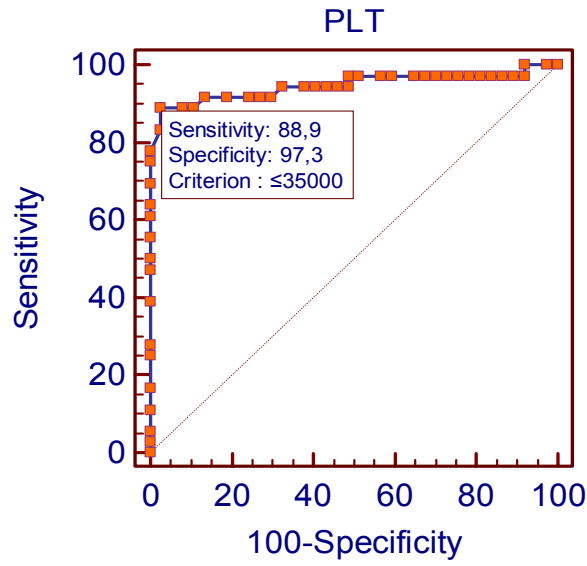


**Grafik 4.16:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5. günde vWf değerinin ROC eğrisi

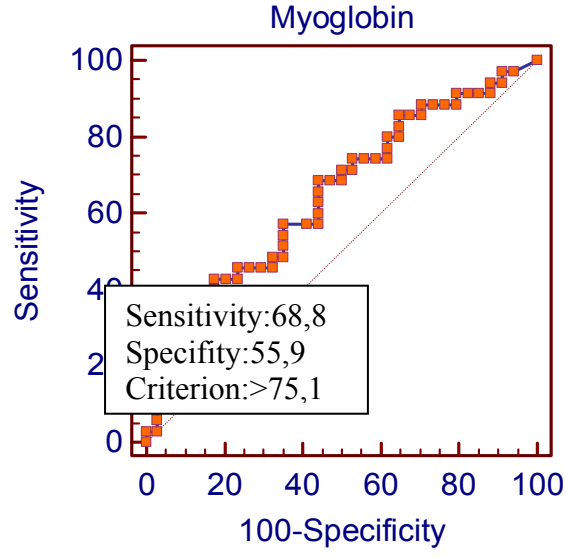




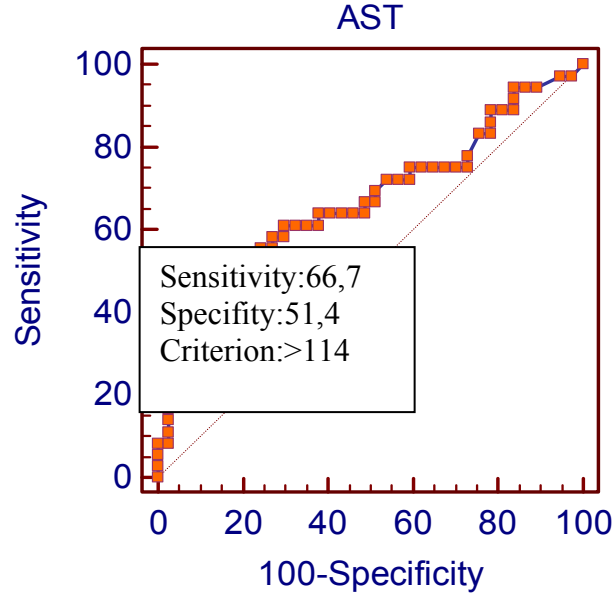
**Grafik 4.17:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında 5. Gün VWF değerlerinin Error Bar Grafiği



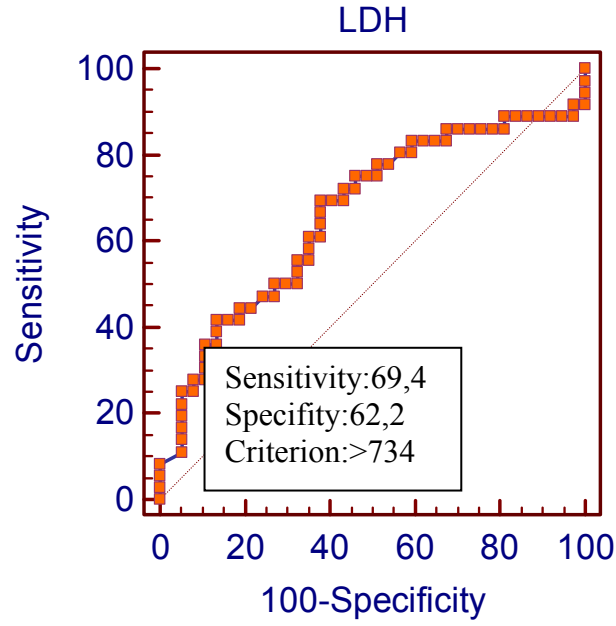
**Grafik 4.18:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında trombosit değerinin ROC eğrisi



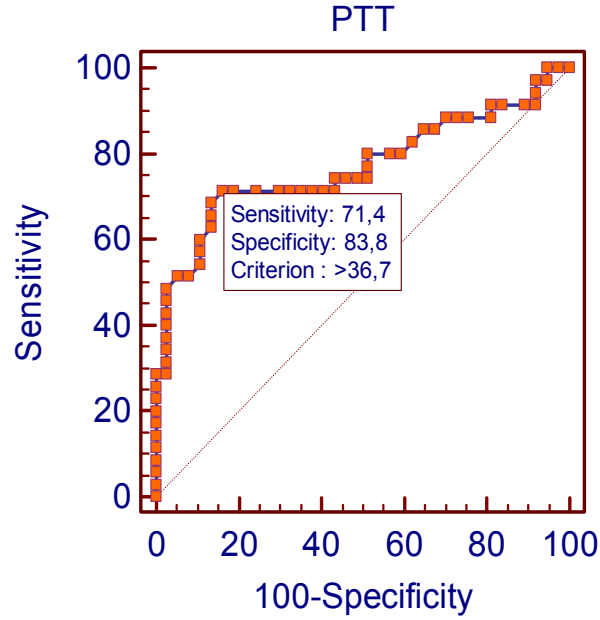
**Grafik 4.19:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında myoglobin değerinin ROC eğrisi.



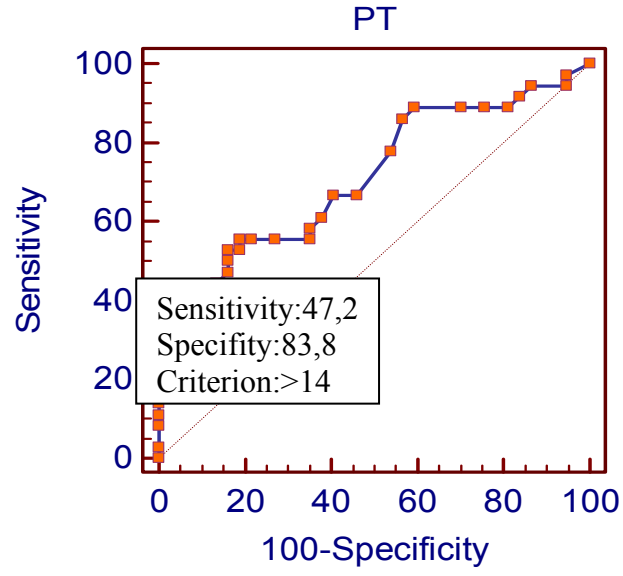
**Grafik 4.20:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında AST değerinin ROC eğrisi



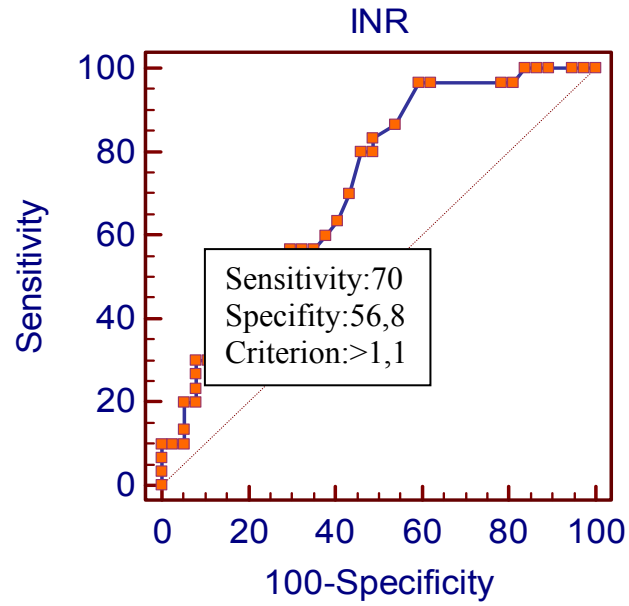
**Grafik 4.21:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında LDH değerinin ROC eğrisi



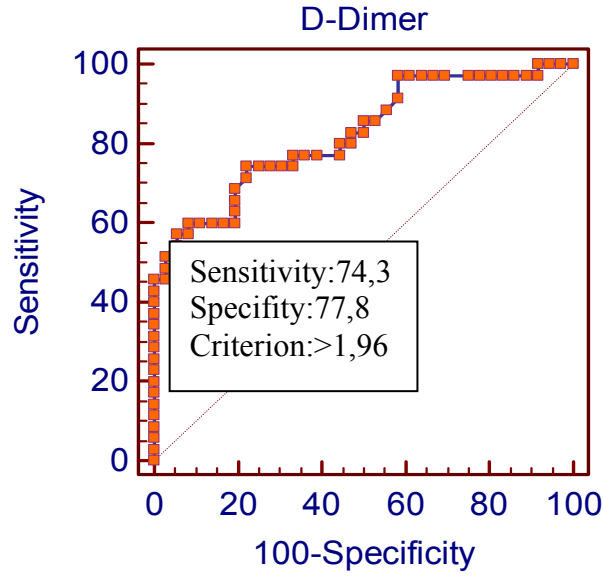
**Grafik 4.22:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında aPTT değerinin ROC eğrisi



**Grafik 4.23:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında PT değerinin ROC eğrisi



**Grafik 4.24:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında INR değerinin ROC eğrisi



**Grafik 4.25:** Kanama görülen ve görülmeyen KKA hastaları arasında D-dimer değerinin ROC eğrisi

Kanama görülen grupta hastaneye yatışta ve klinikte takibin 5. gününde bakılmış olan endotel disfonksiyon belirteçlerinin kendi aralarındaki korelasyon analizleri yapılmış olup sonuçlar tablo 4.13' de belirtildiği şekildedir. Buna göre hastaneye yatıştaki ADMA değeri ile klinikte takipte 5. gündeki ADMA değerleri arasında pozitif korelasyon mevcut olup bu ilişki istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur ( $r=0,322-p=0,007$ ). Yine hastaneye yatıştaki ADMA değeri ile klinikte takibin 5. gününde bakılmış olan vWf değerleri arasındaki ilişkinin de istatistiksel açıdanda önemli olacak şekilde negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir ( $r=-0,250-p=0,033$ ). TM'in hastaneye kabuldeki değeri ile 1. gün vWf, 1. gün ICAM -1 ve 5. gün TM değerleri arasında da pozitif korelasyon olduğu ve bu korelasyonun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (sırası ile;  $r=0,240-p=0,041$ ;  $r=0,262-p=0,025$ ;  $r=0,500-p<0,001$ ). 5. gün ADMA ve 5. gün TM değerlerinde pozitif korele olduğu ve bu korelasyonunda istatistiki açıdan anlamlı olduğu gösterildi ( $r=0,528-p<0,001$ ). TM'in 5. gün değerleri ile ICAM-1'in 5. gün değerleri arasındaki korelasyon negatifti ve bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $r= -0,302-p=0,009$ ).

