



**T.C
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALIĞINDA IL 28-B GEN
POLİMORFİZMİ**

Dr. Feyza YILDIZ AYTEKİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H. Şener BARUT**

TOKAT – 2014

T.C
GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALIĞINDA IL 28-B GEN
POLİMORFİZMİ

Dr. Feyza YILDIZ AYTEKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H. Şener BARUT

TOKAT – 2014

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| İçindekiler..... | i |
| Teşekkür | iv |
| Özet | v |
| İngilizce Özet | vii |
| Kısaltmalar | ix |
| Şekiller Dizini | xii |
| Tablolar Dizini | xiii |
| 1.KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VIRÜSÜ (KKKAV) | 1 |
| 2. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) | 2 |
| 2.1 KKKA Virüsünün Genel Tanımı | 2 |
| 2.2 KKKA Virüsünün Tarihçesi | 2 |
| 2.3 KKKA Virüsünün Yapısı ve Replikasyonu..... | 3 |
| 2.4 KKKA Virüsünün Sınıflandırılması, Türleri ve Filogenetik İlişkileri..... | 5 |
| 2.5 Vertebralı Rezervuarlarda yaşam ve vektör olarak keneler..... | 6 |
| 2.6 Biyoterörizm ve viral kanamalı ateşler..... | 8 |
| 2.7 KKKA Virüsünde Epidemiyoloji..... | 9 |
| 2.8 KKKA Virüsünün İklim ile İlişkisi..... | 10 |
| 2.9 KKKA Virüsünde Bulaş yolları..... | 11 |
| 2.10 Risk faktörleri..... | 13 |
| 2.11 Patogenez..... | 13 |
| 2.11.1 Endotel hücreleri'ne virüsün girişi ve salınımı..... | 14 |
| 2.11.2 Virüsün yayılımı..... | 14 |

| | |
|---|----|
| 2.11.3 Endotel hasarı..... | 15 |
| 2.11.4 Vasküler geçirgenlikte artış..... | 16 |
| 2.11.5 İmmun yanıtın bozulması..... | 17 |
| 2.11.6 İnterferonlarla ilişki..... | 18 |
| 2.11.7 Koagülopati ve Kanama..... | 20 |
| 2.11.8 Histopatolojik bulgular..... | 21 |
| 2.12 KKKA Hastalığında Klinik..... | 22 |
| 2.13 KKKA Hastalığında Laboratuar Bulguları..... | 24 |
| 2.14 KKKA Hastalığında Tanı..... | 24 |
| 2.14.1 KKKAH'nın Spesifik Tanısı..... | 28 |
| 2.14.2 Ayırıcı Tanı..... | 29 |
| 2.15 KKKA Hastalığında Tedavi..... | 29 |
| 2.16 Kötü Prognoz Kriterleri..... | 31 |
| 2.17 KKKA'nde Korunma Yolları..... | 31 |
| 2.17.1 Maruziyet Sonrası Profilaksi..... | 35 |
| 2.17.2 Aşı..... | 35 |
| 3. SİTOKİNLER ve SİTOKİN GENLERİ..... | 36 |
| 3.1 Polimorfizm ve SNP (tek nükleotid polimorfizmi) | 38 |
| 3.2 İL28-B veya İFN λ-3..... | 39 |
| 3.3 İFN Ailesi ve Sinyal Yolakları..... | 39 |
| 4. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 41 |
| 4.1 Hasta Seçimi | 41 |
| 4.1.1 Çalışma Gruplarının Tanımlanması..... | 41 |
| 4.2 Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam | 42 |

| | |
|----------------------------------|----|
| 4.3 Çalışma Yöntemi..... | 42 |
| 4.4 İstatistiksel Yöntemler..... | 44 |
| 5. BULGULAR..... | 44 |
| 6. TARTIŞMA | 57 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 67 |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri, tecrübe, sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen, tecrübelerini her fırsatta bizlere aktaran, hoşgörülerini ve bilimsel kişiliklerini her zaman örnek alacağım, sakin, idealist kişilikleri ve dürüstlükleriyle hayat boyu bize örnek olan, bir hekim olarak yetiştiren, geliştiren, saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Hseyin Şener BARUT, Doç. Dr. Özgür GÜNAL ve Doç. Dr. Fazilet DUYGU'ya, tezimin genetik çalışmalarını yürüten Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Aydın RÜSTEMOĞLU'na, tezimin istatistiklerini gerçekleştiren Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Osman DEMİR'e, eğitim-öğretim hayatımda üzerimde emekleri olan tüm öğretmenlerime teşekkürlerimi sunarım.

Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim Dr. Ayfer ATAY ve uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım tüm hemşire kardeşlerime,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, çocukları olmaktan büyük gurur ve onur duyduğum sevgili anneme ve babama,

Sevgisi, sabrı ve fedakârlığı ile her zaman yanımda olan sevgili eşime, hayatıma kattığı tatlı anlam için biricik kızım Zeynep Şule'ye,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Feyza YILDIZ AYTEKİN

Tokat, 2014

ÖZET

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus grubunun alt gruplarından, ateş, ekimoz, kanama, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi bulgular ile seyreden akut zoonotik viral enfeksiyona yol açan bir virüsdür. Tedavisi destek tedavisinden ibaret olan bu virüsün mortalitesini %5-80 arasında bildiren yayınlar mevcuttur. Kesin tedavisi olmayan bu hastalığın neden bazı insanlarda mortalite, bazı insanlarda ise şifa ile sonuçlandığına dair kesin bilgiler mevcut değildir. Bir başka RNA virüsü olan hepatit C virüsünün (HCV) farklı hastalarda farklı sonuçlara yol açmasında bireylerin farklı genotipleri suçlanmış ve IL 28-B gen polimorfizminin etkinliği ortaya konmuştur. Bu çalışmada KKKA hastalarında fatalite ve ciddi klinik seyirle ilgili faktörler araştırılmış ve ciddi prognozla IL 28-B gen polimorfizminin ilişkisi değerlendirilmiştir.

Materyal-Metod: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde KKKA ön tanısı ile yatarak izlenen ve PCR yöntemi ile KKKAV RNA'sı pozitif bulunan 107 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. IL28-B rs12979860 gen polimorfizmi hastalardan alınan kan örneklerinde PCR-RFLP yöntemi ile çalışılarak belirlenmiştir. IL 28-B gen çalışmasının sonuçlarının yanı sıra hastaların yattıkları sırada kaydedilmiş çeşitli verileri ve laboratuvar değerleri istatistiksel analizde kullanılmıştır.

Bulgular: Hastalık seyri 107 hastanın 9'unda (%8.4) ölümlerle sonuçlanmış diğerleri şifa ile taburcu edilmiştir. Hastaların 24 tanesinde (%22,43) CC genotipi, 64 tanesinde (%59,81) CT, 19 tanesinde(%17,76) TT genotipi tespit edildi. Ölen 9 hastanın 3'ünde (%33,33) CC genotipi, 6'sında (%66,67) ise CT genotipi tespit edildi. Ölen hastaların hiç birinde TT genotipine rastlanılmadı. Fatalite ile IL28B rs12979860 polimorfizmi arasında istatistiksel önemli ilişki saptanmadı. Ölen hastalarda karın ağrısı (p:0,001), ishal (p<0,001), kanama (p<0,001), döküntü (p<0,001), PT uzaması (p:0,023), aPTT uzaması (p:0,007), INR uzaması (p:0,004), CK

yüksekliği ($p<0,001$), LDH yüksekliği ($p<0,001$), AST yüksekliği ($p<0,001$), ALT yüksekliği ($p<0,001$), trombosit düşükliğü ($p<0,001$), lökositöz ($p:0,040$) istatistiki olarak anlamlı bulundu. Bu parametrelerle IL28B rs12979860 gen polimorfizmi arasında da ilişki saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen veriler, her ne kadar fatal seyir gösteren hastaların hiçbirinde TT genotipi gözlenmese de, IL 28-B geni rs12979860 polimorfizminin Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarında fatalite ile veya ciddi klinik seyri işaret eden bulgularla istatistiksel olarak önemli ilişkisi gösterilememiştir. Önceki birçok çalışmaya göre fatalite ile ilişkili olduğu bilinen PT uzaması, aPTT uzaması, CK, LDH yüksekliği, AST, ALT yüksekliği, trombosit düşükliğü ve kanama bulgularına ek olarak çalışmamızda lökositöz, karın ağrısı ve ishalin fatal olgularda diğerlerinden daha sık görüldüğu belirlendi. Bu üç bulgunun ciddiyet kriterleri arasında tartışılmasının faydalı olabileceğini ve ayrıca IL28B gen polimorfizmi ile KKKA ilişkisine yönelik daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, IL 28-B gen polimorfizmi, viral kanamalı ateş

SUMMARY

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus is one of the subgroups of Nairovirus group's which involved to Bunyaviridae family, leads to acute zoonotic viral infection associated with findings as fever, ecchymosis, bleeding, thrombocytopenia and liver dysfunction. There are published reports those reporting the mortality of Crimean Congo hemorrhagic fever rate is 5-80%. Treatment of this disease consists of supportive care. The precise information about why this disease causes death at some people and why results by healing at some patients is not known. The different genotypes of individuals accused in another RNA virus of the hepatitis C virus (HCV), why differ outcomes occurs in different patients and efficacy of IL 28-B gene polymorphisms have been revealed. In this study, fatality and severe clinical course factors investigated on CCHF patients and relationship with severe prognosis and IL 28-B gene polymorphism was evaluated.

Materials and Methods: In this study 107 patients were included which hospitalized and monitored with preliminary diagnosis of CCHF that CCHFV RNA were positive in the service of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Research and Application Hospital. IL 28-B rs12979860 gene polymorphism was determined by PCR-RFLP method with the blood samples taken from patients. IL 28-B gene study results and the results of various data which recorded and laboratory values of patients' were used in the statistical analysis.

Result: In 9 of 107 patients (8.4%) resulted in death and the others were discharged uneventfully by the course of the disease. In 24 cases (22.43%) CC genotype, 64 patients (59.81%) CT genotype, 19 patients (17.76%) TT genotype was detected. In the 3 patients (33.33%) CC genotype, 6 patients (66.67%) CT genotype was detected of group presenting with death. The TT genotype was not detected in any of the ex patients. Although none of the patients died seen TT genotypes, statistically significant relationship was not

found between fatality and IL28B rs12979860 polymorphism. In the patients who died, abdominal pain ($p = 0.001$), diarrhea ($p < 0.001$), bleeding ($p < 0.001$), rash ($p < 0.001$), PT prolongation ($p = 0.023$), aPTT prolongation ($p = 0.007$), INR prolongation ($p = 0.004$), CK elevation ($p < 0.001$), LDH levels ($p < 0.001$), AST ($p < 0.001$), ALT elevation ($p < 0.001$), platelet decrease ($p < 0.001$), leukocytosis ($p = 0.040$) found statistically significant. No correlation have been detected between these parameters and IL28B rs12979860 polymorphism.

Conclusion: In conclusion, although none of the patients showing fatal course had TT genotype, fatality or serious clinical course pointing findings were not have statistically significant relationship between IL 28-B rs12979860 gene polymorphism and Crimean-Congo haemorrhagic fever disease. Previous studies based on fatality associated with a known PT prolongation, aPTT prolongation, CK, LDH levels, AST, ALT, platelet impairment and bleeding symptoms, in addition to our study it is found that leukocytosis, abdominal pain and diarrhea were more often in fatal cases than others. These three findings (leukocytosis, abdominal pain and diarrhea) may be useful to discuss the severity criteria of CCHF and large-scale studies are needed for to suggest the relationship between IL28B gene polymorphisms and CCHF.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, IL 28-B gene polymorphism, viral hemorrhagic fever

KISALTMALAR

| | |
|-------------|--|
| ALT..... | Alanin Aminotransferaz |
| aPTT..... | Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| AST | Asparat Aminotransferaz |
| BK..... | Beyaz Küre |
| CDC..... | Centers for Disease Control and Prevention |
| CHC..... | Kronik Hepatit C |
| CPK | Kreatin Fosfokinaz |
| CRF2..... | Sınıf II Sitokin Reseptör Ailesi |
| DIK..... | Dissemine İntravasküler Koagülasyon |
| DSÖ..... | Dünya Sağlık Örgütü |
| EH..... | Endotel Hücresi |
| GAS | IFN- λ Tarafından Aktive Edilen Dizi |
| GT-1..... | Genotip1 |
| HBV..... | Hepatit B Virüsü |
| HCV..... | Hepatit C Virüsü |
| HIV..... | Human Immunodeficiency Virus |
| ICAM-1..... | İntraselüler Adezyon Molekülü-1 |
| IFA | İmmünfloresan Antikor |
| IFN..... | İnterferon |
| IFNAR1..... | IFN Reseptörü 1 |
| IFNAR2..... | IFN Reseptörü 2 |

| | |
|--------------|---|
| IL..... | Interlökin |
| IL-28B..... | Interlökin 28B |
| INR | International Normalization Ratio |
| IRF-3..... | İnterferon Regulator Faktör-3 |
| IRF9..... | IFN Regüle Edici Faktör 9 |
| ISGF3..... | IFN ile Stimüle Edilmiş Gen Faktörü |
| ISRE..... | IFN Tarafından Stimüle Edilen Yanıt Ögesi |
| JAK..... | Janustirozin Kinaz |
| KKKAV..... | Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü |
| KKKAVH..... | Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü Hastalığı |
| LDH..... | Laktat Dehidrogenaz |
| n | Sayı |
| NK | Natural Killer |
| Ort | Ortalama |
| Peg-IFN..... | Peg-interferon |
| PT | Protrombin Zamanı |
| RBV..... | Ribavirin |
| RES | Retikuloendotelial Sistem |
| RT-PCR | Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| SIRS..... | Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu |
| SNP..... | Tek Nükleotid Polimorfizmi |
| STAT | Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri |
| SS | Standart sapma |