Tablo 4.13: Kanama görülen grupta hastaneye başvuruda ve klinikte takibin 5. gününde endotel fonksiyonları arasındaki korelasyon analizi

	ADMA (1)	TM(1)	ET-1(1)	vWf(1)	ICAM-1 (1)	ADMA (5)	TM (5)	ET-1 (5)	vWf(5)	ICAM-1 (5)
ADMA(1)	1	r=0,001 p=0,995	r=-0,112 p=0,354	r=-0,062 p=0,601	r=-0,202 p=0,087	<b>r=0,322</b> <b>p=0,007</b>	r=0,220 p=0,061	r=0,081 p=0,505	<b>r= -0,250</b> <b>p=0,033</b>	r=0,005 p=0,970
TM (1)	1	1	r=0,027 p=0,822	<b>r=0,240</b> <b>p=0,041</b>	<b>r=0,262</b> <b>p=0,025</b>	r=0,080 p=0,514	<b>r=0,500</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,225 p=0,061	r=-0,065 p=0,582	r=-0,066 p=0,581
ET-1 (1)			1	r=-0,088 p=0,464	r=0,059 p=0,626	r=0,007 p=0,957	r=0,036 p=0,766	r=0,223 p=0,064	r=0,081 p=0,501	r=0,016 p=0,893
vWf(1)				1	r=0,004 p=0,974	r=-0,043 p=0,727	r=0,026 p=0,828	r=0,165 p=0,172	r=0,131 p=0,271	r=0,020 p=0,868
ICAM-1(1)					1	r=-0,061 p=0,620	r=0,022 p=0,856	r=0,123 p=0,309	r=0,204 p=0,083	r=0,201 p=0,087
ADMA (5)						1	<b>r=0,528</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,003 p=0,979	r=-0,109 p=0,373	r=-0,305 p=0,773
TM(5)							1	r=0,067 p=0,584	r=-0,158 p=0,182	<b>r= -0,302</b> <b>p=0,009</b>
ET-1 (5)								1	r=-0,200 p=0,097	r=0,098 p=0,419
vWf(5)									1	r=0,052 p=0,661
ICAM-1 (5)										1

Kanama görülen grupta hastaneye başvuruda rutin biyokimyasal parametreler ile endotel fonksiyon belirteçleri arasındaki korelasyon olup olmadığı incelendi ve sonuçlar tablo 4.14'te gösterildi. Beyaz küre sayısı ile vWf arasında negatif korelasyon olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (r= -0,260-p=0,027). Trombosit sayısı ile TM ve vWf arasında da negatif korelasyon olup bu korelasyonlar önemli bulunmuştur (sırası ile; r= -0,460-p<0,001; r=-0,425-p<0,001). CRP ile ICAM-1 arasında da pozitif korelasyon olup istatistiksel açıdan önemlidir (r=0,249-p=0,034). Myoglobinle TM arasındaki

ilişkininde pozitif olarak anlamlı biçimde korele olduğu görüldü ( $r=0,352-p=0,003$ ). ALT değerleri ile TM, vWf ve ICAM-1 değerleri arasında da pozitif korelasyon önemli bulundu (sırası ile;  $r=0,472-p<0,001$ ;  $r=0,372-p=0,001$ ;  $r=0,275-p=0,018$ ). ALT'ye paralel olarak AST değerleri ile yine TM, vWf ve ICAM-1 seviyeleri arasındaki ilişki de pozitif olarak ve istatistiksel açıdan da anlamlı şekilde korele idi (sırası ile;  $r=0,532-p<0,001$ ;  $r=0,462-p<0,001$ ;  $r=0,296-p=0,011$ ). CPK ile çalışmamızda kullanılan endotel fonksiyon belirtecinin aralarındaki korelasyonların istatistiksel açıdan önemi yoktu (hepsi için  $p>0,05$ ) Serum LDH seviyeleri ile arasındaki pozitif korelasyonu olup bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu endotel fonksiyon belirteçleri de yine ALT ve AST'de olduğu gibi TM, vWf ve ICAM-1 idi (sırası ile:  $r=0,462-p<0,001$ ;  $r=0,332-p=0,004$ ;  $r=0,277-p=0,018$ ). Serum BUN seviyesi ile TM arasındaki pozitif korelasyonun istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ( $r=0,269-p=0,021$ ). Kreatinin değerleri ile ADMA ve TM seviyeleri arasındaki ilişkide pozitif olarak korele idi ve istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü (sırası ile:  $r=0,240-p=0,040$ ;  $r=0,402-p<0,001$ ). PT ile sadece ET-1 arasında korelasyon vardı ve bu pozitif korelasyon istatistiksel anlamda önemli bulundu ( $r=0,273-p=0,021$ ). aPTT ve D-dimer ile TM, vWf ve ICAM-1 arasındaki ilişkiler ise pozitif olarak korele idi ve bu korelasyon da istatistiksel açıdan önemli olarak saptandı ( $p<0,05$ ). INR ile yine sadece ET-1 arasındaki korelasyonun istatistiksel önemi vardı ( $r=0,277-p=0,026$ ).

**Tablo 4.14:** Kanama görülen KKKA hastalarında hastaneye başvuruda (1. gün) rutin laboratuvar tetkikleri ve endotel fonksiyon belirteçleri arasındaki korelasyon analizleri

	ADMA	TM	ET-1	vWf	ICAM-1
Beyaz Küre	r=0,214 p=0,070	r=-0,054 p=0,648	r=0,157 p=0,192	<b>r=-0,260</b> <b>p=0,027</b>	r=0,107 p=0,367
Hemoglobin	r=-0,018 p=0,879	r=0,084 p=0,482	r=-0,030 p=0,804	r=-0,013 p=0,915	r=-0,104 p=0,157
Trombosit	r=0,056 p=0,637	<b>r=-0,460</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,055 p=0,648	<b>r=-0,425</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,083 p=0,487
CRP	r=-0,084 p=0,480	r=0,156 p=0,188	r=0,115 p=0,341	r=-0,076 p=0,522	<b>r=0,249</b> <b>p=0,034</b>
Myoglobin	r=-0,037 p=0,762	<b>r=0,352</b> <b>p=0,003</b>	r=-0,034 p=0,785	r=0,184 p=0,130	r=0,065 p=0,597
ALT	r=0,040 p=0,735	<b>r=0,472</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,063 p=0,603	<b>r=0,372</b> <b>p=0,001</b>	<b>r=0,275</b> <b>p=0,018</b>
AST	r=-0,119 p=0,318	<b>r=0,532</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,039 p=0,746	<b>r=0,462</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,296</b> <b>p=0,011</b>
CK	r=-0,160 p=0,187	r=0,17 p=0,159	r=-0,027 p=0,828	r=0,198 p=0,100	r=-0,070 p=0,562
LDH	r=0,014 p=0,908	<b>r=0,462</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,037 p=0,757	<b>r=0,332</b> <b>p=0,004</b>	<b>r=0,277</b> <b>p=0,018</b>
BUN	r=0,153 p=0,197	<b>r=0,269</b> <b>p=0,021</b>	r=0,043 p=0,724	r=-0,54 p=0,651	r=-0,027 p=0,823
Creatinin	r=0,240 p=0,040	<b>r=0,402</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=-0,006 p=0,959	r=0,022 p=0,854	r=-0,053 p=0,656
PT	r=0,164 p=0,165	r=0,015 p=0,901	<b>r=0,273</b> <b>p=0,021</b>	r=0,006 p=0,962	r=0,136 p=0,253
aPTT	r=-0,114 p=0,340	<b>r=0,47</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,224 p=0,062	<b>r=0,370</b> <b>p=0,001</b>	<b>r=0,251</b> <b>p=0,033</b>
INR	r=0,69 p=0,580	r=0,066 p=0,595	<b>r=0,277</b> <b>p=0,026</b>	r=0,085 p=0,492	r=0,091 p=0,464
D-dimer	r=-0,029 p=0,810	<b>r=0,511</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,000 p=0,999	<b>r=0,434</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,273</b> <b>p=0,021</b>

Kanama görülen grupta hastaneye başvuruda rutin biyokimyasal parametreler ile klinik takibin 5. günündeki endotel disfonksiyon biobelirteçleri arasındaki korelasyon olup olmadığı incelendi ve sonuçlar tablo 4.15' de gösterildi. Trombosit sayısı ile ADMA, TM, ET-1 ve vWf arasında negatif korelasyon olduğu ve bu korelasyonun istatistiksel açıdan önemli olduğu görüldü (sırası ile:  $r = -0,356$ - $p=0,004$ ;  $r = -0,365$ -  $p=0,003$ ;  $r = -0,294$ - $p=0,021$ ;  $r=-0,276$ - $p=0,022$ ). CRP ile ADMA ve TM arasındaki pozitif korelasyonun istatistiksel önemi olduğu gösterildi (sırası ile:  $r=0,383$ - $p=0,001$ ;  $r=0,322$ - $p=0,005$ ). Myoglobinle sadece TM'in arasındaki pozitif korelasyon anlamlı bulundu ( $r=0,361$ - $p=0,002$ ). Serum ALT seviyesi ile yine sadece TM arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak önemliydi ( $r=0,306$ - $p=0,008$ ). AST'in ise TM, ET-1 ve vWf arasında



pozitif korelasyon vardı. (sırası ile:  $r=0,334-p=0,004$ ;  $r=0,296-p=0,013$ ;  $r=0,256-p=0,036$ ). CPK enzim düzeyleri ile TM ve ET-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon ise istatistikî açıdan önemli bulundu (sırası ile:  $r=0,264-p=0,024$ ;  $r=0,240-p=0,046$ ). Serum LDH ile TM ve ET-1 düzeylerinin ise arasındaki pozitif korelasyon CPK' da olduğu gibi anlamlıydı (sırası ile:  $r=0,308-p=0,008$ ;  $r=0,240-p=0,046$ ). Serum BUN ve kreatinin seviyeleri ile TM arasında pozitif korelasyon olup bu ilişki istatistiksel olarak güçlü şekilde önemli bulundu (sırası ile:  $r=0,430-p<0,001$ ;  $r=0,419-p<0,001$ ). PT, aPTT ve INR değerlerinin, çalışılmış olan hiçbir endotel fonksiyon markerları ile aralarındaki korelasyonlar istatistiksel anlam ifade etmiyordu. Ancak D- dimer seviyesi ile TM arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r=0,399-p<0,001$ ).

**Tablo 4.15:** Kanama görülen KKKA hastalarında klinikte takibin 5. gününde edotel fonksiyon belirteçleri ile rutin laboratuvar testlerin korelasyonları

	ADMA 5	TMS	Endotelin1,5	vWf5	ICAM-1,5
Beyaz Küre	$r=-0,236$ $p=0,063$	$r=-0,202$ $p=0,103$	$r=-0,034$ $p=0,793$	$r=0,109$ $p=0,383$	$r=0,101$ $p=0,420$
Hemoglobin	$r=-0,053$ $p=0,666$	$r=-0,04$ $p=0,740$	$r=-0,175$ $p=0,148$	$r=0,088$ $p=0,460$	$r=0,101$ $p=0,396$
Trombosit	<b><math>r=-0,356</math></b> <b><math>p=0,004</math></b>	<b><math>r=-0,365</math></b> <b><math>p=0,003</math></b>	<b><math>r=-0,294</math></b> <b><math>p=0,021</math></b>	<b><math>r=-0,276</math></b> <b><math>p=0,022</math></b>	$r=-0,009$ $p=0,942$
CRP	<b><math>r=0,383</math></b> <b><math>p=0,001</math></b>	<b><math>r=0,322</math></b> <b><math>p=0,005</math></b>	$r=-0,021$ $p=0,863$	$r=0,191$ $p=0,105$	$r=-0,085$ $p=0,476$
Mb	$r=0,196$ $p=0,117$	<b><math>r=0,361</math></b> <b><math>p=0,002</math></b>	$r=0,232$ $p=0,060$	$r=0,042$ $p=0,733$	$r=0,033$ $p=0,786$
ALT	$r=0,183$ $p=0,132$	<b><math>r=0,306</math></b> <b><math>p=0,008</math></b>	$r=0,165$ $p=0,172$	$r=-0,072$ $p=0,547$	$r=-0,063$ $p=0,594$
AST	$r=0,195$ $p=0,109$	<b><math>r=0,334</math></b> <b><math>p=0,004</math></b>	<b><math>r=0,296</math></b> <b><math>p=0,013</math></b>	<b><math>r=0,258</math></b> <b><math>p=0,036</math></b>	$r=-0,129$ $p=0,276$
CK	$r=0,091$ $p=0,458$	<b><math>r=0,264</math></b> <b><math>p=0,024</math></b>	<b><math>r=0,240</math></b> <b><math>p=0,046</math></b>	$r=0,133$ $p=0,261$	$r=-0,048$ $p=0,685$
LDH	$r=0,118$ $p=0,334$	<b><math>r=0,308</math></b> <b><math>p=0,008</math></b>	<b><math>r=0,337</math></b> <b><math>p=0,004</math></b>	$r=-0,021$ $p=0,859$	$r=-0,041$ $p=0,733$
BUN	$r=0,108$ $p=0,379$	<b><math>r=0,430</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	$r=0,010$ $p=0,937$	$r=0,075$ $p=0,527$	$r=-0,067$ $p=0,574$
Creatinin	$r=0,205$ $p=0,091$	<b><math>r=0,419</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	$r=0,002$ $p=0,988$	$r=-0,014$ $p=0,907$	$r=-0,138$ $p=0,244$
PT	$r=0,152$ $p=0,213$	$r=0,196$ $p=0,096$	$r=-0,116$ $p=0,339$	$r=0,020$ $p=0,864$	$r=-0,093$ $p=0,433$
aPTT	$r=0,062$ $p=0,613$	$r=0,197$ $p=0,096$	$r=0,081$ $p=0,503$	$r=0,136$ $p=0,250$	$r=-0,096$ $p=0,419$
INR	$r=-0,051$ $p=0,679$	$r=0,034$ $p=0,774$	$r=-0,146$ $p=0,228$	$r=0,174$ $p=0,141$	$r=0,001$ $p=0,993$
D-dimer	$r=0,137$ $p=0,362$	<b><math>r=0,399</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	$r=0,170$ $p=0,160$	$r=-0,048$ $p=0,686$	$r=-0,125$ $p=0,292$

## 5. TARTIŞMA

KKKA Bunyaviridae ailesinden Nairovirus türü içinde tanımlanan virüsün etken olduğu, %3-30 mortalite ile seyreden ciddi bir hastalıktır. Tıbbi olarak önemli kene kaynaklı hastalıklardan en geniş coğrafik dağılıma sahip olanıdır. Hastalığın akut bulguları yaygın ağrı, miyalji, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ekimoz ve kanama ile yüksek transaminaz değerleri, trombositopeni ve lökopeni ile belirgin laboratuvar bulguları şeklindedir. Erken konulan tanı ve başlanan tedavi ölüm oranını azalttığı ve enfeksiyonun ikincil olarak yayılımını önlediği için kanamalı hastalığın ilk ortaya çıkan özelliklerinin bilinmesi önemlidir (11). Günümüze kadar Asya, Afrika ve Avrupa kıtalarında gözlenmiştir. Hastalık şimdiye kadar aralarında ülkemizin de olduğu 30'dan fazla ülkede tanımlanmıştır. Ülkemizde ilk olgu 2002 yılında rapor edilmiştir. Olguların büyük kısmı ülkenin kuzeydoğusunda, özellikle Tokat, Sivas, Yozgat, Çorum, Gümüşhane ve Erzurum illerinde gözlenmektedir. 2002-2012 yılları arasında ülkemizde toplam 7192 vaka görülmüş olup, bu vakalardan 359'u ölümlle sonuçlanmıştır. Son yıllarda KKKA'nın patogenezi ile ilgili çalışmaların artmaya başladığı görülmekte ise de bu konudaki veriler yetersizdir (161,162). Çalışmamızda yurdumuzun bazı bölgelerinde artık endemik olarak görülen, bazı hastalarda çok ağır bir enfeksiyon kliniği ile seyredip ölümlere sebep olabilen KKKA'nın patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülen endotel hasarının serumdaki belirteçleri ile rutin kan ve serum testlerinin, hastanın hastaneye kabulünde ve klinikte takiplerinin 5.gününde ölçümleri ile elde edilen veriler incelenmiştir. Çalışmada KKKA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında ve hastaların takipleri esnasında vücutlarının herhangi bir bölgesinde kanama olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızda hastaları kanama durumuna göre gruplandırmanın nedeni endotel hasarının en önemli göstergesinin kanama olmasıdır. Larsen ve arkadaşları Amerikan Hematoloji Derneği'nin Aralık 2012'de düzenlediği "54. ASH Annual Meeting and Exposition" adlı kongrede sundukları bir bildiri; AML hastalarındaki kanamanın en önemli nedeninin endotel hasarı olduğunu belirtmişler ve endotel hasarını önleyecek tedavilerin bu hastalarda kanamaya bağlı ölümleri önleyebileceğini vurgulamışlardır (163).