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| SVC..... | Spontan Viral Klirens |
| SVR..... | Sürekli Virolojik Yanıt |
| TNF- α | Tümör Nekrozis Faktör- α |
| TAFI | Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitör |
| TDP..... | Taze Donmuş Plazma |
| VCAM-1..... | Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 |
| VHA | Viral Hemorajik Ateş |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Kırım Kongo hemorajik ateş virüsü..... | 4 |
| Şekil 2: KKKA virüsünün replikasyon sürecinin ana evreleri..... | 5 |
| Şekil 3: Kenelerin yaşam döngüsü..... | 8 |
| Şekil 4: KKKAV'ünün coğrafi dağılımı..... | 10 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Ülkemizde uygulanan vaka yönetim algoritması..... | 27 |
| Tablo 2. Hemorajik ateş virüslerinin hastane içi geçişini önlemeye yönelik öneriler..... | 33 |
| Tablo 3. Hastaların bazı özellikleri (nitel değişkenler)..... | 45 |
| Tablo 4: Klinik belirti ve bulgular..... | 46 |
| Tablo 5: Hastalara ait nicel değişkenlerin genel dağılımı..... | 47 |
| Tablo 6: Tüm grupta sifa ve ex arasında demografik özellikler, klinik belirti ve bulgular ve IL 28-B genotipi yönünden karşılaştırma..... | 49 |
| Tablo 7: Tüm hastalarda sifa ve ex olanlar arasında laboratuvar değişkenleri yönünden karşılaştırma..... | 51 |
| Tablo 8: Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği, Swanepoel ve arkadaşlarının kriterlerine göre ciddi ve normal kabul edilen hastaların nitel değişkenler yönünden karşılaştırması..... | 52 |
| Tablo 9: Tüm hastalarda ciddi değişkeninin nicel değişkenler yönünden karşılaştırması..... | 53 |
| Tablo 10: Tüm hastalarda IL 28-B değişkeninin nicel değişkenler yönünden karşılaştırması..... | 55 |
| Tablo 11: Hastalar IL 28-B genotiplerine göre gruplandırıldığında nitel değişkenler yönünden karşılaştırması..... | 56 |

1.VİRAL HEMORAJİK ATEŞLER

Viral hemorajik ateş (VHA)'ler, ağır klinik seyirli olabilen, modern yoğun bakım tekniklerine rağmen mortalitesi yüksek, ateş ve şiddetli olgularda kanama ve şok ile seyreden bir infeksiyon hastalığı grubudur (1).

Hemorajik ateş etkeni virüsler (2, 3, 4).

1. Flaviviridae,
 - a)Sarı humma
 - b)Dengue
 - c)Kyasanur Ormanı hastalığı
 - d)Omsk hemorajik ateşi
 - e)Alkhurma hemorajik ateşi
2. Filoviridae,
 - a)Marburg
 - b)Ebola
3. Arenaviridae
 - a)Lassa
 - b)Junin
 - c)Machupo
 - d)Guanarito
 - e)Sabia
4. Bunyaviridae
 - a) Bunyavirus
 - b) Hantavirüs
 - c) Nairovirüs
 - d)Phlebovirüs
 - e) Tospovirüs

2. KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜSÜ (KKKAV)

Bunyaviridae ailesinden Nairovirus grubunun yedi alt grubu içerir. Bunlar KKKA virüsü, Dera Ghazi Khan virüsü, Hughes virüsü, Nairobi Sheep Disease virüsü, Qalyup virüsü, Sakhalin virüsü ve Thaifora virüsler olarak isimlendirilirler. KKKAV bu yedi alt grubun içinde yer alan bir RNA virüsüdür (4).

2.1 KKKA Virüsünün Genel Tanımı

KKKA virüsü, *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus*'ün neden olduğu, ateş, ekimoz, kanama, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi bulgular ile seyreden akut zoonotik viral enfeksiyona yol açan bir virüsdür (4, 5, 6,7).

KKKA virüsü sadece insanlar ve yeni doğan fareler için patojeniktir (6).KKKA hastalığı ülkemizde en sık görülen kanamalı ateş, en sık görülen kene kaynaklı enfeksiyon ve en ölümcül akut enfeksiyon hastalığıdır (5).

2.2 KKKA Virüsünün Tarihçesi

İlk defa 12. Yüzyılda Zeyn ed-Din ebu İbrahim İsmail ibn Muhammed el_Hüseyini el-Curcani isimli bir hekim tarafından Tacikistan'da idrarda, dışkıda, balgamda, kusmukta, kan ve karın boşluğunda kanama ile seyreden hemorajik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığın nedeninin küçük bit veya kene gibi bir artropodun olduğu belirtilmiştir (5, 8). Özbekistan'da burun kanaması (Khunymuny), kara ölüm (Karakhalak), kan alımı (Hungribta) diye isimlendirilmiştir (9).

20. yüzyılda ise ilk kez II. Dünya Savaşı yıllarında, 1944 ve 1945 yaz aylarında Kırım steplerinde çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden Sovyet askerleri arasında görülmüş ve 200' den fazla kişiyi etkilemiştir (8, 10, 11).

Hastalığın kene ile ilişkisi belirlenmiş ve hastalığa Kırım Hemorajik Ateşi adı verilmiştir (8).Kongo virüsü ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir

hastadan izole edilmiştir. Viral etken hasta kanından ve Hyalomma marginatum marginatum türü kenelerden izole edilmiştir (7).

Simpson ve arkadaşları virüsü 1967 yılında tanımladıktan sonra bu virüsün 1956'da izole edilen Kongo virüsü ile aynı serolojik özellikte olduğunu, bundan dolayı virüslerin aynı olduklarını bildirmişlerdir (5, 6, 8, 12-14).

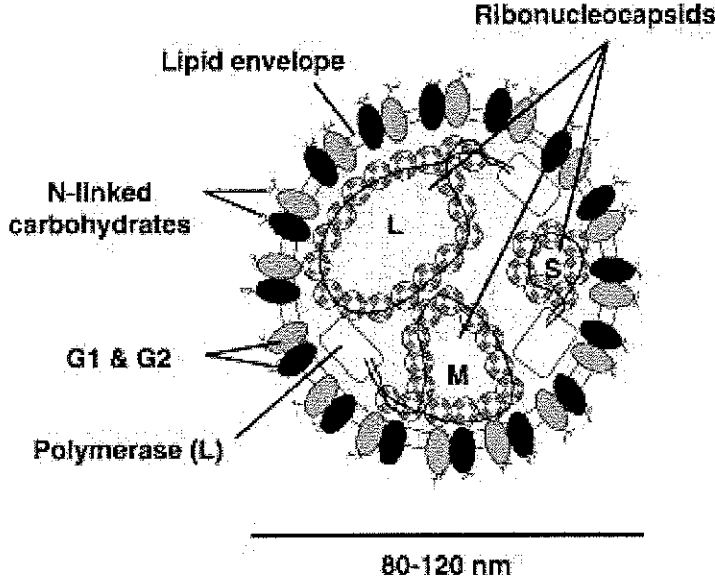
Elektron mikroskopik olarak virüs ilk defa 1974'de tespit edilmiş ve boyutları 100-300 nm olarak bildirmiştir (4, 8).

Türkiye'de ise ilk kez 2002 yılı nisan ayında Tokat'ta bir hastanede, bir sağlık çalışanının ateşli ve kanamalı bir hastalık nedeniyle ölmesi sonucu yapılan araştırmalar neticesinde KKKA hastalığı tanımlanmıştır (4, 15).

2.3 KKKA Virüsünün Yapısı ve Replikasyonu

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesinin raporlarına göre, Bunyaviridae ailesi 34 cinsi barındırmaktadır ve KKKA virüsü Nairovirüs cinsi içindeki 7 türden birisidir (6). Bu grup virüsler, 100 nm büyüklüğünde, üç parçalı RNA içeren, heliksel kapsidli ve zarflıdır (16). Bunyavirüs'ler, zarflı ve negatif polaritesi olan tek iplikçikli RNA parçacığından oluşmaktadırlar (17). KKKA virüsünün morfolojisi ilk defa Murphy ve arkadaşları tarafından yenidoğan infekte farelerin beyinlerinde tanımlanmış ve Bunyaviridae ailesine benzerliğini kaydetmiştir (18).

Tek sarmallı RNA genomu 3 segmentten oluşur. Bu segmentler büyüklüklerine göre isimlendirilirler; geniş segment (L), orta segment (M), küçük segment (S) (19). S segmenti bir nükleokapsid (N) proteini, M segmenti 2 zarf proteini Gn ve Gc için prekürsör, L segmenti de RNA bağımlı RNA polimerazı kodlamaktadır (20). Viral zarf glikoproteinleri olan Gn ve Gc duyarlı hücrelerde spesifik reseptörlerde tanınmada rol oynar. Tutunma işleminden sonra, virüs hücreye reseptör bağımlı endositoz ile girer ve sitoplazmada replikasyon başlar (şekil 1) (6).



Şekil 1: Kırım Kongo hemorajik ateş virüsü (19).

KKKA virüsü dayanıksızdır ve konakçı dışında yaşayamazlar. Bu virüsler 40°C'de 10 gün yaşayabilirler ve 56°C'de 30 dakikada inaktive olur. KKKA virüsü %1 hipoklorit, %2 gluteraldehite duyarlıdır ve ultraviyole ışınları ile hızla inaktive olur (4).

KKKAV'nün replikasyonu 7 ana basamaktan oluşmaktadır (şekil 2).

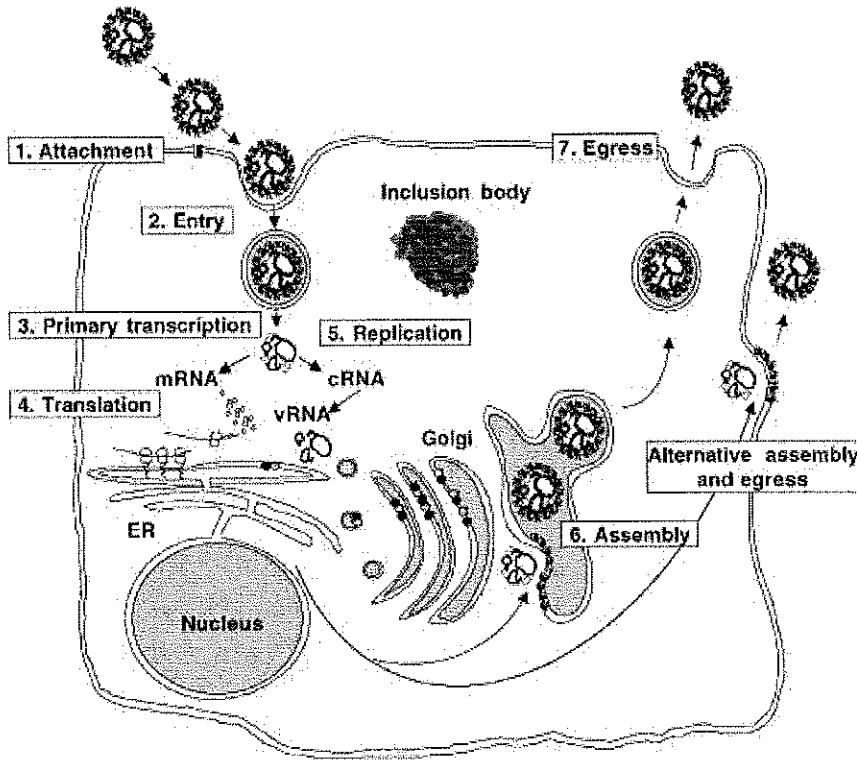
Bunlar:

1. Bağlanma: Viral proteinlerin konakçı reseptörleri ile etkileşimi ve bağlanma.
2. Giriş: Reseptör aracılı endositozla konak hücreye giriş,
3. Primer Transkripsiyon: Endozomal membran-viral membran füzyonu ile endositik veziküllerin asidifikasyonu sonucu kapsid soyulması. Konakçı hücrede türeyen primerlerle virionla ilişkili polimeraz kullanımı ile genom kalıplarından viral komplementerRNA (cRNA) erken RNA (mRNA)türlerinin primer transkripsiyonu
4. Viral Proteinlerin Translasyonu: M segment poliproteininin kotranslasyonel parçalanması ve endoplazmik retikulumdaki (ER) Gc ve Gn'nin dimerizasyonu

5. Genom Replikasyonu: Çift sarmallı genler için kalıp vazifesi gören cRNA'nın sentezi, cRNA aracılıklı vRNA replikasyonu ve kapsitle çevrilmesi, mRNA sentezlenmesi

6. Toplanma: Dış yapının gelişen kısımlarındaki nükleoproteininin yerinin belirlenmesi, dimerleşen Gn ve Gc'nin golgiye taşınması, glikozilasyon, modifiye edilmiş konakçı membranlarının elde edilmesi.

7. Salınma: Plazma membranı ile virüs içeren sitoplazmik veziküllerin füzyonu ve olgun virionların salınması, daha seyrek olarak bazı hücre tiplerindeki virüslerin, doğrudan konakçı hücrenin plazma membranından tomurcuklanarak salınımı (14, 21, 22).



Şekil 2: KKKA virüsünün replikasyon sürecinin ana evreleri (19).