KKKA hastalığının etkeni olan CCHFV, insanlara başlıca vektör olan *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşıp zoonotik enfeksiyon oluşturmaktadır. Virüs genellikle insanlara ya infekte kenelerin ısırması ile ya da viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve

dokulara temas ile bulaşmaktadır. Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar, sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır (19). Yapılmış olan bir çalışmada vakalardaki erkek/kadın oranı 1.07 ve hastaların ortalama yaşı  $44.3 \pm 19.5$  (yaş aralığı 2-93) olarak belirtilmiştir (164). Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oranı 0,87 ve yaş ortalaması ise  $45,1 \pm 16,8$  (yaş aralığı 17-78) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki kadın hasta sayısının daha fazla olması bölgemizdeki kültürel özelliklerden dolayı kadınların erkeklerden daha fazla çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşıyor olmasına bağlanabilir. Bir araştırmada 123 KKKA olgusunda predispozan faktörler incelenmiş, 54 (%44)'ünde kene ısırığı öyküsü, 45 (%37)'inde hayvan teması ile kene ısırığı ve 7 (%6)'sinde hastanede KKKA hastası ile temas öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda KKKA hasta grubu önceden bildirilmiş olan risk faktörleri açısından incelendiğinde 73 hastanın 47 (%64,4)'sinde hayvan teması, 69 (%94,5)'unda kırsal kesimde yaşama, 53 (%72,6)'ünde kene teması öyküsü mevcuttu. Hastalarımızdan hiç birinde KKKA hastası ile temas öyküsü yoktu. Ayrıca meslek grupları incelendiğinde hasta grubunun 47(%64,4)'si çiftçi, 20 (%27,4)'si ev hanımı, ve 6(%8,2)'si hayvancılıkla uğraşıyordu.

KKKA hastalığında ilk semptom genellikle baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme ve titreme ile yükselen ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Hastalarda bulantı ve kusma şikayeti ile birlikte karın ağrısı ve sulu ishal bu belirtilere eşlik edebilir. Çeşitli derecelerde duygu-durum değişiklikleri olabilir. Şiddetli kliniği olan hastalarda birkaç gün içinde bilinç bulanıklaşır, hastalar konfüze ve ajite hale gelebilir. Hastaların yüzünde ve gövdesinde kızarma, konjunktival hiperemi oluşabilir (12,30,60). Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve büyük ekimozlar gelişebilir. Hastalarda kanama eğilimi vardır. Hematemez, melena, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vaginal kanama ve iç organlara kanama gibi diğer hemorajik bulgular ortaya çıkar (54). Yapılan bir çalışmada 35 KKKA hastasının %80'inde bulantı ve kusma, %74'ünde ateş ve %66'sında baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir. Fizik muayene bulguları arasında ise %51 ile konjunktival hiperemi ve %46 ile ateşin en sık bulgu olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %29'ünde epistaksis, %29'ünde hematemez, %17'sinde melena, %14'ünde hematüri, %6'sında hemoptizi, %3'ünde intraabdominal kanama ve %3'ünde vajinal kanama olduğu bildirilmiştir (165). Bizim çalışmamızda KKKA hastalarının hastaneye başvurduğu sıradaki hastalık semptom ve fizik muayene bulgularına bakıldığında; hastalardan 36 (%49,3)'sı başvuru anında veya klinikte takipleri esnasında vücutlarının

herhangi bir bölgesinde kanama olan hastalardı. 37(%50,7) hastada ise başvuru anında ve klinik takiplerinde kanama gözlenmedi. Hastaların 67(%91,8)'sinde ateş, 69(%94,5)'unda halsizlik, 51(%69,9)'inde kas ağrısı, 61(%83,6)'inde baş ağrısı, 27(%37,0)'sinde karın ağrısı, 49(%67,1)'unda bulantı, 54 (%74,0)'ünde iştahsızlık, 66(%90,4)'sında yaygın vücut ağrısı ve 11(%15,1)'inde ise ishal, 56(%76,7)'sında konjunktival hiperemi, 42(%57,5)'sinde makülopapüler döküntü, 34(%32,9)'ünde hepatomegali mevcuttu. Kanama olan ve olmayan hastaların hastaneye başvuru anındaki semptomlarının görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel farkın olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Hastaların bulguları karşılaştırıldığında ise kanama gözlenen grupta konjunktival hiperemi hastaların 32(%88,9)'sinde bulunurken, kanama gözlenmeyen grupta ise 24(%64,9) hastada vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,031$ ). Diğer bulgular için gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemi yoktu. Bray M. KKKA'nin patogenezi ile ilgili bir çalışmada konjunktival hipereminin yoğunluğu ile vasküler hasarın derecesinin doğru orantılı olduğunu belirtmiştir (17).

Kuluçka dönemi, kenenin ısırması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir ve kesin bir rakam vermek güç olsa da 3-7 gündür. Bu süre, viral yük ve enfeksiyonun alınma yoluna bağlı olarak değişebilir, örneğin kan yoluyla geçişlerde daha kısadır. Hastaneye başvurmadan önce ortalama gün sayısı ülkemizde 5.5 gün ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3.5 gün olarak bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise kuluçka süresi tüm hastalarda  $4,1\pm 2,5$  gün olup, kanayan grupta (ortalama $\pm$ standart sapma )  $4,2\pm 2,7$  gün iken, kanamayan grupta ise  $4,0\pm 2,4$  gün olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında kuluçka süreleri açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır ( $p=0,733$ ).

KKKA'lı hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri içeren laboratuvar bulguları genellikle 5-9 günde normal düzeye gelirler ve hasta bu durumda taburcu edilebilir (166). Bizim çalışmamızda kanayan gruptaki hastaların hastane kalış süresi (ortalama $\pm$ standart sapma)  $7,2\pm 2,5$  gün, kanamayan gruptaki hastalarda ise  $6,3\pm 1,7$  gün olarak saptandı. Hastanede kalış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,075$ ). Sonuçlarımız literatürdeki hastaların laboratuvar bulgularının düzelme süresi ile uyumlu idi.

Kanama gözlenen ve gözlenmeyen hastalara ait rutin laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında genellikle kanayan hastaların laboratuvar parametrelerinin kanamayan

hastalara göre daha bozuk olduğu gözlemlendi. KKKA hastalarında lökopeni ve trombositopeni sıklıkla görülür (50,56). Çalışmamızdaki tüm KKKA hastalarının hastaneye kabul edildiğinde trombositopenik ve lökopenik olduğu, ama kanama gözlenen grupta trombosit sayılarının kanama olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Trombosit sayısı 35000/uL ve altında %89 duyarlılık, %97 özgüllük ve 0,947 AUC ile hastanın kanamalı olarak seyredeceğini göstermekteydi. Çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru anındaki trombosit sayısının çok düşük olmasının nedeni hastanemizin 3.basamak sağlık kuruluşu olması ve sevk edilen hastaların büyük çoğunluğunun T.C. Sağlık Bakanlığı'nın KKKA hastası sevk kriterlerine uygun olarak ileri trombositopeni geliştikten sonra sevk edilmesi idi. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit sayısındaki düşüklüğün kanama riskini 2.59 kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada trombosit sayısı 90000'in altında %74.6 duyarlılık, %52.8 özgüllük ve 0,70 AUC ile hastaların ciddi seyredeceği vurgulanmıştır (1). Bakır ve arkadaşlarının çalışmalarında fatal vakalarda trombosit sayısının 12636/uL, fatal olmayan vakalarda 47569/uL olduğu bildirilmiştir (167). Swanepoel ve arkadaşlarının çalışmasında ise trombosit sayısının 20000/mm<sup>3</sup>'ün altındaki değerleri kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Yine Swanepoel ve arkadaşlarının tanımladığı kötü prognoz göstergelerinden biride kan beyaz küre sayısının 10000/mm<sup>3</sup> üstünde olmasıdır (50). Çalışmamızda beyaz küre sayıları ise genel olarak normal değerlerin altında olup kanama olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ( $p=0,430$ ). Fatal seyirli 2 vakamızda beyaz küre sayıları lökopeni sınırlarının üzerinde olup, öldükleri gün beyaz küre sayıları 10000/ mm<sup>3</sup>'ün üzerinde idi. Yine kan hemoglobin değerlerinin başvuru anında kanayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kanamayan gruba göre daha düşük olduğu dikkati çekti ( $p=0,011$ ). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında hemoglobin değeri düşükolan hastalarda kanama görülme oranının 3.93 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Hastaların başvuru anında bakılan PT, aPTT, INR ve D-dimer değerleri kanayan grupta, kanamayan gruba göre daha yüksekti ve bu fark dört parametre için de istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Ergönül ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PT değerinin ölen hastalarda 27 saniye, yaşayan hastalarda ise 16 saniye olduğunu ifade etmişler ve PT'nin kötü prognoz göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (59). Yılmaz ve arkadaşları ise PT değerinin ciddi seyirli hastalarda 16.3 saniye, ciddi seyretemeyen hastalarda ise 13.3 saniye olduğunu bildirmişlerdir (1). Çevik ve arkadaşları ise fatal vakalarda PT'nin 18.4 saniye, fatal olmayan vakalarda ise 13.4 saniye olduğunu ve uzamış PT'nin fatalitenin göstergesi

olabileceğini vurgulamışlardır (168). Özellikle kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilen aPTT kanayan grupta  $44,4 \pm 12,9$  saniye iken, kanamayan grupta  $34,1 \pm 4,5$  saniye olarak tespit edildi ve aradaki fark ise istatistiksel açıdan güçlü olarak önemli idi ( $p < 0,001$ ). Swanepoel ve arkadaşları aPTT değerinin 60 saniyenin üzerinde olmasının kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (50). Ergönül ve arkadaşları ise çalışmalarında ölen hastalarında aPTT'nin 73 saniye, yaşayan hastalarında ise 44 saniye olduğunu belirtmişler ve uzamış aPTT'nin kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (59). Çevik ve arkadaşları aPTT değerini fatal vakalarda 69.4 saniye, fatal olmayan vakalarda 42.7 saniye bulduklarını ve aPTT'nin kötü prognostik faktör olduğunu vurgulamışlardır (168). Yılmaz ve arkadaşları ise çalışmalarında aPTT değerinin ciddi hastalarda 39 saniye, ciddi olmayan hastalarda ise 31.9 saniye olduğunu ve 34 saniyenin üstünde %67.2 duyarlılık, %67.4 özgüllük ve 0.73 AUC ile ciddi hastaları gösterebileceğini belirtmişlerdir (1). INR değeri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde Yılmaz ve arkadaşları ciddi hastalarında 2.0, ciddi olmayan hastalarda ise 1.0 olduğunu ve INR değerindeki 1 birim artışın hastanın 2,95 kat daha ciddi seyirli olacağını gösterdiğini bildirmişlerdir (1). Ergönül ve arkadaşları da INR'nin kötü prognostik faktör olduğunu vurgulamışlardır (59). Öngörü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PT, aPTT ve INR düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu, D-dimer düzeyinin ise mortalite göstergesi olmadığını vurgulamışlardır (169). Öte yandan Öztürk ve arkadaşlarının çalışmalarında ise D-dimer düzeyleri ile hastalıktan ölüm arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir (170). Bizim çalışmamızda D-dimer için cut-off değeri 1,96 mikrogram/ml olarak alındığında %77,8 özgüllük, %75,7'lik NPD ve 0,823 AUC ile hastaların kanamalı seyredeceğini göstermekte idi. Yine kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilen yüksek serum AST değeri literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kanama gözlenen grupta (ortalama  $\pm$  standart sapma)  $348 \pm 466$  U/L iken, kanama gözlenmeyen grupta  $144 \pm 150$  U/L olarak saptandı. Aradaki istatistiksel fark ise anlamlı idi ( $p = 0,016$ ). Serum ALT değerleri ise genel olarak kanayan grup hastalarında daha yüksek seyretmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel farkın olmadığını gördük ( $p = 0,104$ ). AST ve ALT gibi karaciğere özgül enzimlerin serum seviyelerindeki artmalar virüsün karaciğerdeki direkt sitopatik etkisine bağlı olabilir. Virüs hem hayvanlarda, hem de insanlarda karaciğerde ve hepatositler ile Kupffer hücrelerinde gösterilmiştir (8,171). Nitekim CCHFV hayvanlardaki deneysel infeksiyonlarda karaciğerde gösterilerek virüsün hepatotropik özellikte olduğu ve seri pasajlardan sonra bu özelliğini kaybettiği gösterilmiştir (8). Ergönül ve arkadaşları çalışmalarında yüksek AST

(>700U/L) ve ALT (>900 U/L) düzeylerinin hastalıkta ciddiyet kriteri olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (59). Swanepoel ve arkadaşları ise 200 U/L üzerindeki AST'nin ve 150 U/L üzerindeki ALT'nin %100 özgüllük ve %100 PPD ile hastalıkta ciddiyet kriteri olduğunu vurgulamışlardır (50). Yılmaz ve arkadaşlarıysa çalışmalarında AST değerinin 117 U/L, ALT değerinin 71 U/L üstündeki değerlerin hastalıkta ciddiyet kriteri olduğunu belirtmişlerdir (1). Bizim çalışmamızda ise yapılan analizde AST için 114 U/L değerini cut-off olarak aldığımızda, bu değer üstündeki AST düzeylerinin %66.7 duyarlılık, %51.4 özgüllük ve 0.664 AUC ile kanamayı gösterdiği belirlenmiştir. Serum LDH, CPK ve myoglobin değerleri de kanama gözlenen grupta, kanama gözlenmeyen gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Yılmaz ve arkadaşları serum LDH değerinin 508 U/L üzerindeki değerlerinin hastalıkta ciddiyet kriteri olduğunu belirtmişlerdir (1). Yine Öztürk ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yüksek LDH seviyelerinin bir mortalite göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir (170). Bizim çalışmamızda da serum LDH seviyelerinin 734 U/L üzerindeki değerleri kanamayı göstermesi açısından %69.4 duyarlılık, %62.2 özgüllük ve 0.662 AUC ile istatistiksel anlamda da önemli bulunmuştur. Kas enzimi artışı ya kas dokularının virüs ile tutulmasına, yada daha önce speküle edildiği gibi dolaşım yetmezliğine bağlı olabilir (50). Çalışmamızda serum CPK seviyeleri kanama gözlenen grupta  $1327\pm1923$  U/L iken, kanama gözlenmeyen grupta ise  $443\pm428$  U/L olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark ise istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,016$ ). Ergönül ve arkadaşlarının çalışmalarında serum LDH ve CPK seviyelerinin mortal ve mortal olmayan hastalar arasında istatistiksel fark olmadığını ancak mortal seyreden hastalarda bu enzimlerin seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (59). Hastalarımızda sıklıkla görülen CPK artışı ile birlikte görülen yaygın kas ağrıları kas hasarını gösterebilir. Myoglobin; vasküler düz kaslar, beyin, iskelet kası, uterus, plasenta gibi pek çok dokuda bulunabilir (172). Çalışmamızda kanama gözlenen grupta myoglobin düzeyi  $279\pm516$  ng/ml, kanama gözlenmeyen grupta ise  $142\pm295$  ng/ml olarak ölçülmüş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ( $p=0,039$ ). Myoglobinle ilgili çalışmalar daha çok myokardial infarktüsü ile ilgili olup, KKA ile ilgili yayınlar sınırlıdır. Yılmaz ve arkadaşları çalışmalarında myoglobini ciddiyet kriteri olarak bulmamışlardır.

Klinik takibin beşinci gününde kanama gözlenen ve gözlenmeyen gruplara ait rutin laboratuvar bulguları hastaneye kabuldeki değerlerle karşılaştırıldığında; kanama gözlenen grupta değerlerin daha geç normale döndüğü görülmüştür.

VKA oluşturan virüslerin iki ayrı yol ile hemostatik mekanizmayı değiştirdiğine inanılmaktadır. Birincisi, endotel hücreleri ve trombosit gibi hemostazla doğrudan ilişkili olan hücrelere direkt etki, ikinci ise immünolojik ve inflamatuvar yol ile dolaylı olarak endotel üzerine etkidir. Hemostaz, immüncevap ve inflamasyon arasındaki ilişki çok komplekstir. İmmün-histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar ile Hantavirüs, Lassavirüs ve KKKA ile infekte hastalarda endotel hücrelerde virüs gösterilmiştir (54,57,171,173). Esasen monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, endotel hücreleri, hepatositler ve adrenal kortikal hücreleri genellikle VKA'larda virüslerin replike olduğu yerlerdir. Bu hücreler arasında endotel tutulumu daha geç, ölümden önce ortaya çıkmaktadır (173). KKKA patogeneğinde endotelin viral tutulumu önemlidir. Endotel hasarı, intrinsek koagülasyon yolağının aktivasyonu ile sonuçlanır ve trombosit agregasyon ve degranülasyonunun da aktive olmasıyla hemostatik dengenin bozulmasına katkıda bulunur (57,173). Fakat Ebola virüs ile infekte maymunlardaki deneysel enfeksiyonda endotel hücrelerinin yapısal çatısının bozulmadığı bildirilmiştir (43). Endotel hasarı başka VKA'larda da araştırılmıştır. Örneğin Arjantin kanamalı ateşi nedeniyle ölen 12 hastanın hiç birinde ve Machupo virus ile infekte maymunlarda özgül vasküler lezyon olduğu gösterilememiştir (174, 175).

Hastalar ve kontrol grubu hastaneye kabulün birinci gününde serum endotel disfonksiyon biyobelirteç seviyeleri açısından karşılaştırıldılar. ADMA seviyesi hasta grubunda (ortalama±standart sapma)  $0,13\pm 0,09$   $\mu\text{mol/L}$ , sağlıklı kontrol grubunda ise  $0,63\pm 0,19$   $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). ADMA değeri  $0,24$   $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında %91.8 duyarlılık, %100 özgüllük, %80.6 NPD ve  $0,99$  AUC ile KKKA'lı hastaları sağlıklı kontrol grubundan ayırmakta idi ( $p<0,001$ ). ADMA insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür. NO endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür ve L-arjininden NO sentetaz ile sentez edilir (176). NO'nin vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır (177). NO sentetaz yolundaki dengesizliklere sebep olan ADMA artışının endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogenezde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (178). Tütüncü ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada NO'nin vücut savunma mekanizmasının bir parçası olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada KKKA hastalarında NO düzeylerinin fatal olgularda, non-fatal olgulara göre daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada NO'nin antiviral aktivitesi ve ek olarak monositler üzerinden TNF-alfa salınımını inhibe edici etkisi olduğu ve NO seviyesi düşük olduğundan endotel hücre hasarının, dolayısı ile de



mortalitenin artacağı ifade edilmektedir (179). Bizim çalışmamızda ise hastaneye başvuruda KKKK hastalarında ADMA seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olmasının nedeni, vücut savunma mekanizması olarak NO seviyelerinin yükseltilmesi için ADMA seviyelerinin azalmasına bağlanabilir. NO'nun artması ile sonuçlanan ADMA seviyesini azaltan nedenler açık değildir ve bu konuda yapılacak çalışmalar KKKK patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda kanama görülen ve kanama görülmeyen hastalar serum ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; kanayan grupta, kanamayan gruba göre ADMA seviyesi daha yüksekti. ADMA seviyesindeki yükseklik NO düzeyinin düşük kalmasına neden olmaktadır. Düşük NO düzeyi endotelin hasarlanmasına neden olmaktadır. Endoteldeki bu hasara bağlı olarak kanamaya zemin hazırlanmaktadır. ADMA ve infeksiyon ilişkisi açısından literatür incelendiğinde sepsiste olan ve karaciğer yetmezliği gelişmiş olan hastalarla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum ADMA değerleri anlamlı olarak sepsisli hastalarda daha yüksek bulunduğu ve karaciğer yetmezliğinde olan septik şoklu hastalarda sağkalımı belirlemede erken bir prediktör olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada ölen hastalarda ADMA düzeyi sepsisin ilk günlerinde artmıştır. Yine bu çalışmada ADMA ekskresyonunun renal yolla olduğu ve renal yetmezlikli hastalarda ADMA seviyelerinin daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır (180). Zollaci ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise şokta olmayan sepsis hastalarında plazma ADMA konsantrasyonlarının kontrol hasta grubuna göre farklı olmadığı gösterilmiştir (181). Edinsel immün yetmezlik sendromlu hastalarda antiretroviral tedavi ve ADMA düzeylerinin irdelendiği bir çalışmada ise ADMA'nın NO aracılı bir endotel disfonksiyon belirteci olduğu ve başarılı bir ART ile ADMA seviyelerinin azalacağı ifade edilmiştir (182). ADMA seviyelerinin yüksek bulunmuş olmasının nedeni bu çalışmaların hastalığın ileri dönemlerinde yani sepsis, septik şok, dekompanse karaciğer yetmezliği ve renal yetmezlik gibi ağır klinikteki hasta gruplarında çalışılmış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda bizim çalışmamızda, hasta grubunda ADMA seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olması, hastaların KKKK kliniğinin ilk günlerinde vücut savunması için inhibitör özelliği olan ADMA düzeyini azalttığını göstermektedir. Ancak klinik takibin 5. gününde serum ADMA seviyelerinin kanama görülen grupta kanama görülmeyen gruba göre anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Bu artışla birlikte ADMA düzeyi kontrol grubundaki ADMA düzeyinin üstüne çıkmıştır. Bu artış, hastalığın ilk günlerinde endoteldeki hasarın düşük derecede olduğunu, 5. güne gelindiğinde ise endotelde gelişen hasara paralel olarak

ADMA düzeylerinin artmış olabileceğini düşündürmektedir. Hastaneye yatıştaki ADMA değeri ile klinik takibin 5. günündeki ADMA değerleri arasında pozitif korelasyon olmasında endotelde gelişen hasara paralel olarak ADMA düzeylerinin artmış olduğunu göstermektedir. Hastaneye yatışta ADMA değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiş olup diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Klinik takibin 5. günündeki ADMA düzeyi ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon mevcuttu. Bu durum vücut savunma işlevinin bir sonucudur. KKKA hastalarında ciddi endotel hasarı ile birlikte dolaşım elemanlarının ekstrasvazasyonunu önlemek için ADMA artmakta, NO azalmakta ve vazokonstriksiyon gelişmektedir. KKKA hastalığında zaten azalmış olan trombositler ise hasarlanmış endotelde trombüs oluşumuna katkı sağladıklarından dolayı daha da azalmaktadır. Yine 5. gündeki ADMA değeri ile CRP arasında da pozitif korelasyon vardı. Bu da endotel hasarı ile birlikte ADMA ve CRP'nin arttığını göstermekteydi.

ET-1 21 aminoasit içeren bir peptid olup, molekülünde iki disülfid köprüsü bulunur. Noradrenalin, trombin, hipoksi, transmural basınç artışı ve mekanik gerilme, çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılar arter endotelinden bu peptidin salınmasına neden olurlar. ET-1'i kodlayan mRNA sadece damar endotel hücrelerinde gösterilmiştir. Endotelden salınan ET-1'in %60'dan fazlası bir dakika içinde dolaşımdan uzaklaştırılır ve normal kimselerde idrarda, plazmadakine göre 6 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (183). ET-1 kanda çok küçük konsantrasyonlarda dolaşan güçlü bir vazokonstriktör bir peptid olup en çok vasküler düz kas hücrelerine bakan endotel hücrelerinden salınır (184). Dolaşımdaki immünoaktif endotelin konsantrasyonu yaklaşık 1-2 pg/ml olup, bu miktar vazoaktivite için gerekli düzeylerin altındadır (185). ET-1 plazma düzeyleri, ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği, yaşlanma, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi endotel hasarına neden olan durumlarda artar. ET-1, endotel hasarı için sensitif bir marker olduğundan yükselmiş olan düzeyleri diffüz endotel hasarını gösterir (186). Literatür ET-1 düzeylerinin enfeksiyonla ilişkisi açısından tarandığında; sepsiste plazma ET-1 konsantrasyonlarının arttığı ve bu artışın organ bozuklukları ve özellikle de dolaşım bozukluğu ile paralel olduğu bildirilmiş (187). Başka bir çalışmada ise *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonu olan çocuklarda serum ET-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu hatta wheezing semptomu olanlarda, olmayanlara göre de anlamlı derecede serum seviyelerinin yükselmiş olduğu ve hırıltılı solunumdan ET-1'in sorumlu tutulabileceği belirtilmiştir (188). Çalışmamızda KKKA

hastalarında ET-1 düzeyi  $1,53 \pm 1,72$  fmol/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise  $0,77 \pm 0,48$  fmol/ml olarak ölçülmüştür. Gruplar arasındaki fark ise istatistiksel açıdan oldukça önemli bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Kanayan ve kanamayan gruplar arasında hastaneye başvurudaki ET-1 düzeylerinin benzer olduğu ve aradaki farkın istatistiksel anlamı olmadığı tespit edilmiştir. Klinikte takibin 5. gününde bakılan serum ET-1 düzeyleri kanama olan grupta  $1,95 \pm 1,53$  fmol/ml, kanama olmayan grupta ise  $1,37 \pm 1,81$  fmol/ml olarak ölçüldü ve aralarındaki istatistiksel farkta önemliydi ( $p = 0,006$ ). Bu sonuç ET-1 düzeylerinin kanamalı ve kanamasız seyirli KKKA hastalarının tümünde yükseldiğini göstermektedir. Ancak kanamalı KKKA'lı hastalarda ET-1 düzeyi hastaneye kabuldense sonraki günlerde de artmaya devam etmektedir. Kanamasız hafif seyirli hastalarda ise ET-1 düzeyi ilerleyen günlerde azalmaktadır. Bu durumda ET-1 düzeylerinin hastaneye başvuruda KKKA hastaları için endotel hasarının iyi bir göstergesi olduğu, ancak kanamayı göstermesi açısından erken bir prediktif değeri olmadığı ve endotel hasarının şiddeti ile korele olarak ilerleyen günlerde düzeylerinin artmış olabileceği söylenebilir. Hastaların hastaneye yatışının 5. gününde ET-1 cut-off değeri  $0,777$  fmol/mL olarak kabul edildiğinde %80 duyarlılık ve %73,1'lik NPD ve  $0,691$  AUC ile hastaların kanadığını ve dolayısıyla da endotel hasarının geliştiğini göstermekte idi. Hastaneye başvuruda ET-1 ile PT arasında pozitif bir korelasyon varken, klinik takibin 5. günündeki ET-1 düzeyleri ile trombosit sayıları arasında negatif korelasyon ve AST, LDH ve CPK değerleri ile ise pozitif korelasyon vardı. Bu sonuçta ET-1'in endotel hasarının şiddeti ile korele olarak hastalığın ilerleyen günlerinde düzeylerinin artmış olabileceği hipotezimizi doğrulamaktadır.