2.4 KKKA Virüsünün Sınıflandırılması, Türleri ve Filogenetik İlişkileri

Nükleik asit sekans analizi, endemik alanlardan izole edilen suşlar arasında yoğun genetik farklılıklar ortaya koyar (6, 23). KKKA virüsü için

1970 yılında, dünyanın farklı bölgelerinde saptanan virüsün antijenik yapılarının farklı olmayacağı düşünülüyordu. Ancak nükleik asit dizi analiz tekniklerinin gelişmesiyle genetik çeşitlilik ve farklılık ortaya çıkarıldı ve bu analizlere göre köken aldığı bölge ile korelasyona sahip 8 farklı genetik grup olduğu keşfedildi (5, 24, 25).

1.Bulgaristan, Arnavutluk, Kosova-Yugoslavya, Güney Batı Rusya ve Türkiye kaynaklı Avrupa suşları (25-28).

2.Yunanistan kaynaklı patojenik olmayan AP92 suşu. Balkan yarımadası kaynaklı suşlar arasındaki genetik sapmalar büyük oranda vektörlerinin farklılığına (Rhipicephalus bursa ve Hyalomma marginatum) ve Yunanistan'ı diğer Balkan ülkelerinden ayıran büyük dağlara atfedilir (25).

3.Orta Asya (Kazakistan, Özbekistan, Tacikistan, İran (ilk nesil)) ve Çin kaynaklı suşlar (28).

4.Madagaskar ve Pakistan kaynaklı suşlar (25).

5.İran (ikinci genetik nesil), Senegal ve Moritanya kaynaklı suşlar (29).

6.Uganda, Nijerya ve Orta Afrika Cumhuriyetinden 3 grup.

7.Senegal ve Moritanya'dakiler ile yakından ilişkili olan Güney Afrika suşları (5, 23, 25).

Türkiye'den izole edilen KKKA virüsü izolatları Güneydoğu Rusya ve Kosova suşlarına yakındır ve İran'da 2002'de görülen salgındaki suşlardan farklıdır (30, 31).

2.5 Vertebralı Rezervuarlarda yaşam ve vektör olarak keneler

Kenelerin varlığını sürdürebilmesi için, etken, duyarlı omurgalı konak, vektör ve uygun çevre koşulları ve bunların devamlılığı gereklidir. İnfeksiyonun süreklilik gösterdiği bu alanlara girildiğinde hastalık riski ile karşılaşılır (8).

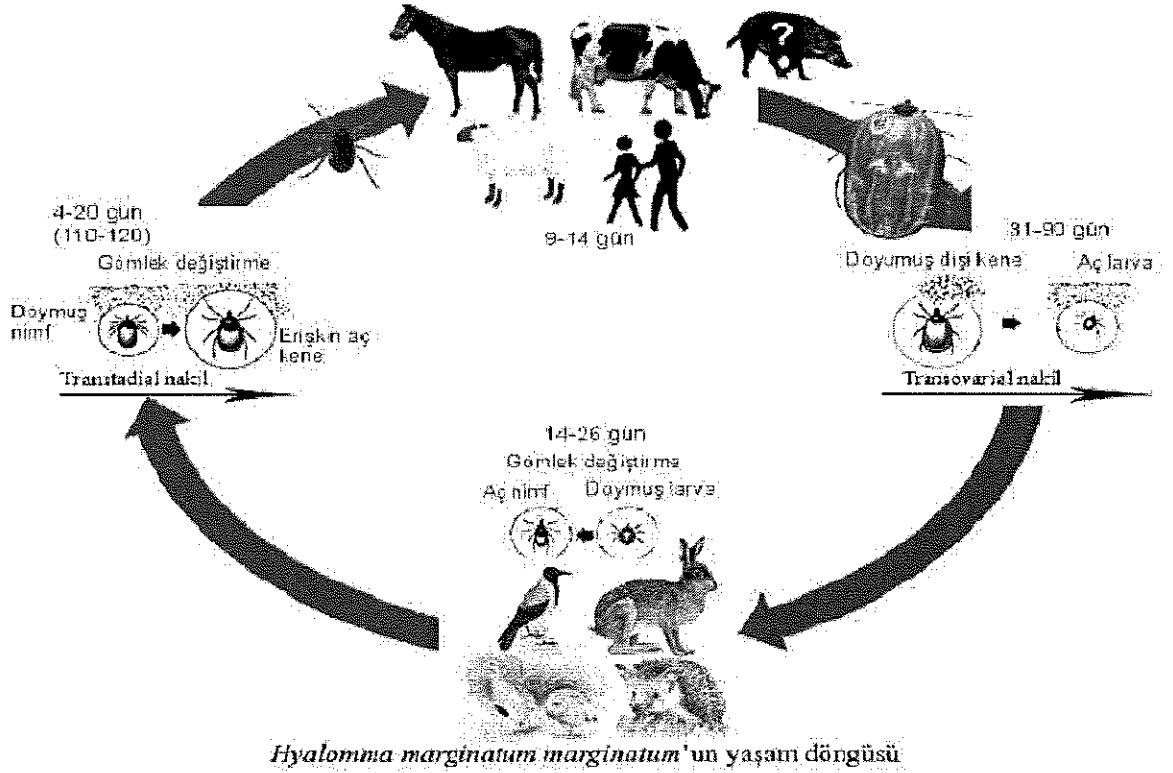
Günümüzde, dünyada kabul edilen 899 (*Argasidae* 185 tür, *Ixodidae* 713 tür, *Nuttal-liellidae* 1 tür) kene türü bulunmaktadır ve bunların yaklaşık % 10'u, 200 kadar hastalığın bulaştırılması ile ilişkilidir **(32-34)**.

Keneler dünyanın her bölgesinde görülen kan emici artropodlardır. Morfolojileri diğer artropodlardan farklıdır ve vücutları tek parçadan oluşur. Vücutlarının ön tarafında ağız organelleri bulunur. Keneler kan emerek beslenirler. Keneler konaklarına tutunarak ağız organellerini cilt içine sokarlar ve burada sabit kalarak doyana kadar aynı yerden kan emerler. *Argasidae* tipi keneler çok kısa sürelerde çok miktarda kan emip doydukları halde, *Ixodidae* ailesindeki kenelerin doyması için birkaç gün ile birkaç hafta arasında süre gerekmektedir **(35-37)**.

İnsana bulaşta daha etkin olan türler *Ixodidae* ailesinde bulunurlar ve ilkbahar ile sonbahar mevsimleri arasında etkindirler. Keneler hayvanların kulak kepçesi içinde ve dışında, boyun altında, karın, anal ve perianal bölgeler ile sırt ve kuyruk üzerinde bulunurlar. Kenelerin yaşamlarında 3 dönem bulunur. Bunlar larva, nimf ve olgun dönemlerdir. Hayatlarının her döneminde yaşayabilmek için kan emerler ve dişiler daha fazla kan emerler. Bu kenelerin çiftleşmesinde kan emme sırasında olup dişi keneler bu yumurtalarını taş, toprak ve merada yaprakların altına, toplu ve birbirine yapışık şekilde bırakırlar. Keneler türüne göre farklılık göstermekle beraber ortalama 3000-15000 arasında yumurta bırakırlar. Yumurtladıktan sonra dişi kene ölür. Yumurtadan çıkan larva 3 çift bacaklıdır. Kan emip büyüdükçe 4 çift bacaklı olan nimf'e dönüşür. Kan emip büyümesini tamamladıktan sonra genital organlar olgunlaşır ve kan emerken çiftleşirler. Çiftleşme sonrası dişi kene toprağa düşüp yumurtlama işlemini tamamlar ve böylece yaşam siklusü devam eder **(37-39)**.

Keneler tarafından taşınan zoonotik etkenler arasında bakteriyel (örnek: Lyme hastalığı), riketsiyal (örnek: tularemi benekli humma, Q humması, ehrlichiosis), parazitik (babesiosis) ve viral (tick borne encephalitis, kanamalı ateşler) infeksiyon etkenleri örnek verilebilir **(32, 33, 37)**.

Bu etkenlere vektörlük yapan kenelerin çoğu birden fazla konakta yaşam döngüsünü tamamlarlar ve yaşamlarının bir döneminde infekte bir konaktan aldıkları hastalık etkeni ile daha sonra kan emdikleri bir başka konağa taşıyabilmektedirler (37, 40) (şekil 3).



Şekil 3: Kenelerin yaşam döngüsü (41).

2.6 Biyoterörizm ve viral kanamalı ateşler

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından yapılan sınıflandırmada kanamalı ateşler A kategorisinde değerlendirilmiştir. Bu kanamalı ateşler, arenavirüsler (Junin virüs, Machupo virüs, Guanarito virüs, Lassa ateşi virüsü), bunyavirüsler (Hantavirüsler ve Rift Vadisi ateşi), flavirüsler (Deng), filovirüsler (Ebola and Marburg) olarak belirtilmiştir. Ancak, KKKA virüsü C kategorisinde sınıflandırılmıştır (42, 43).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)' nin potansiyel biyoterörizm listesinde KKKA, Rift Vadisi ateşi ile birlikte B kategorisinde yer almaktadır (44).

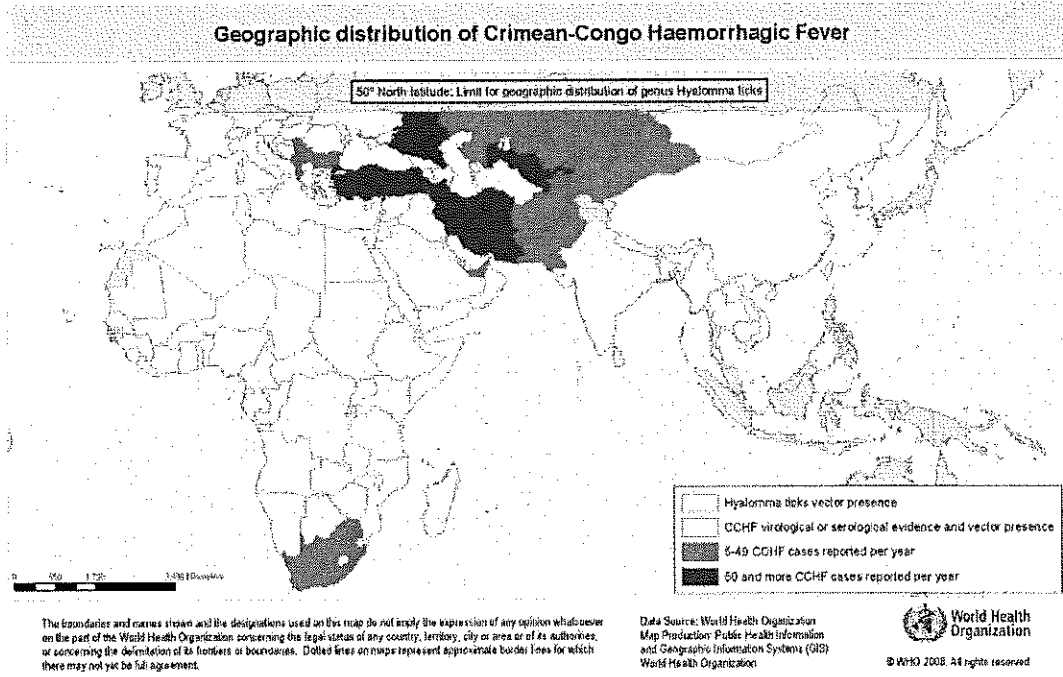
Tüm Bunyaviridae virüs ailesi, askeri operasyonlarda potansiyel olarak etkili ajanlar olarak kullanılabilirler (45). KKKA virüsünün 1990'ların başında Irak'ta biyolojik silah amacı ile üretildiğine inanılmakta idi ancak virüsün yayılabilmesi için biyolojik vektör ihtiyacı ile biyolojik silah olarak kullanılmasına ihtimal verilmemiştir. Son zamanlarda virüsün aerosolize şekilde yayılabileceğinin gösterilmesiyle bu etkenin biyolojik silah olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (46, 47).

2.7 KKKA Virüsünde Epidemiyoloji

Viral kanamalı ateşler içinde dünya coğrafyasında en yaygın olarak görüleni Kırım Kongo kanamalı ateşidir ve Afrika, Balkanlar, Ortadoğu ile Asya'da 50. paralelin güneyinde 30'un üzerinde ülkede endemik olarak görülür (şekil 4) (5, 6, 8, 48).

Kene kaynaklı olan KKKA virüsü, kenelerin dağılımı ile alakalıdır ve geniş bir bölgede gözlenmektedir.(5, 6, 8, 12).

Bilinen ilk salgın 1965 yılında Çin'de meydana gelmiş ve %80 mortal seyretmiştir (49). 1970 yılından önceki ölümlerin çoğu eski Sovyetler Birliği sınırlarında, Afrika'nın bazı bölgelerinde (Uganda ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti) ve Bulgaristan'da bildirilmekte iken günümüzde daha önce de belirtildiği gibi dünya coğrafyasında yaygın olarak gözlenmektedir (5, 13, 50).



Şekil 4: KKKAV'ünü coğrafi dağılımı (19).

Türkiye'de ilk defa Ege bölgesinde Demir Serter ve ekibi tarafından araştırılmış ve serolojik olarak pozitiflik gösterilmiştir (5). Türkiye'de M segment analizine göre 2 ayrı suşun izole edildiği ve bu suşların Kosova ve Güneydoğu Rusya'da izole edilen suşlarla aynı olduğu gözlenmiştir. KKKA virüsü 30 civarında keneden izole edilebilmiştir (7, 51).

Doğu Avrupa ve Asya'daki KKKA epidemilerinin genellikle insanlar tarafından oluşturulan çevresel şartlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Kırım'daki ilk epideminin, ikinci Dünya Savaşı yıllarında kene ile infekte olmuş bölgelerin tarıma açılması nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Daha sonra eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da olan epidemiler ise, ziraatçılık ve hayvancılıktaki değişmelere bağlıdır (52, 4).