TM (TM), proteoglikan yapısında glikolize bir transmembran proteindir. Endotel hücrelerinde lokalize trombin reseptörüdür. Trombin fonksiyonları üzerinde düzenleyici rolü nedeni ile TM olarak isimlendirilmiştir. Trombinden bağımsız olarak inflamasyon, embriyogenez, inme, kanser, diyabet ve kollojen vasküler hastalıklarda etkilenir. Protein C, FVa ve FVIIIa'yı inaktive eden fizyolojik bir antikoagülandır. Bu etkisinden dolayı TM, koagülasyon ve fibrinolitik süreçler arasındaki dengede önemli bir rol oynar. Trombin ve protein C üzerinden oluşturduğu antikoagülan etkinin yanı sıra son zamanlarda fibrinoliz, inflamasyon, kanser ve embriyogenezle ilişkili olarak protein C ve trombinden bağımsız etkileri de güncel araştırmalara konu olmaktadır (121). Önemli bir vazoprotektif molekül olan TM, bir transmembran protein olup konstitütif olarak başlıca endotel hücrelerinde

eksprese edilir. Molekölün büyük bir kısmı ekstraselüler olup, trombin bağlayıcı bölgede bulunur. TM-trombin kompleksi hücre içine alınarak endotel hücresi içinde parçalanır. Bu şekilde TM, arter duvarını koruyucu ve trombotik eğilimi azaltıcı etki oluşturur. TM geninin ekstraselüler kısmı ayrılarak dolaşıma geçer ve soluble TM olarak adlandırılır (189). Soluble TM plazma ve idrarda saptanır. Sağlıklı bir kişinin plazmasında 20 ng/ml düzeyinde bulunur. Endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kabul edilir (119). Serbest trombin güçlü bir prokoagülan enzimken, TM'e bağlandığı zaman antikogülan ve antifibrinolitik özellik kazanmaktadır. Vasküler hasara cevapta, koagülasyon kaskatında üretilen serbest trombin pıhtı oluşmasını katalizler. Bu arada oluşan trombin/TM kompleksi koagülasyon kaskatını inhibe eder. Çalışmamızda, hastaneye başvuruda hasta grubunda TM düzeyleri  $548 \pm 192$  pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise  $629 \pm 129$  pg/ml olarak ölçülmüştü ve gruplar arasındaki farkta istatistiksel açıdan önemli idi ( $p=0,039$ ). TM hastaneye başvuru gününde cut-off değeri 474,7 pg/mL olarak alındığında %72,2 duyarlılık ile kanamayı gösterirken NPD'i %63 ve AUC 0,628 idi. Hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olan TM düzeyleri, hasta grubunda endotelin hasarlandığını ve bu hasarlanmaya cevap olarak trombin/TM kompleksi oluşumu için dolaşımdaki TM'in kullanıldığını ve düzeylerinin azaldığını düşündürmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda ise endotel hasarı olmadığından TM'in kullanılmadığı ve dolayısıyla serumdaki soluble TM düzeylerinin, hasta grubuna göre daha yüksek kaldığı söylenebilir. Hastalığın ilerleyen günlerinde kanama gözlenen grupta soluble TM düzeylerinin daha da arttığını görmekteyiz. Bu artış endotel hasarının artmasına bağlı olarak dolaşıma bol miktarda TM geçişi olduğu şeklinde açıklanabilir. Hatta bu artış o kadar fazla ki, endotel hasarına cevap olarak oluşabilecek maksimum trombin/TM kompleksi oluşmuş, koagülasyon kaskadı inhibe edilmiş ve kanama kliniği gelişmiş, ancak halen serumda trombinle bağlanmamış TM bulunduğu için kanama gözlenen grupta soluble TM düzeyleri yüksek kalmıştır. Ayrıca ortamdaki trombinin azalmasına bağlı olarak da TM kullanılmamış ve dolaşımdaki TM seviyelerinin armış olduğu düşünülebilir. Kanama gözlenen grupta özellikle klinik takibin 5. gününde soluble TM düzeyleri hem kanama gözlenmeyen grup, hemde sağlıklı kontrol grubuna göre oldukça yüksek ölçülmesi bu savımızı desteklemektedir. Bir kanamalı ateş etkeni olan dengue virus enfeksiyonunda plazma TM düzeyleri ile ilgili yapılmış olan bir çalışmada dengue şok sendromlu (dengue hemorajik ateş evre III ve IV) hastalardaki soluble TM düzeylerinin dengue ateşi (dengue hemorajik ateş evre I ve II) olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve soluble TM

düzeylerinin dengue şok sendromu için erken bir prediktör olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (126). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi ağır enfeksiyon varlığında TM'nin yüksek olduğu, hafif enfeksiyon varlığında ise TM'nin düşük olduğu görülmektedir. Meningokokal sepsisli hastalarla ilgili yapılmış bir çalışmada hastalığın ciddiyeti ile plazma TM düzeyleri arasında doğru orantı olduğu ifade edilmiştir (190). Aynı çalışmada plazma TM düzeylerinin seri ölçümler sonucunda plazmada 6-8 hafta kadar yüksek seyrettiği de belirtilmiştir. Zira bizim çalışmamızda da 5. güne gelindiğinde her iki grupta da TM seviyeleri artmış ancak bu artış kanama olan grupta daha belirgin olarak kendini göstermiştir. TM cut-off değeri 618,2 pg/mL olarak alındığında %75 duyarlılıkla hastaların kanadıklarını göstermekteydi. Bu değer NPD'i %63 ve AUC ise 0,715 olarak saptandı. Bu artış hastalığın ilerleyen günlerinde endotel hasarının giderek şiddetlenmesi, endotelden dolaşıma daha fazla TM salınması ve salınan TM'nin trombinle kompleks yapamamasından kaynaklanmaktadır. Yine TM ile bağlanacak trombin olmadığından TM düzeyleri artmakta ve kanamalı hastalarda trombin azaldığından fibrin oluşamamakta ve kanama kliniği gelişmektedir. Hastaneye kabulde TM düzeyleri ile vWf, ICAM-1 ve 5. gün TM düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. 5. gün TM ve 5. gün ADMA değerleri arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü. 5. gün TM'in biyokimyasal ve hematolojik test sonuçlarının korelasyon analizindeyse trombosit sayıları ile arasında negatif korelasyon varken, CRP, myoglobin, ALT, AST, CPK, LDH, BUN, kreatinin ve D-dimer düzeyleri ile arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü. TM ile ilgili yaptığımız istatistiksel analizlerden de anlaşılacağı üzere çalışmamızda araştırdığımız belirteçlerden endotel hasarını en etkin gösteren belirteç TM'dir. TM'nin daha önceki birçok çalışmada KKKK hastalarında ciddiyet kriteri olarak belirlenmiş biyokimyasal parametrelerin birçoğu ile korele olması da çalışmamızdaki en etkin belirtecin TM olduğunu desteklemektedir (1,59).

vWf yaralanan damarın endotel altı dokusundaki kollajene ve trombositlerin GPIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına trombositlerin yapışmasını (adezyon) sağlar. Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan koagülasyon aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWf aracılığı ile trombosit adezyon ve agregasyonu olur. vWf'ün bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile bağlantılıdır. Büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır. Bunlardaki azalma adezyon ve agregasyonun da az olmasına yol açar ve vWf düzeyi normal olsa bile

etkin bir hemostatik yanıt oluşamaz ve yara yerinden kanama durdurulamaz. vWf'ün kan düzeyi, genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalın veya adrenalın salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları vWf düzeyini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWf düzeyini azaltır. Kan grubu 0 olan bireylerin vWf düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %25 daha düşük düzeydedir (152,191). Vasküler endotelde üretilen ve endotelden salınan vWf'ün trombotik trombositopenik purpura ve sepsis gibi vasküler bozukluklarla seyreden durumlarda endotel aktivasyonunu göstermede sıklıkla kullanıldığı ifade edilmektedir (192-194). Phiri HT ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ciddi seyirli malarya hastalarında, daha hafif seyirli olanlara göre plazma vWf düzeylerinin daha yüksek seyrettiği ifade edilmiştir (195). Çalışmamızda hastaneye kabulde KKKA hastalarının plazma vWf düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun vWf düzeylerine göre anlamlı derecede daha yüksek idi (17050 ±7863 ve 7129±7560) (p<0,001). Çalışmamızda hastaneye başvuruda kanama olan ve olmayan gruplar arasında vWf düzeylerini karşılaştırıldığında kanama olan grupta vWf düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek idi (p=0,036). vWf 14246 IU/mL olarak alındığında %63,4 duyarlılık, %65,6 NPD ve 0,639 AUC ile hastaların kanamalı seyredeceğini göstermekteydi. Bu sonuç, KKKA hastalarında hastalığın başında vWf'ün endotel disfonksiyonunun erken bir göstergesi olabileceğine işaret etmektedir. Klinik takibin 5. gününe gelindiğinde ise; 1. güne göre, kanama olan grupta anlamlı olarak vWf seviyelerinin arttığını, kanama olmayan grupta ise anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Bu sonuçla da endotelin kanama olan grupta daha fazla hasarlandığı ve bu hasarlanma sürecinin daha uzun sürdüğü ve bunu göstermede vWf'ün faydalı bir marker olduğu söylenebilir. Hafif seyirli vakalarda ise endotel hasarının herhangi bir kanama olmadan beş günde belirgin olarak azaldığı ifade edilebilir. vWf 14322 IU/mL olarak alındığında %72,2 duyarlılık, %65,5 NPD ve 0,586 AUC ile hastaların kanamalı seyrettiğini ve dolayısıyla da endotel hasarının olduğunu göstermekteydi. Hastaneye kabulde vWf değeri ile hastaneye kabulde TM düzeyleri, ALT, AST, LDH, aPTT ve D-dimer düzeyleri arasında pozitif korelasyon varken, beyaz küre ve trombosit sayıları ile de arasında negatif korelasyon vardı. 5. gün vWf ile hastaneye başvurudaki ADMA değeri ve trombosit sayısı arasında negatif korelasyon varken, AST ile arasında pozitif korelasyon vardı. Bu sonuçta endotel hasarı ile birlikte vWf'ün arttığını ve vWf'ün endotel hasarı belirteci olabileceğini göstermiştir.