2.8 KKKA Virüsünün İklim ile İlişkisi

Özellikle sıcak havalarda kene popülasyonunda artış olduğu, sıcak havalarda hastalığın arttığı ve soğuk havalarda ise KKKA hastalığının azaldığı gösterilmiştir. Kuzey yarımkürede, *H. marginatum*, ısının baharda artması ile özellikle Nisan ve Mayıs aylarında aktive olmaktadır. İmmatür

aşamadaki kenelerde Mayıs ile Eylül arasında aktive olurlar. Örneğin Ukrayna bozkırlarında 1963-64'lerde, günlük ortalama hava sıcaklığının 5-9°C'ye ulaştığı 8 Nisan 1963 ve ertesi yıl 20 Nisanda ilk erişkin *Hyalomma*'lar görülmüştür. İkinci Dünya savaşı süresince Kırım'ın işgalinden sonra (1941-44) normal ziraat aktiviteleri bozulmuş ve spor avcılığı durmuştur. Sovyet birlikleri Kırım dağlık bozkırlarındayken tavşanlar aşırı derecede artmış olup, bakımsız otlaklarda yabancı otlar büyümeye başlamıştır ve modern çağın ilk salgını belgelenmiştir. (5).

2.9 KKKA Virüsünde Bulaş yolları

Zoonotik bir hastalık olan KKKA, insanlara enfekte kenelerin ısırmasının yanı sıra enfekte hayvanların kan ve dokularıyla temas sonucu ile de bulaşabilmektedir (53). En sık karşılaşılan bulaş yolu enfekte kenelerin (özellikle *Hyalomma marginatum*) deriye tutunmasıdır (54).

Doğada hayvan konakçılar ve vektör artropodlar mevcuttur. KKKA virüsü sığır, keçi, koyun, tavşan, kirpi, fare, domuz gibi pek çok evcil ve vahşi hayvanlardan izole edilmesine rağmen, virüsün hayvanlarda klinik olarak hastalığa neden olduğuna dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (6). Bu bulaşma en sık enfekte keneler tarafından ısırılma ile oluşur. Henüz ergin olmamış *Hyalomma* soyuna ait keneler, küçük omurgalılarından kan emerken virüsleri alır, gelişme evrelerinde muhafaza eder; ergin kene olduğunda da hayvanlardan ve insanlardan kan emerken bulaştırır (53). KKKA'nın hastalara ait kan ve sekresyonlarla, direkt temas ile veya damlacık yolu ile de bulaşabileceği ve nozokomiyal enfeksiyon oluşturma riski de bilinmektedir (4, 55).

1960'larda Bulgaristan'da görülen bir epidemide sağlık çalışanları arasındaki nozokomiyal salgında mortalitenin %40 larda olduğu bildirilmiştir (45, 56, 57) . Ayrıca Suudi Arabistan, Irak, Dubai, GüneyAfrika Cumhuriyeti ve İran'dan da nozokomiyal bulaş bildirilmiştir (13, 58, 59).

KKKA virüsü vertebralılardan sadece insanlarda hastalık oluşturabilmektedir ve belirtili enfeksiyonun belirtisiz enfeksiyona oranı bilinmeyip %20 olarak tahmin edilmektedir (4).

KKKA virüsü, deneysel şartlarda intraanal yoldan kenelere inoküle edildikten 36 saat sonra çoğalmaya başlar, 3-5 gün sonunda maksimum virüs seviyesine ulaşır, sonra azalarak kenelerde aylarca bulunabilir. Vektör keneler göç eden göçmen kuşlarda gösterilmiştir. Bu yolla virüsün iki kıta arasında taşınabildiği düşünülmektedir. Sığır ve koyun gibi *Hyalomma* keneleri için konak olan hayvanlarda KKKA belirtisiz enfeksiyon ve bir hafta kadar süren geçici viremi oluşturabilir. İnsanlarda ise klinik hastalığa sebep olmaktadır (4, 51).

Diğer kene kaynaklı zoonotik ajanlar gibi, KKKA virüsü genellikle kene omurgalı-kene döngüsünde doğada dolaşır. Birçok evcil ve vahşi omurgalı KKKA virüsü ile enfekte olmasına rağmen, kuşlar KKKAV'ne karşı dirençlidir (6). Kuşların göçleri esnasında taşınan virüs kıtalar arasında yayılıma neden olabileceği düşünülmekle beraber kesin veri bulunamamıştır. KKKAV'nün, kuşlar veya kuş paraziti kenelerce taşındığına dair kesin bilgi olmamakla beraber, balkanlardan göçen kuşların Türkiye'de 2002 yılındaki salgına sebep olduğu düşünülmektedir(15, 60).

Hastalığa yakalandıktan sonra, kene ömrü boyunca enfekte kalır ve olgun kene evcil hayvanlara enfeksiyonu bulaştırabilir. Koyun keçi sığır gibi geniş getiren evcil hayvanlarda ısırıldıktan sonra 1 hafta viremi gözlenecektir (61). Bu viremi döneminde kesilen hayvanların kan ve vücut sıvıları ile temas halinde enfeksiyon ihtimali vardır, ancak etler kesim sonrasında hemen işlenmez ve bekletilirse pH asidik olacağından virüslerin teorik olarak öleceği söylenmektedir (54, 62).

Toplumda görülen KKKA hastalığı çiftlik hayvanlarının enfekte dokuları veya direkt kan teması ile ya da enfekte kene ısırması ile olmaktadır. Vakaların çoğunluğunu tarım sanayisi çalışanları, çiftlik çalışanları, hayvancılıkla uğraşanlar veya kesimhanelerde çalışan işçiler oluşturur(61).

KKKA virüsünün nozokomiyal bulaşında en tehlikeli durumlar gastrointestinal kanamaya müdahale ve acil cerrahi gerekli hastalardır (63). Hastane çalışanlarında virüs ile temas sonrasında Amerikan CDC örgütü tarafından profilaktik tedavi verilmesi önerilmektedir(64, 65).

Toplum temelli kontrol önlemleri, hastalığın bulaşmasını önlemek ve enfeksiyonun daha fazla yayılmasını engellemek için gereklidir (66).

Ülkemizde bildirim zorunlu C grubu hastalıklar arasında yer almaktadır (67). KKKA Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından yapılan öncelikli bulaşıcı hastalıklar sınıflandırmasında grup C olarak sınıflandırılmıştır. Ancak diğer kanamalı ateşler grup A olarak sınıflandırılmıştır (68).

2.10 Risk faktörleri

KKKA hastalığı için risk altındaki meslekler; çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünlerini işleyen ve satan market işçileri, hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olan ve akut hastalarla temas olasılığı bulunan endemik bölgede görevli sağlık personeli, askerler ve kamp yapanlar olarak sayılabilir (11, 53, 69).

2.11 Patogenez

KKKA, yaygın, kene kaynaklı bir virüs olmasına rağmen, patogenezini hakkında az şey bilinmektedir. Virüsün üretimi için, biyogüvenlik seviyesi 4 (BGS-4) laboratuvar ihtiyacı olduğu için ve hayvan modellerinin eksik olması, enfeksiyonun araştırma yapmak için uygun olmayan bölgelerde olması gibi nedenlerden dolayı KKKA patogenezini yetersiz ölçüde anlaşılabilir. Kısıtlı bilgiler de çoğunlukla kan testlerinden, otopsilerden ve hastaların karaciğer biyopsilerinden elde edilmektedir (6). Konak hücre ve virüs arasındaki etkileşim muhtemelen KKKA patogenezinden sorumlu

görülmektedir. Esas rol oynayanlar endotelial hücreler ve immün hücrelerdir (70).

Vücuda giren virüs deri, derialtı dokuda veya lenf nodlarında çoğalıp kana karışır. Öncelikle retiküloendotelial sistem (RES) olmak üzere pek çok organda yerleşir. Bu organlarda replikasyonla çoğalır ve sekonder viremi yapar. Mononükleer fagositer sistem uyarılması, sitokin salınımı ve endotel hasarı ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) görülür. Endotel hasarının doğrudan virüsün direkt etkisinden ziyade proinflamatuvar sitokinlerce oluşturulduğu düşünülmektedir (6, 70, 71).

2.11.1 Endotel hücreleri'ne virüsün girişi ve salınımı

İlk bariyer epiteldir ve virüs muhtemelen bu bariyeri kenenin ısırığı ile aşmaktadır. Viral bağlanma proteinleri bazolateral membranda lokalizedir. Endotel hücrelerinde virüsün girişi ve salınımı bazolateral kompartman üzerinden olur. Endotel hücrelerinin bazolateral membranı kan damarlarına ulaştığı için, bazolateral membrandan viral salınım sistemik yayılıma neden olmaktadır (70). Virüsün konak hücrelerine girişi, zarf glikoproteinini Gc'nin hücre yüzeyi ilişkili reseptörlere bağlanmasıyla olur. İnsan hücre yüzeyi nükleolin, KKKAV virüsünün hücre içine girişinden suçlanan proteindir(72).

2.11.2 Virüsün yayılımı

Kene ısırığı muhtemelen virüsün vasküler sisteme yayılmasına neden olmaktadır. Doku makrofajlarında ve dentritik hücrelerde (DH) virüsün amplifikasyonu, virüsün lokal lenf nodları, dalak ve nihayetinde konağın sistemik dolaşımına geçişini kolaylaştırmaktadır (70). Hayvan modellerinde, KKKAV'ünün başlangıçta kan, karaciğer ve dalakta replike olduğunu ve daha sonra sistemik olarak akciğer, böbrek ve beyine yayıldığını göstermiştir. İlk günde kanda erken viral replikasyon olmakta ve 2.günde karaciğer ve dalakta olmaktadır (73). Karaciğer KKKAV için önemli bir hedefidir. Karaciğerin aralıklı sinüzoidleri ve bazal membranının olmaması, virüsün hepatositlerin ve endotel hücrelerinin (EH) bazolateral membranına ulaşmasını

kolaylaştırmaktadır (70). Beyin tutulumu ise enfeksiyonun geç evresinde olmaktadır (73).

Virüsün beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişi, sitokin salınımının artmasıyla vasküler geçirgenlikte artış ve kan beyin bariyerinde bozulma sonucu olduğu diğer kanamalı ateş yapan virüslerde gösterilmiştir (74-77).

2.11.3 Endotel hasarı

KKKA'nin temel klinik özelliği olan hemoraji ve vasküler geçirgenliğin artması ve EH'lerinde viral antijenlerin saptanması, KKKAV'nün esas hedefinin endotel olduğunu göstermektedir (78-80). EH'lerin aktivasyonu; lökosit yuvarlanması, adezyon, ve inflamasyon alanına göç gibi inflamatuvar reaksiyonlarla birlikte immun cevabın organizasyonu ve vasküler geçirgenliğin artmasının başlatılması için kritik rol oynar (70, 81).

Endotelyal hasar aynı zamanda intrinsik koagülasyon kaskadının aktivasyonuna da katkıda bulunur (82). Klasik teorilere göre, endotel direkt virüs ile veya virüsün indüklediği mediatörlerle indirekt olarak aktive olabilir (70, 81, 83).

Solubl adezyon molekülleri KKKKA hastalığında artar ve intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) endotelyal aktivasyon için marker olarak kullanılabilir ve vasküler hasarla hastalığın şiddetinin göstergesi olabilir (70).

KKKA progresyonuna neden olan temel sebep proinflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) 'dır. İstirahatteki EH'leri zayıf sitokin yapımı gösterirken bu moleküllerin artmış salınımı enfeksiyon durumunda gözlenmiştir (81). EH'inin yanı sıra, bu proinflamatuvar sitokinler KKKAV'üyle enfekte makrofajlar ve dentritik hücrelerden de salınmaktadır (70). KKKAV ile enfekte dentritik hücrelerden salınan solubl mediyatörlerin ICAM-1 ekspresyonunu artırma yeteneği olduğu gösterilmiştir (70, 81, 84). Enteresan olarak, anti-TNF- α antikorunun eklenmesinin ICAM-1 upregülasyonunu etkin olarak önlediği ve

bu yüzden TNF- α 'nın endotel hücre aktivasyonunda rol oynayan major sitokin olabileceği gösterilmiştir (70).

Birçok çalışmada, proinflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α 'nın yüksek seviyelerinin, KKKA hastalarında, hastalığın derecesini göstermede prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (73, 84-87). Muhtemelen, ciddi vakalarda, sitokinlerin degranülasyonu ve aşırı salınımı artmış vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon, çoklu organ yetmezliği, ve şoka neden olacak şekilde endotel üzerinde toksik etki oluşturmaktadır. Bu yüzden, KKKA ve sepsis patogenezi benzerdir. Her ikisinde de deregüle sitokin fırtınası, sistemik vasküler kollapsa yol açmaktadır(70).

KKKA ciddiyeti ile viral yük arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir ve viral yükün $\geq 1 \times 10^9$ RNA kopya olmasının fataliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (87-89). Ölümcül vakalarda viral titre artarken hayatta kalan hastalarda azalma gözlenmiştir (87). EH'lerin aktivasyonu ve lökosit adezyonunun dolaşan kandaki viral doza bağımlı olduğu bulunmuştur. KKKAV titreleri ICAM-1 seviyelerinde artışla sonuçlanmıştır (70, 81, 87). Sitokin seviyeleri ve viral yük arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (87). Bu yüzden, viral yük ve hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkinin mekanizması, yüksek viral titrelerde artmış endotelial aktivasyon ve sitokin seviyeleri olabilir (70).