Hücre adezyon proteinleri, kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenlerler. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) endotel yüzeyinde bulunur. Sistemik lupus eritematozus (SLE) olgularının lezyonsuz deri biyopsilerindeki damarlarda ICAM-1'in artmış oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. SLE vaskülitlerinde serum ICAM-1 düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Wegener Granülomatozunda (WG) ICAM-1 böbreklerde nötrofil, lenfosit ve monositlerin birikiminde rol oynamaktadır. Serum ICAM-1 aktivitesinin WG'lü olguların remisyon döneminde belirgin düştüğü, alevlenmelerde ise belirgin arttığı bildirilmiştir. ICAM-1 yine Kawasaki olgularında artmış olarak bulunmuştur. Progresif sistemik sklerozda deride ICAM-1 ekspresyonu artmıştır (196). Yapılan çalışmalarda normalde hepatositlerde ICAM-1 ekspresyonunun olmadığı, buna karşılık akut viral hepatit, kronik viral hepatit ve alkolik hepatit gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında doku ve serum ICAM -1 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (197-199). Çalışmamızda hastaneye başvuruda KKKK hastalarında serum ICAM-1 düzeyleri  $958,4 \pm 128$  ng/ml olarak bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda bu değer  $687,8 \pm 206$  ng/ml olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu sonuç literatürle uyumlu olarak endotel hasarı ile seyreden hastalıklarda olduğu gibi, bizim hastalarımızda da endotel hasarına bağlı olarak ICAM-1 seviyesinin yükseldiğini düşündürmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada KKKK hastalarında serum hyalüronik asit, ICAM-1, VCAM-1 ve VEGF-A düzeylerinin, hastalığın ciddiyet göstergeleri olduğu vurgulanmış (200). Ancak biz çalışmamızda bu sonucun tersine ICAM-1 düzeylerinin KKKK hastalarında kanama ile ilişkisiz olarak arttığı, yani kanama gözlenen ciddi seyirli grupta serum ICAM-1 seviyeleri ile kanama gözlenmeyen hafif seyirli grubun ICAM-1 seviyelerinin benzer olduğu tespit edildi. Klinik takibin beşinci gününe gelindiğinde ise hem kanama gözlenen grupta, hem de kanama gözlenmeyen grupta serum ICAM-1 seviyelerinin anlamlı olarak değişim göstermediği görüldü. Bu sonuçlarla ICAM-1'in başlangıçta KKKK göstermede iyi bir belirteç olduğu, ancak hastalığın ciddiyet göstergesi olmayacağı söylenebilir. Hastaneye başvuruda ICAM-1 düzeyleri ile hastaneye başvuruda TM düzeyi, CRP, ALT, AST, LDH, aPTT ve D-dimer düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ICAM-1 düzeyleri ile birkaç biyokimyasal belirteç arasında korelasyon olmasına rağmen, bu korelasyon katsayılarının düşük olması, KKKK için en önemli ciddiyet kriterlerinden biri olan trombosit sayısı ile korelasyonunun olmaması ve kanayan ve kanamayan hastalar arasında istatistiksel farkın olmaması nedeniyle bu parametrenin KKKK hastaları için iyi bir endotel disfonksiyonu belirteci olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; KKKA hastalığında endotel disfonksiyon belirteçlerinin düzeyleri endoteldeki hasarla orantılı olacak şekilde değişmektedir. Özellikle hafif endotel hasarının olduğu dönemlerde ADMA ve TM düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu halde, hasarın şiddeti ile birlikte artmasının nedenlerinin daha ayrıntılı çalışmalarla açıklanması, bu hastalığın patogenezi ve tedavisi için yol gösterici olacaktır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya PCR ile KKKA tanısı almış 73 hasta ile kontrol grubu olarak 29 sağlıklı gönüllü alındı.
2. 73 hastanın yaşları (ortalama±standart sapma)  $45,1\pm 16,8$ , sağlıklı kontrol grubunun ise yaşları  $41,1\pm 11,3$  yıl idi.
3. Hastaların 34 (%46,6)'ü erkek, 39 (%53,4)' u kadın, sağlıklı kontrol gurubundaki 29 kişinin 13 (%44,8)' ü kadın, 16 (%55,2)'sı erkekti.
4. Tüm hastalarda halsizlik, kas ağrısı, ateş ve yaygın vücut ağrısı en sık görülen semptomlardı. Kanamalı ve kanamasız grupların hastaneye başvurudaki şikayet ve semptomlarının sıklığı benzerdi.
5. Hastaların tümü trombositopenik ve yüksek serum ALT, AST ve CPK değerlerine sahipti. Takip sırasında kanamalı seyreden hastalarda AST, LDH, CPK, myoglobin, INR ve D-dimer değerleri önemli derecede artmış, PT ve aPTT değerleri önemli oranda uzamıştı.
6. Hastalarımızın kuluçka süresi  $4,1\pm 2,5$  gün olarak belirlenmiştir. Kanamalı grupta inkübasyon süresi  $4,2\pm 2,7$  gün iken, kanamasız grupta  $4,0\pm 2,4$  gün idi. Kuluçka süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu.
7. Hastalarımızın hastanede yatış süresi  $6,7\pm 2,2$  gün olup, kanamalı gruptaki hastalar  $7,2\pm 2,5$  gün , kanamasız gruptaki hastalar ise  $6,3\pm 1,7$  gün hastanede kaldı. Hastanede kalış süresi açısından gruplar arasında fark yoktu.
8. Hastaneye başvuruda serum ADMA ve TM seviyeleri KKKA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük iken, ET-1, vWf ve ICAM-1 seviyeleri daha yüksek bulundu.
9. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde serum ADMA, ET-1, TM ve vWf düzeyleri kanamalı grupta daha yüksek bulundu. Dolayısı ile bu moleküller KKKA hastalığında endotel hasarının iyi birer göstergeleridir.

10. ICAM-1 başlangıçta KKKA'ni göstermede iyi bir belirteç olmasına rağmen hastalıkta bir ciddiyet göstergesi değildir.
11. Çalışmamızda incelediğimiz endotel disfonksiyon belirteçlerinden özellikle de TM'in KKKA için daha önceden belirlenmiş ciddiyet kriteri olan biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle aralarında anlamlı korelasyonları vardır.
12. Hafif derecede endotel hasarının olduğu dönemlerde ADMA ve TM düzeyleri kontrol grubunda düşük olduğu halde, ilerleyen günlerde endotel hasarının şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

## 7. ÖZET

### KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) ile oluşan, temelde ateş ve kanama ile seyreden mortalitesi %3-30 olarak bildirilen bir hastalıktır. Mortalitenin en önemli nedeni masif kanamalardır. Hastalığın patogenezi ve kanamanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. KKKA patogenezinde endotel anahtar rol oynamaktadır. Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Çalışmamızda KKKA hastalarında endotel disfonksiyonunun serumdaki belirteçlerinin [asimetrik dimetil arjinin (ADMA), endotelin-1 (ET-1), trombomodülin (TM), von Willebrand faktör (wWf) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)] araştırılması, kanama ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2008 ile Eylül 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda KKKA tanısı ile izlenen 36 kanaması olan ve 37 kanaması olmayan hasta alındı. KKKA tanısı T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezince doğrulandı. Kontrol grubu olarak da 29 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların rutin biyokimyasal ve hematolojik testleri de hastanemiz biyokimya laboratuvarında, endotel disfonksiyonu belirteçleri ise biyokimya araştırma laboratuvarında çalışıldı. Elde edilen veriler SPSS programına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı. Anlamlılık düzeyi de  $p<0,05$  olarak alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $45,1\pm 16,8$  olup, hastaların %53.4'ü kadındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $41,1\pm 11,3$  olup, gönüllülerin %44.8'i kadındı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ateş, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı en sık başvuru semptomu olarak tespit edildi. Konjunktival hiperemi ve hematüri bulguları kanamalı hastalarda, kanamasız hastalara göre anlamlı derecede daha fazla görüldü. Kanamalı hastalarda PT, aPTT, INR, D-dimer, AST, LDH, CPK ve myoglobin değerleri yüksek, trombosit sayısı ise düşüktü. Tüm değerler istatistiksel anlamlı idi. Hastaneye başvuruda hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu

arasında ADMA, ET-1, TM, vWf ve ICAM-1 seviyeleri arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). Kanamalı ve kanamasız gruplar arasında ise sadece TM ve vWf arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Klinik takibin 5. gününde ise gruplar arasında ICAM-1 haricindeki diğer dört biyobelirtecin farkları anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Belirli cut-off'un üzerindeki ve altındaki değerlerde biyobelirteçlerin farklı oranlarda duyarlılık ve özgüllüklerle kanamayı göstermeleri açısından anlamlı oldukları görüldü. Biyobelirteçler ayrı ayrı ele alınarak yapılan korelasyon analizlerinde bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle aralarında anlamlı olarak negatif ve pozitif korelasyonlar vardı.

Elde ettiğimiz bulguları özetleyecek olursak; çalışmamızda serum ADMA seviyeleri endoteldeki hasarın henüz şiddetli olmadığı günlerde düşük iken, ilerleyen günlerde endotel hasarının şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır. ET-1 düzeyleri ise hastaneye başvuruda KKKK hastaları için endotel hasarının iyi bir göstergesidir. Ancak kanamayı göstermesi açısından erken bir prediktif değeri yoktur ve endotel hasarının şiddeti ile korele olarak düzeyleri artmıştır. TM bu biyobelirteçler arasında endotel hasarını göstermede en göze çarpan biyobelirteçtir. TM, hastalığın başlangıcında endotel hasarına cevap olarak kogülasyonu engellemede kullanıldığı için azalmaktadır. Ancak hastalığın ilerleyen günlerinde hasarlanmanın derecesi ile doğru orantılı olarak düzeyi artmıştır. vWf KKKK hastalarında endotel hasarının şiddetini ve buna paralel olarak hastanın kanamalı seyredebileceğini göstermede iyi bir biyobelirteçtir. ICAM-1 ise hastaneye başvuruda KKKK'nde endotel hasarını göstermede iyi bir gösterge olmasına rağmen, kanamayı göstermede yetersizdir.

Sonuç olarak; KKKK hastalığında endotel disfonksiyon belirteçlerinin düzeyleri endoteldeki hasarla orantılı olacak şekilde değişmektedir. Özellikle hafif endotel hasarının olduğu dönemlerde ADMA ve TM düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu halde, hasarın şiddeti ile birlikte artmasının nedenlerinin daha ayrıntılı çalışmalarla açıklanması, bu hastalığın patogenezi ve tedavisi için yol gösterici olacaktır.

## **8. SUMMARY**

### **THE EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CRIMEAN- CONGO HEMORRHAGIC FEVER PATIENTS**

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a disease originating with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV). It proceeds with fever and hemorrhage and has a reported mortality of 3%-30%. The main cause of mortality is massive hemorrhage. The pathogenesis and cause of hemorrhage are not fully known. The endothelium plays a key role in CCHF. The endothelium occupies a significant place in hemostasis and thrombosis mechanisms. The purpose of our study was to investigate serum markers of endothelial dysfunction [asymmetric dimethyl arginine (ADMA), endothelin-1 (ET-1), thrombomodulin (TM), von Willebrand factor (wWf) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)] in CCHF patients, and to analyze their correlations with hemorrhage.

Thirty-six patients diagnosed with CCHF with hemorrhage and 37 patients with CCHF but without hemorrhage under observation at the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between April 2008 and September 2011 were included. Diagnosis of CCHF was confirmed by the Turkish Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center. Twenty-nine healthy individuals were enrolled as the control group. All patients' routine biochemical and hematological tests were investigated in our hospital biochemical laboratory, and endothelial dysfunction markers in the biochemistry research laboratory. Data obtained were transferred onto SPSS for statistical analysis. Significance was set at  $p < 0.05$ .

Mean age of the patients enrolled was  $45.1 \pm 16.8$ , and 53.4% were women. Mean age in the control group was  $41.1 \pm 11.3$ , and 44.8% were women. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender. The most common presentation symptoms were fever, lethargy and widespread body pain. Conjunctival hyperemia and hematuria were more frequent in patients with hemorrhage than in those without. PT, aPTT, INR, D-dimer, AST, LDH, CPK and myoglobin values were high in patients with hemorrhage, and thrombocyte numbers were low. All values were statistically significant. There was a statistically significant difference in ADMA, ET-

1, TM, vWf and ICAM-1 levels between the study and control groups at time of presentation. The only statistically significant difference between the hemorrhage and non-hemorrhage groups was between TM and vWf. On the fifth day of clinical observation, with the exception of ICAM-1, the differences between the other four biomarkers were statistically significant. Biomarkers above or below specific cut-off values were significant in terms of showing hemorrhage at different degrees of sensitivity and specificity. Correlation analyses performed separately for biomarkers revealed significant negative and positive correlations between some biochemical and hematological parameters.

To interpret the data we obtained, while serum ADMA levels are low in the days when dysfunction in the endothelium is still not severe, in the days that follow they rise in direct proportion to severity of endothelial dysfunction. ET-1 levels are a good marker of endothelial dysfunction in CCHF patients at presentation to hospital. However, in terms of showing hemorrhage they have no early predictive value, and rose in correlation with severity of endothelial damage. TM is the most striking of these biomarkers in showing endothelial damage. TM declines since it is used to prevent coagulation as a response to endothelial dysfunction at the onset of the disease. However, its levels rose in the days that followed in direct correlation with degree of dysfunctions. vWf is a good biomarker in showing severity of endothelial dysfunction in CCHF patients and, in parallel to this, that the disease may proceed with hemorrhage. Although ICAM-1 is a good marker in showing endothelial dysfunction in CCHF at time of presentation to hospital, it is inadequate in terms of showing hemorrhage.

In conclusion, markers of levels of endothelial dysfunction in CCHF vary in correlation with the damage in the endothelium. Clarification with further studies of the reasons why although ADMA and TM levels were lower than in the control group, particularly at a time when endothelial damage is mild, they rose as the severity of damage worsened, will be a guide to disease prognosis and treatment.

## 9. KAYNAKLAR

1. Yilmaz G, Koksall I, Topbas M, Yilmaz H, Aksoy F: The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: severity prediction criteria. *J Clin Virol*, 47: 361-365, 2010.
2. Gunaydin NS, Aydin K, Yilmaz G, Caylan R, Koksall I: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Cases in Eastern Black Sea Region of Turkey: Demographic, Geographic, Climatic, and Clinical Characteristics. *Turk J Med Sci*, 40 (6): 829-834, 2010.
3. Geisbert TW, Jahrling PB: Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med*; 10 (12 Suppl):S110-21, 2004.
4. Levi M: Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol*, 124(5):567-76, 2004.
5. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R: Nosocomial outbreak of Crimean- Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J*, 68:722-8, 1985.
6. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A: Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*, 77(3):408-23, 1997.
7. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ: Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*, 41(5):581-5, 1989.
8. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res*, 22 (4): 309-25, 1993.
9. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M: The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis*,36:1613- 8,2003.
10. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koohpayeh H-R, Sharifi-Mood B, Naderi M, Metanat M, Izadi M: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J Infect*, 52 (5): 378-82, 2006.
11. Ergonul O and Whitehouse CA: Introduction, O Ergonul, CA Whitehouse (eds):Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, 1st ed. Springer, Netherlands ,2007, (Ch1) : pp.3-11.
12. Ergonul O: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lancet Infect Dis*, 6: 203-214, 2006.

13. Burt FJ and R. Swanepoel: Crimean-Congo hemorrhagic fever, JL Goodman, DT Dennis, and DE Sonenshine (eds): Tick-borne diseases of humans. ASM Press, Washington DC, 2005, pp. 164-175.
14. Ergonul O: Clinical and pathologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever, O. Ergonul and CA. Whitehouse (eds.): Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective, 1st ed. Springer, Netherlands, 2007, (Ch16): pp.207-220
15. Wilson ML, Gonzales JP, Cornet JP, Camicas JL: Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. Res Virol 142:395- 404, 1991.
16. Turell MJ: Role of ticks in the transmission of Crimean Congo hemorrhagic fever virus, Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, 1st ed. Springer, Netherlands, 2007, (Ch12): pp:143-155.
17. Bray M: Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever, Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, 1st ed. Springer, Netherlands, 2007, (Ch17): pp:221- 233.
18. Peters CJ, Zaki SR: Overview of viral hemorrhagic fevers, Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2006, pp:726-733.
19. Elaldı N: Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi, 17 (3):151-155, 2004.
20. Rizvi M. Pakistan: Congo fever outbreak shows fear, shows lack of capacity [http://gateway.proquest.com/openurl?ctxver=39.882003&resid=xri:pqd:did=00000027027899&svc\\_da](http://gateway.proquest.com/openurl?ctxver=39.882003&resid=xri:pqd:did=00000027027899&svc_da).
21. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. Emerg Infect Dis, 19: 1379-1384, 2004.
22. Bodur H: Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007; 509-20.
23. Ergonul O, Zeller H, Menekse S, Celikbas A, Eren E, Baykam N, Dokuzoguz B. The attack and the infection rate of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in an endemic region. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 1- 4 April 2006, Nice, France.
24. Bakır M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran M.T, Vahaboglu H. And the Turkish CCHF Study Group: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in middle anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol, 54: 1-5,2005.



25. Koksall I, Yilmaz G, Iskender S, Arslan M, Yavuz I, Aksoy F: The first Crimean-Congo hemorrhagic fever case in the winter season from Turkey, 54(3):144-5, 2011.
26. Simpson DIH: Viral haemorrhagic fevers of man. Bull Wld Hlth Org, 56: 819-32, 1978.
27. LeDuc JW: Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. Rev Infect Dis, 11 (Suppl 4): 730-5, 1989.
28. Whitehouse CA: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Antiviral Res, 64(3):145-160, 2004.
29. Drosten C, Kümmerer BM, Schmitz H, Günther S: Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. Antiviral Res, 57(1-2):61-87, 2003.
30. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, Brückner GK, Burger WP: Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. Epidemiol Infect, 121(2):427-32, 1998.
31. Gözalan A, Akin L, Rolain JM, Tapar FS, Oncül O, Yoshikura H, Zeller H, Raoult D, Esen B: Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. Mikrobiyol Bul, 38(1-2):33-44, 2004.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi 2012 Yılı Çalışmalarının Değerlendirilmesi. 03.01.2013, Ankara.
33. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, Torunoglu MA: The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. Int J Infect Dis, 13(3):360-6, 2009.
34. Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS: Bunyaviridae genome structure and gene expression. Curr Top Microbiol Immunol, 169:91-141, 1991.
35. Andersson I, Simon M, Lundkvist A, Nilsson M, Holmström A, Elgh F, Mirazimi A: Role of actin filaments in targeting of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. J Med Virol, 72:83-93, 2004.
36. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY: An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg, 29(2): 260-4, 1980.
37. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, Noor AM, Shurie HH, Shalabi AG, Wasef S, Haddad YM, Sadek R, Ijaz K, Peters CJ, Ksiazek TG: An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. Am J Trop Med Hyg, 57(5):519-25, 1997.

38. Capua I: Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathology*, 27 (2):117-20, 1998.
39. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, Simpson DI: Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet*, 2:939-41, 1980.
40. Oldfield EC, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL: Endemic infectious diseases of the Middle East. *Rev Infect Dis*, 13(Suppl 3): 199-217, 1991.
41. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbren MP, Kibukamusoke J: Congo Virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolations-clinical notes. *East Afr Med J*, 44: 86-92, 1967.
42. Gear JH: Clinical aspects of African viral hemorrhagic fevers. *Rev Infect Dis*, 11 (Suppl 4): 777-82, 1989.
43. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, Coffield LM, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Zaki SR: Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*, 121(8):839- 846, 1997.
44. Vestweber D: Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol. Rev*, 218: 178–196, 2007.
45. Connolly-Andersen AM, Moll G, Andersson C, Akerström S, Karlberg H, Douagi I, Mirazimi A: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. *J. Virol*, 85(15):7766-74, 2011.
46. Bodur H, Akinci E, Ongürü P, Uyar Y, Baştürk B, Gözel MG, Kayaaslan BU: Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis*, 14(8):e704-7, 2010.
47. Chen JP, Cosgriff TM: Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 11(5):461-83, 2000.
48. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, Basaran S, Yenerel M, Yavuz S, Midilli K, Ozsut H, Eraksoy H, Calangu S: Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol*, 56(Pt 8):1126-8, 2007.
49. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, Duru F: Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol*, 83(1):73-6, 2008.

50. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S: The clinical pathology of Crimean-Congo Hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*, 1989; 11(Suppl 4): 794-800, 1989.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37(Suppl 3): 1-16, 1996.
52. World Health Organization: Crimean-Congo hemorrhagic fever. Fact Sheet No. 208 [www.who.int/inf-fs/fact208.html](http://www.who.int/inf-fs/fact208.html).
53. Midilli K, Gargılı A, Ergonul O, *et al*: Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in İstanbul. *BMC Infect Dis*, 7: 54, 2007.
54. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 21 (8): 603-6, 2002.
55. CDC. Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected and confirmed cases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 32 (Suppl 2): 27-38, 1983.
56. Van Eeden PJ, Van Eeden SF, Joubert JR, King JB, Van de Wal BW, Michell WL: A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J*, 68 (10): 718-21, 1985.
57. Goad JA, Nuyen J: Haemorrhagic fever viruses. *Trop Emerg Med*, 25(1): 66-72, 2003.
58. Van Eeden PJ, Joubert JR, Van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH: A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J*, 68 (10): 711-7, 1985.
59. 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*, 12(6):551-4, 2006.
60. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (yayımları) Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Ankara-2004: 1-23.
61. Zeller H: Laboratory Diagnosis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, (eds.) *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. 1st ed. Springer, Netherlands, 2007, (Ch18) : pp.233-243.

62. Escadafal C, Olschläger S, Avšič-Županc T, Papa A, Vanhomwegen J, Wölfel R, Mirazimi A, Teichmann A, Donoso-Mantke O, Niedrig M. First international external quality assessment of molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012;6(6):e1706. 2012.
63. Tang Q, Saijo M, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Han L, Shimayi B, Maeda A, Kurane I, Morikawa S: A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. *Clin Diagn Lab Immunol*, 10(3):489-91, 2003.
64. Chinikar S, Ghiasi SM, Naddaf S, Piazak N, Moradi M, Razavi MR, Afzali N, Haeri A, Mostafavizadeh K, Ataei B, Khalilifard-Brojeni M, Hussein SM, Bouloy M: Serological evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic Fever in humans with high-risk professions living in enzootic regions of Isfahan province of Iran and genetic analysis of circulating strains. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 12(9):733-8, 2012 .
65. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, Guney C, Avci IY, Sener K, Sette MH, Kubur A: Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis*, 58(6):358-62, 2005.
66. Peters CJ: Bunyaviridae, California encephalitis, Hantavirus pulmonary syndrome, and Bunyavirid haemorrhagic fevers. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE (eds). 6th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp. 2086-9.
67. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *ANKEM Derg*, 23(Ek 2):234-240, 2009.
68. Dilber E, Cakir M, Erduran E, Koksal I, Bahat E, Mutlu M, Celtik AY, Okten A: High-dose methylprednisolone in children with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct*, 40(1):27-30, 2010.
69. Erduran E, Bahadir A, Palanci N, Gedik Y: The Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever With High-dose Methylprednisolone, Intravenous Immunoglobulin, and Fresh Frozen Plasma. *J Pediatr Hematol Oncol*, Sep 26, 2012.
70. Borio L, Ingleshy T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, Ksiazek T, Johnson KM, Meyerhoff A, O'Toole T, Ascher MS, Bartlett J, Breman JG, Eitzen EM, Hamburg M, Hauer J, Henderson DA, Johnson RT, Kwik G, Layton M, Lillibridge S, Nabel GJ, Osterholm MT, Perl TM, Russell P, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA*, 287 (18): 2391- 405, 2002.

71. Us D: Arboviruslar. In: Ustaçelebi Ş, (ed.) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999, s.957-65.
72. Huggins JW: Prospects for treatment of Viral haemorrhagic fevers with Ribavirin, a broad spectrum antiviral drug. Reviews of Infectious diseases. Vol.II. suppl. 4. 1989; p.750-61.
73. Paragas J, Whitehouse CA, Endy TP, Bray M: A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res*, 62(1):21-5, 2004.
74. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydın H, Yavuz I, Iskender S, Akcay K, Erensoy S, Caylan R, Aydın K: The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol*, 47: 65-68,2010.
75. Metanat M, Sharifi-Mood B, Salehi M: A comparative study of the efficacy of or ribavirin for Crimean-Congo haemorrhagic fever in patients treated during the initial 5 days vs after 5 days of disease, Southeast Iran. *Int J Antimicrob Agents*, S85, 2005.
76. Cherenov IV, Galimzianov KM, Sologub TV, Romantsov MG, Lokteva OM, Kovalenko AL: Efficacy of antiviral agents in the treatment of Crimean hemorrhagic fever. *Klin Med (Mosk)*, 90(4):59-62, 2012.
77. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazıt N, Eren SS, Kubar A: Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis*, 15(1):e44-7, 2011.
78. Ergonul O: Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*, 78(1):125-31, 2008.
79. Andersson I, Lundkvist A, Haller O, et al: Type I interferon inhibits Crimean– Congo hemorrhagic fever virus in human target cells. *J Med Virol*, 78(2):216-22, 2006.
80. Wilke Topçu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul 2008 s.1251-1265.
81. Flick R, Whitehouse CA: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Curr Mol Med*, 5(8):753-60, 2005.
82. Edward C, Oldfield III, Mark R: Endemic infectious diseases of the Middle East. *Reviews of Infectious disease*, (Suppl 3):199-217, 1991.
83. Anonymous. South Africa 1981 (Avaliable at; May 2007). <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cchf81.html>.
84. Elata AT, Karsany MS, Elağeb RM, Hussain MA, Eltom KH, Elbashir MI, Aradaib IE: A nosocomial transmission of crimean-congo hemorrhagic fever to an attendind physican in North Kordufan, Sudan. *Virol J*, 15;8:303, 2011.

85. Spik K, Shurtleff A, McElroy AK, Guttieri MC, Hooper JW, Schmal John C: Immunogenicity of combination DNA vaccines for Rift Valley fever virus, tick-borne encephalitis virus, Hantaan virus, and Crimean Congo hemorrhagic fever virus. *Vaccine*, 24:4657-66, 2006.
86. Leshchinskaya EV. Clinical Picture of Crimean hemorrhagic fever (in Russian). *Trudy inete Polio Virus Entsef Akad Med Nauk SSSR*, 7: 226-36 (In English: *NAMRU* 3-1856), 1965.
87. Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Looock F, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, Gouvras G: Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill*, 15;9(12):E11-2, 2004.
88. Garcia JG, Verin AD, Schaphorst KL: Regulation of thrombin-mediated endothelial cell contraction and permeability. *Semin Thromb Hemost*, 22(4):309-15, 1996.
89. Lonigro AJ, McMurdo L, Stephenson AH, et al: Hypotheses regarding the role of pericytes in regulating movement of fluid, nutrients, and hormones across the microcirculatory endothelial barrier. *Diabetes*, 45 (Suppl) 1:38-43, 1996.
90. Siflinger-Birboim A: Regulation of endothelial permeability by second messengers. *New Horiz*. 4(1):87-9, 1996.
91. Gautam N, Olofsson AM, Hervald H, et al: Heparinbinding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med*, 7 (10):1123-7, 2001.
92. van Hinsbergh WM: Endothelial Permeability for Macromolecules Mechanistic Aspects of Pathophysiological Modulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 17:1018-1023, 1997.
93. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al: The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest*, 15;99(6):1351-60, 1997.
94. Wu KK, Thiagarajan P: Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*, 47:315-31, 1996.
95. Lijnen HR, Collen D: Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis*, 39(4):343-50, 1997.
96. Katusic ZS: Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med*, 20(3):443-10, 1996.
97. Matthay MA: Severe sepsis a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med*, 8;344(10):759-62, 2001.

98. Solovey A, Lin Y, Browne P, et al: Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 27;337(22):1584-90, 1997.
99. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1;23(2):168-75, 2003.
100. Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, 105:546–549, 2002.
101. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420:868–874, 2002.
102. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al: Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15:1652–1659, 1995.
103. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, et al: Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of camp-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol*, 267:1405–1413, 1994.
104. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105:1135–1143, 2002.
105. Cominacini L, Rigoni A, Fratta Pasini A, et al: The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. *J Biol Chem*, 276:13750–13755, 2001.
106. Griending KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al: Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells: new concepts. *Hypertension*, 29:366– 373, 1997.
107. Verma S, Wang CH, Li SH, et al: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 106:913–919, 2002.
108. Cinel I, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis. *Crit Care Med*, 37:291-304, 2009.
109. Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20: 2032-37, 2000.
110. Sela BA: ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah*, 144 : 655-9, 2005.
111. Endemann DH, Schiffrin E: Endothelial Dysfunction. *J Am Soc. Nephrol.* 15:1983-92, 2004.