2.11.4 Vasküler geçirgenlikte artış

KKKA'de artmış vasküler geçirgenliğin esas mekanizması bilinmemektedir. Aktive EH'lerinden vazoaktif mediyatörlerin salınımı, artmış vasküler geçirgenlik için sorumlu görünmektedir (70, 81). TNF- α , KKKA'nde vasküler sızıntının muhtemel sebebidir. EH'ler TNF- α 'ya maruz kaldığında, vasküler geçirgenlik, mikrotübüllerin destabilizasyonunu içeren bir mekanizmayla artmaktadır (90, 91).

Sıkı bağlantılar'ın (Tight Junction) rolü: Sıkı bağlantılar epitelial hücrelerin plazma membranını ayırır ve hücrel geçirgenlikleri düzenler. Bağlantı kompleksinin kesintiye uğramasıyla geçirgenlikte artış olmaktadır.

KKKAV replikasyonunun epitelyal geçirgenlik üzerine ve epitelyum hücrelerinde sıkı bağlantı proteinleri okcludin ve ZO-1 lokalizasyonuna direkt etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden, KKKA'nde artmış vasküler geçirgenlik, virüsün direkt sıkı bağlantı proteinleriyle ilişkisinden kaynaklanmamaktadır (70).

Vasküler endotelyal kaderin (VE-kaderin) adherens bağlantılarının önemli bir komponentidir ve VE-kaderin lokalizasyonunu analiz eden bir çalışmada, VE-kaderin mRNA veya protein seviyelerinde, KKKAV ile enfekte olanlarda ve olmayan EH'lerde anlamlı değişiklik görülmemiştir (81, 92, 93).

2.11.5 İmmun yanıtın bozulması

Viral kanamalı ateş sendromunda, bağışıklık sistemi hastalığının iyileşmesinde önemlidir (70, 94). Doğal immün cevap, virüse karşı ilk savunma basamağıdır. Çalışmalar göstermiştir ki KKKAV doğal immün sistemi bozabilir ve KKKAV'nün temizlenmesinde kritik rol oynayan adaptif immün yanıtta gecikmeye neden olur (73, 82, 87, 95).

Virüs, kontrolsüz replikasyon ve sistemik yayılıma neden olacak şekilde immün yanıtı bloke edecek birçok değişik yol kullanmaktadır (70).

Makrofajlar ve dendritik hücreler (DH), KKKA enfeksiyonunun her evresinde önemli rol oynamaktadır ve proinflamatuvar sitokinler ile kemokinleri salarak adaptif immün yanıtın başlatılmasında ve kontrolünde etki ederler (84, 95). KKKA hastalığından ölen olan hastalarda antikor yanıtının da yetersiz olduğu bildirilmiştir (78, 96).

Hemofagositik sendrom KKKA olan hastaların %50sinde saptanmış olup özellikle de ciddi kanaması olan hastalarda gösterilmiştir (15, 97, 98). Hemofagositik sendrom, monosit ve makrofajların hiperaktivasyonu ile ilişkili nadir görülen ve ciddi bir hastalık olup kan hücrelerinin aşırı tüketimiyle sitopeniye neden olmaktadır (98-100). Ateş, hepatosplenomegali, sitopeni, ve kemik iliği, karaciğer ve lenf nodlarında hemofagositozla karakterizedir (15, 97).

2.11.6 İnterferonlarla ilişki

İnterferonlar (IFN'lar) insanlarda doğal immun sistemin antiviral cevabında önemli bileşenler olup enfeksiyonun yayılımının sınırlandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Tip 1 IFN'larla (IFN- α ve - β) virüse karşı hızlı ve etkin konak cevabı oluşturulur **(82)**.

Viral replikasyon esnasında üretilen moleküller tarafından doğal immun sistemin aktivasyonu, tip 1 IFN'ların indüksiyonuna ve sekresyonuna, sonrasında da interferon stimule genlerin upregülasyonuna neden olmaktadır **(101, 102)**.

İnterferon regulatuar faktör-3 (IRF-3), IFN'ların indüksiyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bu yüzden, birçok virüs için ortak hedef olup bunların birçoğu da enfeksiyonun erken evrelerinde IRF-3'ü indüklemektedir **(102)**. IFN'lar potent antiviral proteinlerin ekspresyonunu indükleyen antiviral etkiye sahiptir. Bununla birlikte, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, immunomodülasyon ve apoptozisin regülasyonu gibi diğer rolleri de mevcuttur **(70, 82)**.

KKKAV IFN-duyarlı virüslerden biridir **(82, 102, 103)**. Bunun yanı sıra, enfekte hücrelerde, IFN'ların üretimini geciktirmekte ve bu moleküllerin antiviral etkilerini önlemektedir. Son zamanlarda yapılan bir deneysel çalışmada, KKKAV titreleri, enfeksiyondan 24 saat önce IFN- α ile tedavi edildiğinde, anlamlı olarak düşmüştür. Diğer taraftan, enfeksiyondan 6 saat sonra enfekte hücrelere IFN- α uygulandığında, viral titrelerde değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada, KKKAV enfeksiyonu tespit edildiğinde IFN'ların viral replikasyonu kontrol etmede yetersiz kaldığı gösterilmiştir **(102)**.

İnterferon-indüklenmiş MxA protein ekspresyonu, interferonların KKKAV'ne karşı nükleokapsid proteiniyle etkileşim yoluyla antiviral aktivitesinde ve takiben virüs replikasyonunun inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır **(82)**. Bununla beraber, MxA proteininin KKKAV enfekte hastalarda, hastalığın progresyonunu önlemede çok geç kaldığı ya da etkisiz olduğu düşünülmektedir **(102)**.

Bir diğeri RIG-1 sinyalleşme yolağı, ki bu viral 50 trifosfat içeren tek sarmal RNA (ssRNA) tarafından tetiklenir, KKKAV genomu tarafından aktive edilmez **(82,104)**.

KKKAV diğeri virüsler gibi, IFN'lardan korunmak için mekanizmalara sahiptir. KKKAV'nün, viral 5'RNA ucunu kullanarak ve böylece RNA helikaz RIG-1 stimülasyonunda IFN transkripsiyonundan kaçarak IFN'ların indüklenmesini geciktirdiği düşünölmektedir **(70)**. Aynı zamanda, replike olan KKKAV'nün interferon regölatuar faktör-3'ün (IRF-3) nükleer translokasyonunu geciktirmekte ve IRF-3'ün aktivasyon yoluna müdahale ederek IFN yanıtında gecikmeye neden olduğı da tahmin edilmektedir. Bu durum, KKKAV virüsünün ilk birkaç saatinde replikasyonuna izin vermektedir **(102)**. Ek olarak, KKKAV, kuvvetli bir şekilde IFN sinyalleşmesine ve birçok yoldan IFN sentezine karşı koymaktadır **(82, 105)**.

Hayvan modellerinde, KKKAV enfeksiyonunda, IFN sinyalleşme yollarının eksikliği tespit edilmiştir. KKKAV enfeksiyonu farelerde gelişmemesine rağmen, hastalığın ölüme yol açan hızlı ilerleyişi IFN cevabı olmayan farelerde görölmüştür. Bu yüzden, KKKAV'ne karşı IFN'ların antiviral etkisi olduğı hipotezi geliştirilmiştir, fakat KKKAV'nün IFN cevabını harap etmesi insana özgüdür **(73)**. KKKAV ile enfekte hücreler tarafından IFN indüksiyonu insanlarda zayıf ve nispeten geçtir **(82, 102)**. Ancak, hayvanlarda etkin IFN yanıtıyla, KKKAV enfeksiyonu zayıflatılır ve hastalık oluşmaz **(73)**.

KKKAV'ne karşı antikor üretimi, iyileşme için önemli bir etkidir. Ölümcül KKKAV vakaları, nadiren antikor cevabı oluştururlar ve viral yük ile antikor seviyeleri arasında anlamlı olarak belirgin zıt korelasyon gösterilmiştir **(87, 89, 106)**. Ölümcül vakalarda, zayıf veya saptanamayan antikor cevabı ve yüksek viral yük arasındaki ilişki, bozulmuş immun yanıtın virüsün kontrolsüz replikasyonuna yol açtığını göstermektedir. Tam olarak bilinmese de, bu yetersiz cevabın mekanizması; KKKAV ile enfekte dendritik hücrelerin (DH) parsiyel maturasyonu sonucu DH'lerde yetersiz adaptif immun cevap oluşması olabilir **(73, 95)**.

Natural killer (NK) hücreler; doğal immun sistemin bir parçası olup, virüslere karşı yanıt verirler ve enfekte hücrelerin saptanması ve lizisinde rol oynarlar (107).

T ve B lenfositler de immun cevapta önemli fonksiyon görürler. KKKA için son zamanlarda yapılan bir fare modelinde, dalaktaki lenfositlerin 3 gün içinde aktive oldukları gösterilmiştir. NK, B ve T hücrelerin sayıları, enfeksiyonun ilk gününde artar fakat 3. günde, aktivasyon olsun olmasın, azalır (73). Muhtemelen bu hücreler, sitokinlerin erken dönemde üretimi sayesinde artar ve sonrasında lenfositlerin kontrolsüz apoptozisi, hem dalakta hem periferik kanda lenfosit sayısını azaltır (70, 73, 108). Bu yüzden, hem doğal hem adaptif immun sistemler, erken viral replikasyonun kontrol edilmesinde yetersiz kalacak şekilde bozulmaktadır (70).

Periferik lenfositler ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişki bir çok çalışmada araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bir çalışma, hastalığın ciddiyeti ile NK hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulmuş fakat T ve B lenfositlerle hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı fark bulunmamıştır (107). Diğer bir çalışmada ise, NK hücreleriyle anlamlı fark bulunmazken, sitotoksik T hücrelerinin fatal vakalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu ve daha yüksek viral yükün saptandığı bulunmuştur (109).

2.11.7 Koagülapati ve Kanama

Hemoraji, KKKA'nin temel bulgularından biridir. Hemorajik ateş virüsleri 2 mekanizma ile hemostazı değiştirirler. Birinci mekanizma endotel hücreler ve trombositler gibi hemostazda etkili hücreleri direkt etkilerler. İkinci mekanizmada, hücre hasarına yol açan immunolojik ve inflamatuvar yollar aracılığıyla olur (94). KKKA'nde, vasküler endotelial hasar, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), trombositopeni, karaciğer disfonksiyonu, ve azalmış koagülasyon faktörleri hemorajiye neden olur (78, 94, 110).

Endotelial hasarı trombosit agregasyonu ile degranülasyonunu uyarır ve takibinde intrinsik koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve DİK gelişir (83). Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) hemorajinin önemli bir nedenidir

ve hem koagülasyon faktörlerinin hem de trombositlerin tüketimiyle sonuçlanır **(111)**. Ciddi KKKA vakalarında bildirilmiş olup kötü prognozla ilişkilidir**(6, 85)**.

Trombositopeni, KKKA'nin ısrarcı özelliğidir ve trombosit sayısının 20.000 altında olması kötü prognozun bağımsız risk faktörüdür **(112)**. Kemik iliği hipoplazisine sekonder azalmış trombosit üretimi veya artmış trombosit tüketimi trombositopeninin nedenidir **(94)**.

Plazma koagülasyon faktörlerinin azalmış olması ya DIK'e bağlı tüketimden ya da karaciğer hasarına bağlı üretim yetmezliğinden olmaktadır **(94)**. Klinik pratikte uzamış protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri ve yüksek international normalized ratio (INR) seviyeleri ile kendini gösterir. Hastalığın ciddiyeti hemostatik bozuklukların derecesiyle kuvvetli olarak ilişkilidir **(112-115)**.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, trombin aktive fibrinoliz inhibitör (TAFI) plazma seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, KKKA'nde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur**(116)**. TAFI karaciğerde sentezlenen bir proenzim olup fibrinolizi downregüle etmek yoluyla fibrin ağını stabilize etmektedir **(116, 117)**.

2.11.8 Histopatolojik bulgular

KKKA vakalarında histopatolojik çalışmalar kısıtlıdır. KKKAV'nün temel replikasyon bölgeleri olan karaciğer ve dalakta belirli histopatolojik değişiklikler olmaktadır. Karaciğerin KKKA virüsü amplifikasyonunda önemli bir rol oynadığından hepatositlerde hızlı bir şekilde yüksek titrelere ulaşır **(73, 118)**. Hayvan modellerinde ve otopsilerde yapılan immunhistokimyasal çalışmalar, Kupffer hücreleri, hepatic endotelial hücreler ve hepatositlerde enfeksiyonu göstermiştir. Değişen derecelerde hepatoselüler nekroz, Kupffer hücrelerinde hiperplazi, yağlı değişiklik ve portal alanda mononükleer infiltrasyon, mikroskopik bulgulardır **(78)**. Genellikle, hepatosit nekrozu birçok odakta, hafiften şiddetliye değişen oranda, az ya da çok inflamatuvar infiltrasyon şeklinde görülür **(73, 78, 119)**. Nekrotik alanlar hemoraji ile

karakterizedir ve hepatositlerin eozinofilik değişimi ve councilman cisimcikleri ile ilişkilidir (78).Ek olarak, nekrozun genişlemesi, mortalite için prognostik faktör olan karaciğer enzimlerinin (alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST]) yükselmesiyle koreledir (78, 112-115, 120). Steatoz, yağlı değişiklik, hepatositte şişme, intraselüler ödem, ve hemoraji diğer viral hemorajik ateşlerde de gösterilmiştir (121-123). Dalak virüs için bir diğer önemli hedefidir. Dalaktaki patolojik bulgular, karyoretik artıklar, splenosit nekrozu, ve dilate sinüsoidlerin eşlik ettiği belirgin splenik lenfoid apoptozistir (73, 118). Endotelial hücreler de etkilenmiştir. Enfeksiyon; hemoraji, ödem ve/veya inflamatuvar infiltratlar olmaksızın nekrozdaki oluşmaktadır (70, 78, 119, 124). Makroskopik bulgular, serozal peteşilerin olduğu renksiz karaciğer ve dalaktır (73). Diğer dokulardaki diğer bulgular intertisyel pnömoni ve intestinal hemorajidir. Diffüz alveolar hasar ve intraalveolar hemoraji akciğerlerde mevcuttu (78).