112. Raconi P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zollaci C: Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach. *J Am Soc Nephrol*, 8: 1-5, 2005.
113. Gornik HL, Creager MA: Arginine, endothelial and vascular health. *J of Nutr*, 134: 2880-87, 2004.
114. Chauhan A, More RS, Mullins PA: Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-Arginine. *J Am Coll Cardiol*, 28: 1796-1804, 1996.
115. Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *J Am Med Assoc*, 287:1420-26, 2002.
116. Lentz SR, Rodionow RN, Dayol S: Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis (Suppl 4)*: 61-5, 2003.
117. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aurust P, Ose L, Nenseter MS: Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinemic subjects. *Br J Nutr*, 89:359-63, 2003.
118. Esmon CT: Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *The FASEB Journal*, 9: 946-955, 1995.
119. Chan SH, Chen JH, Li YH, Lin LJ, Tsai LM: Increasing post-event plasma thrombomodulin level associates with worse outcome in survival of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 111(2): 280-5, 2006.
120. Weiler H, Iserman BH: Thrombomodulin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1: 1515-24, 2003.
121. Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CM, Ahn C, Juneja H, Boerwinkle E: Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation*, 107(13): 1729-32, 2003.
122. Charlene E. Hafer-Macko, Frederick M. Ivey, Kymberly A. Gyure, John D. Sorokin, a Richard F. Macko: Thrombomodulin Deficiency in Human Diabetic Nerve Microvasculature. *Diabetes*, 51: 1957-1963, 2001.
123. Faioni EM, Ferrero S, Fontana G, Gianelli U, Ciulla MM, Vecchi M, Saibeni S, Biguzzi E, Cordani N, Franchi F, Bosari S & Cattaneo M: Expression of endothelial protein C receptor and thrombomodulin in the intestinal tissue of patients with inflammatory bowel disease. *Critical Care Medicine*, 32: 266-270, 2004.



124. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, 131: 417-430, 2005.
125. Kim AY, Walinsky PL, Kolodgie FD, Bian C, Sperry JL, Dering CB, Peck EA, Shake JG, Ang GB, Sohn RH, Esmon CT, Virmani R, Stuart RS & Rade JJ: Early loss of thrombomodulin expression impairs vein graft thromboresistance: implications for vein graft failure. *Circulation Research*, 90: 205-212, 2002.
126. Pawitan JA: Dengue virus infection: predictors for severe dengue. *Acta Med Indones*, 43(2):129-35, 2011.
127. Ohnishi K: Serum levels of thrombomodulin, intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in the acute phase of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 60(2):248-50, 1999.
128. Lu XG, Tong JF, Zhang J, Zhang M, Shen HC, Zhang PL, Cao YL, Xu GB, Gong XB: Clinical study of plasma thrombomodulin detection. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 15(1):112-69, 2007.
129. Yagasaki H, Kato M, Shimosawa K, Hirai M, Nishikawa E, Okuma H, Ishii W, Imai Y, Matsumura M, Yonezawa R, Yoshikawa K, Shichino H, Chin M, Mugishima H: Treatment responses for disseminated intravascular coagulation in 25 children treated with recombinant thrombomodulin: A single institution experience. *Thromb Res*,130(6), 2012.
130. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y: Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Thrombosis Research*, 80(6): 519-526, 1995.
131. Solis MM, Cook C: Intravenous recombinant soluble human thrombomodulin prevents venous thrombosis in a rat model. *J Vasc Surg*, 4(5): 599-604, 1991.
132. Hirata Y: Endothelin peptides. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5(1) :12-5, 1996.
133. Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, Highsmith RF: Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol*, 248:550- 6, 1985.
134. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332:411-5, 1988. (Abs.).
135. Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, Kochva E, Wollberg Z, Bdolah A: Sarafatoxin a novel vasoconstrictor peptide: Phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science*, 242:268-72, 1988.

136. Kramer BK, Nishida M, Kelly RA, Smith TW: Endothelins: myocardial actions of a new class of cytokines. *Circulation*, 85:350-4, 1992.
137. Knappe D, Siil B, Tharun B, et al: Endothelin-1 in humans is increased by oxygen-derived radicals ex vivo and in vivo. *J Invest Med*, 55:306-14, 2007.
138. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonist: Roles in cardiovascular health and disease. *Am Heart J*, 130:601-10, 1995.
139. Warner TD, Schmidt HH, Murad F: Interactions of endothelins and EDRF in bovine native endothelial cell: Selective effects of endothelin-3. *Am J Physiol*, 262:1600-5, 1992.
140. Wenzel R, Zebinden S, Noll G, Meier B, Lüscher TF: Endothelin-1 induces vasodilation in human skin by nociceptor fibres and release of nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol*, 45:441-6, 1998.
141. Masaki T: Historical review: Endothelin. *Pharmacological Sciences*, 4:25-30, 2004.
142. Mateo O , Artinano A: Highlight on endothelins: A review. *Pharmacol Res*, 36:48-56, 1997.
143. Bagnato A, Venuti A, Di Castro V, et al: Identification of the ETA receptor subtype that mediates endothelin induced autocrine proliferation of normal human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 209:80-6, 1995.
144. Salani D, Rosano L, Di Castro V, et al: ABT 627, a potent endothelin receptor-A antagonist, inhibits ovarian carcinoma growth in vitro. *Clin Sci*, 48:318-21, 2002.
145. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL: Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proct Natl Acad Sci USA*, 71:1901, 1974.
146. Ruggieri ZM, Ware J: The structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost*, 67:594, 1987.
147. Hoyer L, Rizza CR ,Tuddenham EG: von Willebrand factor multimer patters in von Willebrand's disease. *Br J Haematol*, 55:493, 1983.
148. Ginsburg D: The molecular biology of von Willebrand disease. *Haemophilia*, 5(suppl 2):19, 1999.
149. Levy GG, Nichols WC, Lian EC : Mutations in a member of the ADAMST gene family cause thrombotic ii purpura. *Nature*, 413:488, 2001.
150. Ruggieri ZM: Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Practice and Research - Clinical Haematology*, 14:257, 2001.

151. Ruggieri ZM, Ware J: von Willebrand factor. *FASEB J*, 7:308-16, 1993.
152. Hill JC, Endres-Brooks J, Buauer HJ, et al: The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*, 69:1691, 1987.
153. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part I. *New Engl J Med*, 334: 1526-29, 1996.
154. Ishii Y, Kitamura S: Soluble intercellular adhesion molecule-1 as an early detection marker for radiation pneumonitis. *Eur Respir J*, 13: 733-8, 1999.
155. Laffon A, Gonzales-Amaro R: Cell adhesion molecules. An overview. *Br J Rheumatol*, 34: 1101-4, 1995.
156. Albelda SM: Biology of disease. Role of integrins and other adhesion molecules in tumor progession and metastasis. *Lab Invest*, 1993; 68: 4-17, 1993.
157. Sessler CN, Windsor AC, Shwartz M, et al: Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 1420-1427, 1995.
158. Kuster H, Degitz K: Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis. *Lancet*, 341: 506, 1993.
159. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I, Webster NR: Increased circulating adhesion molecule concentrations in patient with systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med*, 22: 651-657, 1994.
160. Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, Wisniewski SR, Kochanek PM, Carcillo JA: Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organfailure. *Crit Care Med*, 28: 2600-2607, 2000.
161. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B: Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 193: 941-4, 2006.
162. Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, Kota M, Antoniadis A: Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol*, 36 (4): 272-6, 2006.
163. Larsen AM, Leinøe EB, Johansson P, Birgens H, Ostrowski SR: Endothelial Glycocalyx Degradation Is Associated with Bleeding, Thrombocytopeny, Endothelial Disruption and Leukocytosis in Acute Myeloid Leukemia. 54. *ASH Annual Meeting and Exposition*. Atlanta, GA, USA, December 8-11, 2012;P-2173.

164. Yilmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, Safran A, Irmak H, Com S, Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M: A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March -June 2008. *Euro Surveill*, 14; 13 (33), 2008.
165. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, and Esener H: Characteristics of Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in a Recent Outbreak in Turkey and Impact of Oral Ribavirin Therapy. *Clin Infect Dis*, 39:284-7, 2004.
166. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo haemorrhagic fever. In: Monath TP (ed). *The arboViruses: epidemiology and ecology*, volume 2. Boca Raton: CRCPress, 1988: pp.177-260.
167. 167.Bakir M, Engin A, Gozel MG, Elaldi N, Kilickap S, Cinar Z: A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis*, 49(2):105-10, 2012.
168. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, Akinci E: Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis*, 12(4):374-9, 2008.
169. Onguru P, Dagdas S, Bodur H, Yilmaz M, Akinci E, Eren S, Ozet G: Coagulopathy parameters in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *J Clin Lab Anal*, 24(3):163-6, 2010.
170. Ozturk B, Tutuncu E, Kuscu F, Gurbuz Y, Sencan I, Tuzun H: Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: new suggestions. *Int J Infect Dis*, 16(2): 89-93, 2012.
171. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT: Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation*, 92:3401-7, 1995.
172. Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, Mahanty S, Sanchez AJ, Wagoner KD, Rollin PE: Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, viral load, and nitric oxide levels. *J Virol*, 78: 10370-7, 2004.
173. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Lab. Sci*, 13:239-245, 2000.
174. Elsner B, Schwarz E, Mando OG, Maiztegui J, Vilches A: Pathology of 12 fatal cases of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*, 22: 229-36, 1973.
175. Terrell TG, Stookey JL, Eddy GA, Kastello MD: Pathology of Bolivian hemorrhagic fever in the rhesus monkey. *Am J Pathol*, 73: 477-94, 1973.

176. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327: 524-526, 1987.
177. Böger RH: The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*, 59: 824-833, 2003.
178. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al : Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 99: 1141-1146, 1999.
179. 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*, 42(5):385-8, 2010.
180. Brenner T, Fleming TH, Rosenhagen C, Krauser U, Mieth M, Bruckner T, Martin E, Nawroth PP, Weigand MA, Bierhaus A, Hofer S: L-arginine and asymmetric dimethylarginine are early predictors for survival in septic patients with acute liver failure.:210454, 2012.
181. Zollaci C, Maas R, Cutrupi S et al. ‘‘ Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections’’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no.3, pp 801- 806,2007.
182. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, Freiberg M, Bernardino JI, Badley AD, Nixon DE, Lundgren JD, Tracy RP, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group: HIV replication, inflammation, and the effect of starting antiretroviral therapy on plasma asymmetric dimethylarginine, a novel marker of endothelial dysfunction.. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1;60(2):128-34, 2012.
183. Oğuz Kayaalp. *Tıbbi Farmakoloji*, 5. Baskı,1990.
184. Masaki T: Pharmacology of endothelin. *Eur Pharmacol*, 183:120, 1990.
185. Masaki T: Reduced sensitivity of vascular response to endothelin. *Circulation*, (Supply 5) Vol87(5):33-5, 1993.
186. Neild GH: Endothelin plasma levels in hypertensive patients with vascular disease. *J Hypertens suppl*, 12(1):17-20, 1994.
187. Piechota M, Banach M, Irzmanski R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J, Pawlicki L. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med*, 22(4):232-9, 2007.
188. Chung HL, Kim SG, Shin IH: The relationship between serum endothelin (ET)-1 and wheezing status in the children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Immunol*, 17(4):285-90, 2006.

189. MC Boffa, Burke B and Haudenschild CC: Preservation of thrombomodulin antigen on vascular and wextravascular surfaces. *Journal of Histochemistry*, 35(11): 1267-1276, 1997.
190. 190. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*, 345(6):408-16, 2001.
191. Mannucci PM, Ruggeir ZM, Pareti FI. et al: 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet*, 1:869, 1977.
192. van Mourik JA, Romani de Wit T: Von Willebrand factor propeptide in vascular disorders. *Thromb Haemost*, 86: 164–71, 2001.
193. Rubin DB, Wiener-Kronish JP, Murray JF, Green DR, Turner J, et al: Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. *J Clin Invest*, 86: 474–80, 1990.
194. Zeigler ZR, Rosenfeld CS, Andrews DF 3rd, Nemunaitis J, Raymond JM, et al: Plasma von Willebrand Factor Antigen (VWF:AG) and thrombomodulin (TM) levels in Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndromes (TTP/HUS) and bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy (BMT-TM). *Am J Hematol*, 53: 213–20, 1996.
195. Phiri HT, Bridges DJ, Glover SJ, van Mourik JA, de Laat B, M'baya B, Taylor TE, Seydel KB, Molyneux ME, Faragher EB, Craig AG, Bunn JE: Elevated plasma von Willebrand factor and propeptide levels in Malawian children with malaria. *PLoS One*, 6(11): 25626, 2011.
196. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M: Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc. Med*, 11:39-47, 2006.
197. Adams DH, Mainolfi E, Purra F: dedection of circulating intercellular adhesion molecule-1 in chronic liver diseases. *Hepatology* 16:810, 1992.
198. Zöhreng G, Armbrust T, Pirzer U: intercellular adhesion molecule-1 concentration in sera of patient with acute and chronic liver disease: Relationship molecules in liver inflammation. *Hepatology*, 12:59, 1990.
199. Tolpes R, Van der Oard JJ, Desment JY: immünohistochemical study of adhesion molecules in liver inflammation. *Hepatology*, 12:59, 1990.
200. 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*, 47(2):115-9. 2010.