Önguru ve arkadaşları tarafından yapılan patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmada, hücrel immün yanıt tarafından uyarılan monosit, makrofaq ve dentritik hücrelerinden salınan neopterin düzeylerinin ölen olanlarda iyileşenlere göre anlamlı derece daha yükseldiği gösterilmiştir (125).

Özet olarak patogenezin netleşmesi, yeni terapötikler için araştırma yapılmasına yardım edecektir. Endotelial hasar ve bozulmuş immün yanıt klinik progresyon ve hastalığın ciddiyeti için önemli bir rol oynamaktadır. IFN'ların gecikmiş salınımı, zayıf antikor yanıtı ve DH'lerin ve makrofaqların parsiyel maturasyonu virüsün kontrolsüz çoğalmasına yol açmaktadır (70).

2.12 KKKA Hastalığında Klinik

Kırım Kongo Kanamalı ateşi insanlarda semptom vererek klinik ve subklinik olarak, sporadik vakalar veya salgınlar şeklinde görülebilir (5). İnsanlarda enfeksiyonun %88'inin subklinik olduğu tahmin edilmektedir (126).

KKKA'nın tipik seyri dört dönem olarak gerçekleşir. Bu dönemler; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemleridir (5). En sık

kl nik bulguları ateş, bulantı, baş ağrısı, diyare, miyalji, peteşiyal döküntüler ve kanamadan oluşur (112).

Güney Afrika'da KKKA tanısı almış 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 15 hasta ölmüş ve mortaliteye eşlik eden faktörlerin beyin kanaması, şiddetli anemi, şiddetli dehidratasyon, miyokard enfarktüsü, akciğer ödemi ve plevral efüzyon olduğu belirtilmiştir. Ölen hastalarda beyin, karaciğer, böbrek, kardiyak ve pulmoner yetmezliği gibi çoklu organ yetmezliği gözlenmiştir. Ayrıca karaciğer lezyonlarının yaygın nekrotik odaklardan masif karaciğer nekrozuna kadar değiştiği belirtilmiştir. Bu hastalarda inflamatuvar yanıt çok azdır veya yoktur. Ölen hastalarda minimal antikor yanıtı tespit edilmiştir (6, 113).

Duygu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kene temas öyküsü %84.2 idi. Mortalite ile sonuçlanan hastaların %15'inde kene teması yok idi. Bu çalışmada da ölen hastaların yaş ortalamasının iyileşenlere oranla yüksek olduğu, aralarındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur. 28 (7%) hastada kanama ve/veya ekimoz görülmüştür (127).

Nozokomiyal bulaş sonrası mortalitenin kene ısırığı sonrası görülen KKKA hastalığına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Inkübasyon dönemi: Kene ısırığından sonra inkübasyon dönemi, 1-3 gün gibi kısa olabilir. Kan veya çiftlik hayvanı dokusu ile etkilenenlerde beş gün ve insan vakalarının kanına temastan sonra 5-6 gündür. Semptomların başlamasıyla hastaneye başvuru arasındaki süre 3,5 - 5,5 gün arasında değişmektedir. Inkübasyon dönemindeki değişikliklerin ve hastalığın sonuçlarının virüs soyuna veya viral doz gibi diğer faktörlere bağlı olabileceği varsayılmaktadır (6).

Prehemorajik dönem: Prehemorajik dönemde, halsizlik, ateş, makülopapuler döküntü, şiddetli baş ağrısı, titreme, fotofobi, ani başlangıçlı sırt ve bel ağrısı semptomları gözlenir (5, 6, 128).

Bazı hastalarda diyare, mide bulantısı, karın ağrısı ve kusma gibi gastroenterolojik semptomlar görülebilir (5, 6). Yüzde, boyunda ve göğüste

hiperemi, sklera ve konjunktivalarda kanama gözlenebilir. Prehemorajik dönem 1-7 gün arasında sürmekle beraber ortalama 3 gün devam eder (5). Çoğu zaman ilk 5 günde saptanan ateş, devamlı veya aralıklı gözlenebilir. Bazı KKKA hastalarında nöropsikiyatrik değişiklikler gözlenmiştir (6). Mortaliteyi %5-%80 arasında bildirilen yayınlar mevcuttur (5, 49, 128-130).

Hemorajik dönem: Hızlı gelişir, bu dönem 2-3 gün kadardır ve genellikle hastalığın 3. ve 5. günlerinde başlar. Hastaların büyük bölümünde hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada kanama gözlenir. Kanamalar müköz membranlar ve derideki peteşiler ile büyük hematomlar arasında değişir. En sık görülen kanamalar, dişeti kanaması, gastrointestinal sistemden hematemez, melena şeklinde kanama, intra abdominal kanama, vajinal kanama, üriner sistemden hematüri, burun ve solunum yollarından hemoptizi şeklinde olanlardır (5, 131). Serebral hemorajiler rapor edilmiştir (5).

Oblik kasta, çekumda nonspesifik kanamalar gözlenebildiği gibi, apandisit taklit eden vakalarda mevcuttur. Ateşli hastada ateşin derecesi ile kanama arasında ilişki bulunamamıştır (5, 115, 132). Hepatosplenomegali vakaların 1/3 ünde bildirilmiştir (5). Hepatomegali oranı Türkiye'de % 20-40 oranında rapor edilmiştir (15, 114, 128). Splenomegali oranı ise Türkiye'de % 14-23 oranında bildirilmiştir (6). Beyin kanaması ve masif karaciğer nekrozu olan vakalarda prognoz çok kötüdür (5).

Konvelesan (iyileşme) dönem: Hastalığı atlatanlarda görülen bu dönem, hastalığın başlangıcından itibaren 10-20 gündür (5, 8, 131, 132). Karti ve arkadaşları tarafından hepatorenal yetmezlik rapor edilmiştir (15).

Hastalık bir defa geçirildikten sonra tekrarlamaz (124, 131).

2.13 KKKA Hastalığında Laboratuvar Bulguları

Trombositopeni KKKA'nin en sık saptanan laboratuvar bulgusudur (5, 6). Lökopeni de gözlenebilir. Asparat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz

(CPK) değerleri artmıştır. Hastalarda protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanları (PTT) ve INR (international normalization ratio) gibi kanama testleri uzayabilir. Fibrinojenin değeri akut fazda artar, DİK gelişirse azalır ve fibrin yıkım ürünleri artar. Hayatta kalan hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerin de dahil olduğu laboratuvar testleri yaklaşık 5-9 gün içinde normal değerlerine dönmektedir (5).

2.14 KKKA Hastalığında Tanı

Ülkemizde Sağlık bakanlığı genelgesine göre KKKA düşünölen olguların klinik değerlendirme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Klinik Tanımlama:

- şikâyetler: Ateş, ani başlayan baş ağrısı, genel vücut ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal
- Laboratuvar bulguları: Lökopeni, trombositopeni, ALT, AST, LDH, CK yüksekliği

Destekleyici Bulgular:

Kanama belirtileri

- Hemorajik ya da purpurik döküntü,
- Epistaksis,
- Hemoptizi,
- Melena,
- Diğer hemorajik semptomlar

Epidemiyolojik Hikâye:

- Kene ısırığı/kene ile temas, hayvanlarla yakın temas
- Kırsal kesimde yaşama, son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti
- Hayvan dokusu, kanı veya vücut sıvıları ile yakın temas
- Hastaların kan veya vücut sıvıları ile temas veya laboratuvarda çalışma
- Hasta çevresinde benzer şikâyeti olan başka vakaların varlığı

Vaka Tanımları:

Şüpheli vaka:

- Klinik tanımlamaya uyan ve başka bir nedenle açıklanamayan vaka

Olası vaka:

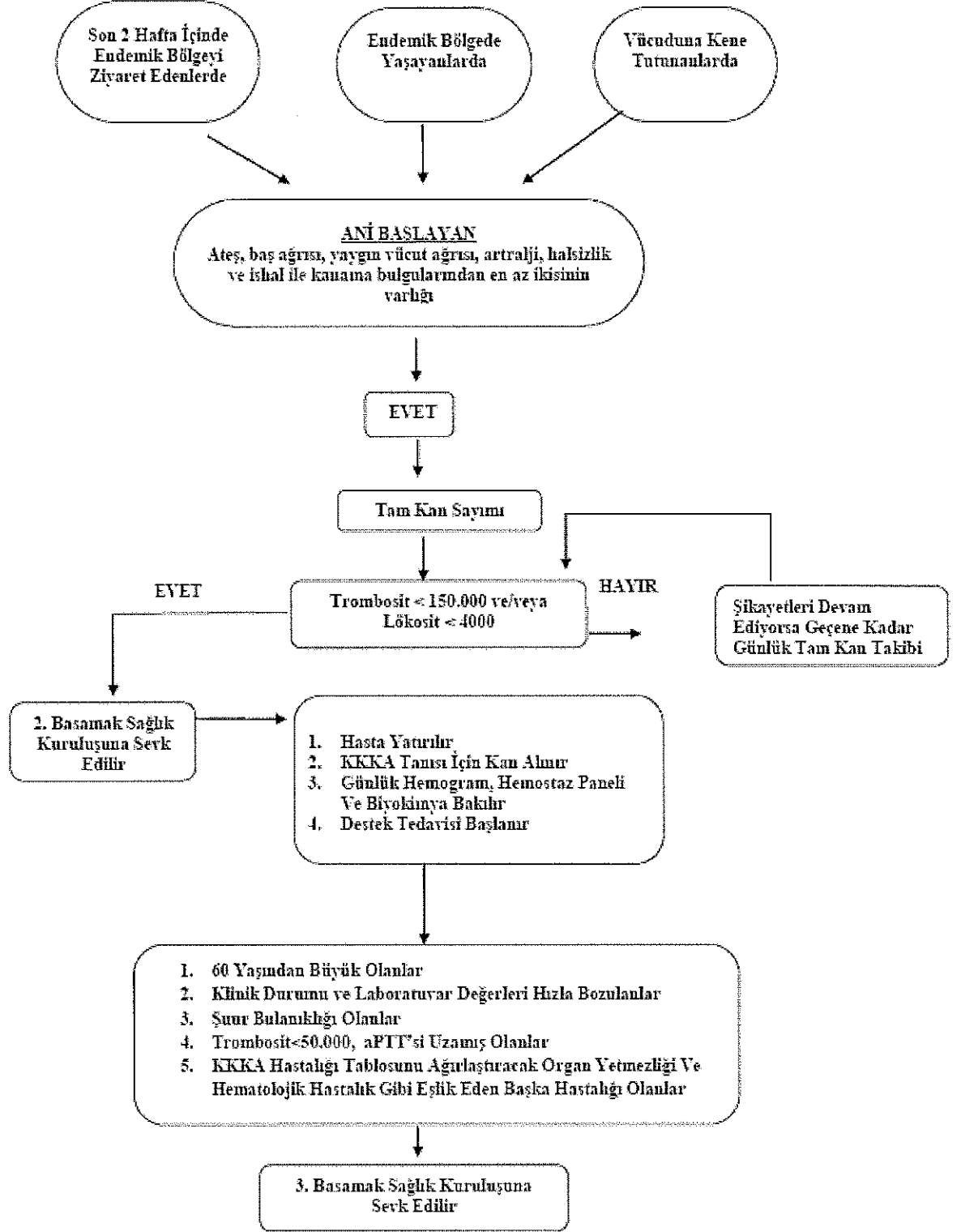
- Şüpheli vaka tanımlaması ile epidemiyolojik hikâyeye uyan ve destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunduğu vaka veya bir bölgede herhangi bir nedenle açıklanamayan birden fazla vakanın görülmesi halinde, destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan vaka

Kesin vaka:

- Klinik tanımlamaya uyan ve laboratuvar kriterlerden en az birisi ile doğrulanmış vaka veya kesin tanı almış bir vaka ile epidemiyolojik olarak bağlantısı olan vaka

Ülkemizde uygulanan vaka yönetim algoritması tablo 1 de gösterilmiştir.

VAKA YÖNETİM ALGORİTMASI



Tablo 1: Ülkemizde uygulanan vaka yönetim algoritması

2.14.1 KKKAH'nın Spesifik Tanısı

Endemik bölgelerde, uygun epidemiyolojik öykü ve ateşli hemorajik sendroma sahip hastalar KKKA için test edilmelidir. Laboratuvar yöntemleri; virüsün izolasyonunu, serolojik ve moleküler testleri içerir. İntrakranyal veya intraperitoneal inokülasyon sonrası yeni doğan sıçanlarda virüsün izolasyonu daha duyarlı ama hücre kültürlerine kıyasla daha fazla zaman alan bir yöntemdir (6, 29, 133).

KKKA virüsü çok az sitopatik etki (eğer oluşturursa) oluşturur ama spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı immünfloresan testler (IFA) mikroskop altında virüsün görüntülenmesine imkan verebilir (6, 29). KKKA virüsü sadece biyolojik güvenlik düzeyinin 4 olduğu laboratuvarlarda izole edilmeli ve virüs kültürleri yapılmalıdır (6, 5).

Antikorlar semptomların başlamasından yaklaşık 7 gün sonra ELISA veya IFA ile saptanır. Serokonversiyon veya eşlenmiş serum örneklerindeki antikor titresinde en az 4 katlık artış veya tek bir örnekte IgM antikorlarının tespit edilmesi yakın zamandaki veya güncel bir KKKA enfeksiyonunu gösterir. Ig M titresi hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra en yüksek seviyeye ulaşır, Ig M antikorları 4 ay içinde kaybolur ama Ig G antikorları yıllarca pozitif kalır. Fatal olgularda hasta, hastalığın ilk 4 günü içerisinde ölürse antikorlar saptanmaz ve bu tür olgularda seroloji yetersiz bir tanısalla yaklaşımdır (6, 29, 124).

IgG antikorların tespiti için rekombinant nükleoprotein-IFA veya ELISA testleri geliştirilmiştir ve KKKA tanısında ve epidemiyolojik çalışmalarında değerli olabilir (134, 135). ELISA, IFA'dan daha duyarlı bulunmuştur ve antikor saptanmasında en sık kullanılan tekniktir (136).

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle kanda viral nükleik asit aranması, yüksek spesiflik ve duyarlılıkla birlikte hızlı tanı avantajı sağlar ve moleküler epidemiyoloji çalışmalarında başarı ile kullanılmaktadır (25, 26, 29, 128). Kanda RT-PCR ile viral nükleik asit saptanması semptomlar başladıktan 9 gün sonrasına dek sürebilmektedir (5).

Gerçek zamanlı PCR bir saatten kısa sürede sonuç verir ve konvansiyonel PCR testine kıyasla daha yüksek duyarlılık ve spesifikliğe sahiptir (6, 23, 137).

2.14.2 Ayırıcı Tanı

KKKA ayırıcı tanısı ortaya çıktığı coğrafik bölgeye dayanır ve riketsiyoz, Q ateşi, brusellozis, leptospirozis, döneke ateş, Lyme hastalığı, viral hepatit, menenjit, sepsis, meningokok enfeksiyonu, hantavirüs kanamalı ateşi, sıtma, sarıhumma, böbrek sendromu ile birlikte kanamalı ateş, Dengue kanamalı ateşi, derin vadi ateşi, Omsk kanamalı ateşi, Lassa virüs enfeksiyonu, Ebola, Marburg kanamalı ateşi ve Kyasanur Orman hastalığını içerebilir (5, 6,59, 61, 138). KKKA aynı zamanda kemik iliği infiltrasyonunu, tifüs ateşini ve acil cerrahi girişim gerektiren intra-abdominal durumları da taklit edebilir (59, 132, 138, 139).

2.15 KKKA Hastalığında Tedavi

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi için tedavi seçenekleri sınırlı olup destek tedavisi günümüzde hala hastalığın esas tedavisidir. Hastaların vital bulguları yakından takip edilmelidir. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda yoğun bakım gereksinimi olabilir. Hastalar, hemodinamik yönden yakın takip edilip sıvı ve elektrolitler eksik ise yerine konmalıdır. Kardiyotonik, vazopressörler ve sedatifler ihtiyaç halinde kullanılabilir (130).

Hematolojik parametreler yakından takip edilmelidir ve gereğinde trombosit sayısı ve pıhtılaşma faktörleri yerine konulmalı, masif kanama durumunda tam kan transfüzyonu yapılmalıdır. Ampirik olarak kan ürünleri verilmez, klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre kan ürünü verilmelidir. Trombosit süspansiyon transfüzyonu, kanaması olan ve cerrahi yapılacaklarda trombosit sayısı 50,000/ml'nin altında, kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı 10,000/ml'nin altında ise verilmelidir (1-2 U/10 kg) (131).

INR'nin 1,5 üzerine çıktığı durumlarda Taze donmuş plazma (TDP, 15-20 ml/kg) verilebilir. Fibrinojen konsantreleri (total doz 2-3 g) veya kriyopresipitatlar (1 U/10 kg) taze donmuş plazmanın (TDP) yerine verilebilirse de TDP, disemine intravasküler koagülasyonda (DİK) eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. DİK'li hastalarda özellikle altta yatan karaciğer hastalığı mevcut ise Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) verilebilir **(131)**.

Whitehouse ve arkadaşlarına göre KKKA'nde kullanılabilecek tek antiviral ilaç ribavirindir **(6)**. Ancak ribavirin kullanımı kesinlik kazanmamıştır. Antiviral ajan olarak ribavirin etkisi gözlemsel veya retrospektif olarak tanımlanmış olup çalışmaların bir kısmında mortaliteyi azalttığı, bazılarında değiştirmedeği, hatta ribavirinin ilk sekiz günde mortaliteyi artırdığını iddia eden yayınlar mevcuttur **(15, 114, 127, 140, 141)**.

Ayrıca ribavirinin çeşitli viral enfeksiyonlarda kullanımıyla ilgili bazı çalışmalarda, ribavirine bağlı pek çok yan etki ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastalarda hipomagnezemi, hipokalsemi, hemolitik anemi gözlenmiştir **(142)**. İn vitro olarak ilaç denemeleri faydalıdır, ancak yenidoğan farelerden başka hayvan modelinin olmaması tedaviyi geliştirme çabalarını engellemektedir **(143)**.

Oestereich ve arkadaşlarının yaptığı KKKAV'ü ile enfekte farelerdeki çalışmada bir başka antiviral ajan olan favipiravir KKKA virüsüne karşı etkili bulunmuştur **(144)**. İnfluenzaya karşı etkili bu antiviral ilacın KKKA virüsü ile enfekte hastalar üzerinde etkinliğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KKKA tedavisinde spesifik immunglobulin uygulanması etkin olabilir **(70)**. Kubar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KKKA hastalığı sonrası şifa bulanlardan temin edilen hiperimmünglobülin, mortalite açısından yüksek riskli olarak tanımlanan (PCR ile 10^8 kopya/ml ve üzerinde viral yük saptananlar) 15 hastaya uygulanmış ve bunlardan 13 tanesinde (%86,6) sağ kalım oranı bildirilmiştir **(145)**.

Rekombinant ve doğal interferon-alfa in vitro olarak KKKA virüsüne karşı etkinlik sergiler ve hastalığın çok erken seyrinde veya maruziyet sonrası profilakside umut veren bir tedavi yaklaşımı olabilir; bununla birlikte, insan çalışmaları henüz gerçekleştirilmemiştir. KKKA virüsünün enfeksiyon sonrası 48 saatlik sürede IFN salgısını geciktirerek interferonla indüklenen savunma mekanizmalarını savuşturacak mekanizmalara sahip olduğuna dair veriler vardır. Bu durum enfeksiyonu nerede ise IFN-duyarsız hale getirecek şekilde hastalığın hızlı ilerlemesine imkan verir, bu olgu patojenite ile bağlantılı olabilir. (146). İyileşen hastalarda relaps gözlenmemektedir (133).

2.16 Kötü Prognoz Kriterleri

Swanepoel ve arkadaşları, hastalığın ilk beş günü içinde elde edilen bazı laboratuvar verilerine dayanarak %90 ve üzerinde mortaliteyle ilişkili laboratuvar eşik değerlerini tanımlamışlardır Bu kriterler; 10000/ml'nin üzerinde beyaz küre (BK), 20.000/ml'nin altında trombosit sayısının olması, AST>200 U/L, ALT>150 U/L, aktive PTT 60 saniye ya daha uzun, ya da fibrinojen seviyesi 110 mg/dL veya düşük olmasıdır. Ağır seyirli vakalarda AST ve ALT seviyeleri dikkat çekici ölçüde yüksek bulunmuştur (5, 113).

Ergönül ve arkadaşlarının KKKA hastalarında mortalite prediktörlerini araştırdıkları çalışmalarında mortalite prediktörü olarak AST ve ALT için daha yüksek (AST>700 U/L ve ALT>900 U/L) değerleri önermişlerdir. Lökositöz ölen dört hastadan sadece birinde görülmüştür(115).

Konfüzyon, ense sertliği, birden fazla bölgeden kanama, uzun süren ateş, şuur bozukluğu, splenomegali, somnolans, hematemez, melena, DİK, böbrek yetmezliği klinik olarak tanımlanmış kötü prognoz kriterleridir(70, 114).

2.17 KKKA'nde Korunma Yolları

KKKA'nden korunmak için etkili bir aşı olmadığından, endemik alanlarda yaşayan kişilerin kendilerini korumak için pratik kişisel korunma

önlemleri almaları en önemlisi kene ile temastan kaçınmaları, hastalığın önlenmesinde ve kontrolünde en etkin yoldur **(6, 133, 147)**.

Kenenin aktif olduğu ilkbahardan sonbahara kadar olan dönemlerde kenenin bol olduğu alanlarda bulunmaktan kaçınılmalı, kene ısırmasını önlemek için giysilere ve deriye repellent (böceksavar) uygulanmalıdır **(147)**.

Giysilerin ve cildin düzenli olarak kene açısından kontrolü yapılmalı, kene varsa çıkarılmalıdır. Keneler çıkarılırken, kenelerin kusmasına böylece daha fazla virüsün inokülasyonuna neden olacağından kesinlikle kimyasal madde kullanılmamalıdır. Uzun çorap, bot, uzun pantolon giyilmeli ve pantolon çorabın ya da botların içine yerleştirilmeli, uzun kollu gömlekler giyilmeli ve gömleğin alt kısmı bele yerleştirilmelidir **(147)**.

Endemik alanlarda çiftlik hayvanları ve diğer hayvanlarla uğraşan kişiler, viremik hayvan kanı ile temas riski bulunan çalışanlar kendilerini korumak için önlemler almalıdırlar. Bu önlemler; cilde ve giysilere repellent (böcek savar) sürmek, cildin enfekte doku ve kanla temasını önlemek için eldiven ve koruyucu giysiler giyinmektir Akarisidler ile kene kontrolü, en etkin ve akılcı uygulamadır **(5, 147)**.

CDC'nin hastane içinde kişiden kişiye yayılımını önlemek için uyulması gerekenlerle ilgili KKKA hastalığına özel bir önerisi yoktur. Ancak viral hemorajik ateşlerle ilgili genel önerisi vardır. Viral hemorajik ateşlerin hastane içi bulaşmasını önlemek için CDC'nin önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir **(56, 61, 148, 147)**.

Bunyavirüs ile enfekte kan ve vücut sıvıları ile direkt temas sonrasında bulaştırıcılık oldukça yüksektir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile temas insandan insana geçişten direkt sorumludur. KKKA epidemisi sonrası Türkiye'de sağlık çalışanlarına hava yolu ile bulaş bildirilmemiştir. El hijyeni, eldiven, önlük, yüz- göz koruyucu (veya cerrahi maske ve gözlük) kullanımı gibi standart önlemler korunmak için yeterli olacaktır. Ancak aerosol üreten işlemler öncesi sağlık çalışanlarının N95 veya FFP2 respiratuar maske kullanması önerilir **(136)**.

- El hijyenine sıkı bir uyum

Sağlık çalışanları hasta ile temas edeceği zaman koruyucu ekipmanı giyinmeden önce ellerini yıkamalıdır. Hasta ile temastan sonra giysi, botlar ve eldivenler çıkarıldıktan hemen sonra ellerini yıkamalıdır. Ellerle mukozanın kontamine olma riskini en aza düşürmek için eller yüz koruyucu ekipmanı (yüz maskesi, kişisel solunum maskesi ve gözlük) çıkarmadan önce yıkanmalıdır.

- Çift eldiven
- Geçirgen olmayan giysi
- N-95 maskesi ya da güçlü hava arıtıcı respiratör ve saatte 6-12 kez hava değişimi olan negatif basınçlı izolasyon odası (HICPAC'ın hava yolu önlemleri için tanımladığı şekilde)
- Koruyucu plastik bot ya da poflet
- Koruyucu gözlük
- Gereksiz personel ve ziyaretçinin odaya girişinin kısıtlanması
- Stetoskop, monitor, analizör gibi tıbbi aletlerin odaya ait olması
- Dezenfektanlarla ya da 1:100 konsantrasyonda çamaşır suyu ile çevre ve alet dezenfeksiyonunun yapılması
- Bir sağlık kuruluşunda birden fazla viral hemorajik ateşli hasta varsa, diğer hastaların ve sağlık çalışanlarının bulaşma riskini en aza indirmek için bu hastaların aynı bölümde yatırılması

Tablo 2. Hemorajik ateş virüslerinin hastane içi geçişini önlemeye yönelik öneriler (147).

Tüm ünitelerde her zaman ihtiyaç olabilen kesici delici atık konteynirlerine kolay ulaşım en önemli güvenlik ekipmanıdır. Güvenlik

mühendisliği ürünleri iğne ucu yaralanmalarında riski azaltmak için düşüdülebilir**(136)**.

KKHA tanısı alan ya da şüphelenilen hastalar tuvalet, hasta odası, değişim odası içeren üç bölümden oluşan odalarda izole edilmelidir. Hasta odasına hastaya bakım veren sağlık personeli ve refakatçi dışındaki kişiler alınmamalı, hastaya bakım veren herkes izolasyon önlemleri ile ilgili eğitilmelidir. Hasta için kullanılan tıbbi malzeme ve ekipman mümkünse tek kullanımlık olmalı yada bu odaya ait olmalıdır. Tekrar kullanılacak olan aletler uygun şekilde toplanıp, mümkünse oda içerisinde hazır bulunması gereken dezenfektanlarla uygun şekilde yeniden kullanıma hazır hale getirilmelidir. Kontamine aletler önce su ve sabunla yıkanıp, daha sonra 1:100 konsatrasyonda hazırlanmış çamaşır suyu solüsyonlarında bekletilmelidir. Virüs yaygın kullanılan dezenfektanlarla, solventlerle ve kuru ısı (60 derecede 1 saat) ile inaktive olur Sterilizasyon gerektiren malzemeler otoklavlanabilir ya da 20 dakika kaynatılması viral hemorajik ateş etkenlerini yok etmek için yeterlidir **(147, 148)**.

Tanı amacıyla hastadan alınan kan ve doku örnekleri toplanırken ve yollanırken üniversal korunma önlemleri alınmalıdır. Klinik örneklerin referans laboratuvarlara gönderilirken iç içe üç katlı bir şekilde paketlenmesi gerekir. **(147, 149)**. Klinik örnekler 2. sınıf emniyet kabinine sahip biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda çalışılmalı, virüs izolasyonu ise sadece 4. derece emniyet düzeyi özelliklerine sahip laboratuvarlarda yapılmalıdır **(147)**. Hasta serumları test edilmeden önce polietilen glikol p-tert-oktilfenil eter (Triton X-100) ile 1 saat inaktivasyon yapılmalıdır **(147-149)**. Otomatik analizörlerin dezenfeksiyonunda üretici tarafından önerilen dezenfektanlar ya da 1:100 dilüsyonda çamaşır suyu kullanılmalıdır **(147)**.

Hasta odası ve çevresel yüzeyler bilinen dezenfektanlarla veya 1:100 dilüsyonda çamaşır suyu ile temizlenip yatak takımları su geçirmez paketlerle çamaşırhaneye gönderilmeli, çamaşır makinelerine ayrılmaksızın konularak çamaşır suyu içeren sıcak su ile yıkanmalıdır. Eğer hasta ölmüş ise vücuda mümkün olduğunca dokunulmamalı, vücut sızdırmayan bir materyal ile sarılmalı ve mühürlenmelidir **(147)**.

Sağlık çalışanının hastaların kan ve kan ürünleriyle parenteral teması söz konusu olduğu durumlarda 14 gün süre ile beyaz küre sayımı ve biyokimya takibi yapılmalıdır (5).

2.17.1 Maruziyet Sonrası Profilaksi

Maruziyet sonrası profilaksi, esas olarak yüksek riskli kişilerde düşünülmelidir. Bu gruba en iyi örnek, KKKA hastalarının kanı ile kontamine iğne batmasıdır. Enfeksiyona maruz kalan kişi tam kan sayımı ve biyokimya testleri ile takip edilmelidir (150).

Sağlık çalışanları cerrahi prosedürler esnasında oluşabilecek penetran yaralanmalar nedeniyle yüksek risk altındadır. Eğer delici, kesici bir aletle oluşan penetran yaralanma mevcut ise 20-30 saniye %70 alkol sürülmesini takiben bol su ve sabunla yıkanmalı ve 20-30 saniye kadar akan suyun altında tutulmalıdır. Profilaktik ribavirin kullanımı ile hastalığın önlenebileceğine dair yayınlar mevcuttur (26, 56). Ancak profilaktik ribavirin kullanımının hastalığı önlemeyeceği, hastalığın başlamasını geciktireceğini öne sürenler de vardır (147). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de KKKA'lı hastayla temastan sonra ribavirin profilaksisini önermez ve ribavirinin bu endikasyon ile kullanımını FDA da onaylamamıştır (151).

2.17.2 Aşı

Aşı 1974 yılından beri Bulgaristan'da yüksek risk gruplarında kullanılmaktadır. Gözetim verileri, aşının kullanıma girmesinden sonra, bildirilmiş KKKA olgularının sayısında dört kat azalma gösterse de, aşının etkinliğine ilişkin veri yayınlanmamıştır (152). Yakın zamanda, aşı hazırlanması için kullanılan KKKA virüsü suşları genetik olarak belirlenmiştir ve daha sonraki çalışmalar için temel oluşturacağı düşünülmektedir (153). Olası oto-immün yanıtlar nedeniyle sıçan beyni aşılarının kullanımına ilişkin kaygılar mevcuttur. KKKA büyük oranda kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde bulunmaktadır ve araştırmalar çok yavaştır (146).

3. SİTOKİNLER ve SİTOKİN GENLERİ

İmmün sistem, insanları enfekte edici ajanlara ve tümör gelişimine karşı korumak için gelişmiş karmaşık bir hücreler ağıdır. Sitokinler immün sistemin bir parçasıdır ve özel uyaranlara cevap olarak hücreler tarafından salgılanan immün düzenleyici proteinler veya glikoproteinlerdir. Hedef hücreler üzerinde aktivite göstererek bu hücrelerdeki sitokin reseptörlerine bağlanırlar ve bu hücreler içindeki sinyal iletimi ve ikincil mesaj yolunu başlatırlar. Bu olaylar, mitotik bölünme, farklılaşma, göç veya apoptosize yol açan gen aktivasyonu ile sonuçlanabilir. İmmün hücreler sitokinin üretiminde ve inflamatuvar immün cevapta kritik rol oynar (154).

Keşfedildikleri günden beri interlökinlerin çeşitli vücut hücrelerince üretildikleri bilinmektedir. Bağışıklık sisteminin geniş kısmı interlökinlere bağlıdır. Virüslere karşı bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynar. İnterferon (IFN) ilk olarak 1957'de bulunmuştur. Uzun bir süre boyunca IFN'ların yalnızca virüs enfeksiyonunda bir etkisi olduğu düşünülmüştür ancak daha sonra bunların pro-inflamatuvar etkilere de sahip olduğu ortaya konmuştur. IFN- α , IFN- β ve IFN- γ gibi IFN'lar doğal bağışıklık hücreleri ve yanı sıra edinilmiş bağışıklık sistemi üzerinde etki gösterebilir. Doğal bağışıklık istilacı patojenlere karşı ilk savunma bariyeri olarak işlev gösterir ve viral enfeksiyona yakalanan organizmaların verdikleri ilk yanıtlar IFN'ların sekresyonundan oluşmaktadır. Fareler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar IFN'lara karşı hassasiyet yokluğunun viral savunmanın idame ettirilmesi ve viral enfeksiyonların kontrol altına alınması kapasitesinde bozulmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular temelinde, IFN'ler artık, benzer özelliklere, aminoasit dizilerine ve yapısal motiflere sahip olan üç farklı tip halinde sınıflandırılabilir. Fonksiyonel olarak, IFN- λ 'lar tip I IFN'lerle akrabadır. Yapısal olarak bunlar IL-10 süper ailesiyle ilişkilidir ve artık bunlar tip III IFN'lar olarak adlandırılmaktadır. IL-29 insanlarda mevcutken, farelerde bir psödogen tarafından kodlanmaktadır ve dolayısıyla fonksiyonel olarak aktif değildir(155). İnterferonlar (IFN'lar), viral enfeksiyona karşı direnç oluşturma özelliklerine göre tanımlanmaktadır. Yapısal özellikleri, reseptör

kullanımları ve biyolojik aktivitelerine göre tip I (IFN α , β), tip II (IFN γ) ve tip III (IFN λ) olmak üzere üç farklı IFN tipi tanımlanmıştır. Tüm IFN tipleri, viral enfeksiyonların klirensine katkıda bulunan doğuştan ve adaptif immün mekanizmaları uyarsa da, sadece tip I ve tip III IFN'ler virüs enfeksiyonlarına doğrudan yanıt olarak üretilmektedir. Yakın tarihe kadar virüslere doğuştan yanıtta erken araçlar olarak ve adaptif bağışıklık sisteminin unsurlarından gelen, sonraki yanıtların düzenleyicileri olarak sadece tip I IFN'ların rol aldıkları düşünülmekteydi (156, 157). İlk olarak IFN- λ 'lar veya IL-28/29 olarak adlandırılan ve günümüzde toplu olarak tip III IFN'lar olarak bilinen bu proteinler tip I IFN'larla benzer ekspresyon modellerini paylaşmaktadır ve ortak sinyal transdüksiyon basamaklarını ve stimüle gen kümelerini tetiklemektedir. Bu nedenle, hücrelerde antiviral bir durumu indüklemeye dahil, her iki tip I ve tip III IFN'ler çok sayıda biyolojik aktivite paylaşmaktadır (158).

Bu sitokinler, dendritik hücreler ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından antiviral ve antitümoral özelliklerinden dolayı üretilmektedir (155).

İnsanlarda kromozom 19 üzerinde üç fonksiyonel IFN- λ geni kümelenmekte ve bunlar yüksek ölçüde homolog IFN- λ 1, IFN- λ 2 ve IFN- λ 3 proteinlerini kodlamaktadır (156). Buna karşılık tip I IFN ailesi, tümü kromozom 9 üzerinde kodlanan 13 IFN- α protein ve birer IFN- β , IFN- ω , IFN- κ ve IFN- ϵ proteinini içermektedir. Tip I IFN genlerinde intron olmamasına karşın, IFN- λ gen bölgelerinin kodlaması 4 intron tarafından kesilmektedir ve intronların protein okuma çerçevelerine göre olan konumları IFN- λ genleri ve IL-10 ile ilgili sitokinleri kodlayan genler için korunmaktadır. Tip I ve tip III IFN'lar arasındaki amino asit benzerliği %15-%20 aralığında olup çok düşüktür. Tüm IFN tipleri, fonksiyonel ve yapısal özellikler paylaşan ve ortak evrimsel menşei olan α -helikal demeti sitokinleri ailesine mensuptur (158). Tip I ve tip III IFN'lara ek olarak insanlarda bu sitokin ailesi ayrıca bir tip II IFN (IFN- γ) ve altı IL-10 ilişkili sitokini (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 ve IL-26) kapsamaktadır. Tüm bu sitokinler, ortak yapısal ve fonksiyonel özelliklerle tanımlanan ve sınıf II sitokin reseptör ailesi (CRF2) olarak bilinen spesifik bir

reseptör ailesiyle etkileşime girdiklerinden, toplu şekilde CRF2 sitokinleri olarak adlandırılmaktadır (159).

Tip I ve tip III IFN'ların tamamı intrinsik antiviral aktiviteye sahip olsa da, sinyalleme için IFN tipine spesifik reseptör kompleksleri rol oynamaktadır. Tip III IFN'leri, benzersiz bir IFN-AR1 zincirinden ve ayrıca IL-10, IL-22 ve IL-26 reseptör komplekslerinin ikinci alt birimi olan IL-10R2 zincirinden oluşan heterodimerik bir IFN- λ reseptör kompleksi aracılığıyla sinyalleme yapmaktadır (158). Buna karşılık tüm tip I IFN'lar, IFN- α R1 (IFNAR1) ve IFN- α R2 (IFNAR2) olmak üzere, iki benzersiz alt biriminden oluşan ortak bir sellüler IFN- α/β reseptör kompleksi aracılığıyla sinyalleme yapmaktadır (160).

Sitokinler ve sitokin reseptör genleri, yüksek derecede polimorfiktir. Sitokinler, enfeksiyonel, alerjik, otoimmün veya kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkin rol oynamasından yola çıkarak sitokin gen polimorfizmlerinin bu hastalıklarla ilişkisinin incelendiği çok sayıda genetik çalışma yapılmıştır (161, 162).

3.1 Polimorfizm ve SNP (tek nükleotid polimorfizmi)

İnsan genomunda yaklaşık olarak 3.3 milyar baz çifti bulunmaktadır. Bunlardan 10-12 milyon çiftinde nükleotid düzeyde insanlar arasında farklılıklar görülebilmektedir ki bu farklılıklar tek nükleotid polimorfizmi (single nükleotid polimorfizm) olarak adlandırılır (163, 164). İnsan genomunun dizilenmesiyle birlikte, DNA' nın yaklaşık %99.9' unun bütün insanlarda benzer olduğu görülmüştür. %0.1' lik fark, bireyler arası varyasyondan ve her bireyin bireysel fenotipinden sorumludur (165). Tek baz değişimi şeklinde görülen bu küçük genetik varyasyonlar, SNP (tek nükleotid polimorfizmi) olarak adlandırılır. SNP' ler genel popülasyonda sıklıkla oluşan (>%1) genetik değişimler olarak sınıflandırılırken, proteinler üzerinde fonksiyonel değişiklikler oluşturan nadir varyantlar ise mutasyon olarak sınıflandırılır. Mutasyonlarla karşılaştırıldığı zaman SNP' ler, fonksiyonel olarak anlamsız

olarak düşünölmekte iken, sonraki bulgular dikkate değeri bir kısmının proteinlerin iç özelliklerini ve fonksiyonlarını çeşitli derecelerde etkilediğini göstermiştir (166). SNP' ler insan genomunda en fazla görölen genetik değışimlerdir (167). SNP'ler, bireyler arasındaki kan basıncı, ilaç metabolizması, kan pıhtılaşması ve kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları gibi birçok fizyolojik fonksiyon çeşitliliğinden sorumludur (168). Yapılan çalışmalarda genetik polimorfizmlerin hastalık duyarlılığında ve tedavi yanıtında etkili olduğu gösterilmiştir (169, 170).

3.2 IL28-B veya IFN λ-3

2003 yılında birbirinden bağımsız iki ayrı araştırmacı tarafından eşzamanlı olarak yeni bir sitokin ailesi keşfedildi. Bu iki araştırmacı keşfettikleri bu sitokinleri interferon λ (IFN- λ) 1, 2, 3 veya interleukin-29 (IL-29), IL-28A, IL-28B olarak isimlendirdiler (156, 157).

Yeni IFN-λ ailesinin üç üyesi vardır: IFN-λ1, IFN-λ2 ve IFN-λ3. IFN-λ genomik yapıları IL-10 ailesinin yapılarına benzemektedir. Bu nedenle ayrıca interlökin olarak adlandırılmıştır. Sınıf II sitokin ailesinin yeni üyeleri olarak IFN-λ'lar antiviral, antitümör ve immünoregölatör aktiviteye sahiptir (171).

3.3 IFN Ailesi ve Sinyal Yolakları

Tip I IFN'lar, genleri kromozom 9 üzerinde bulunan homolog bir sitokin ailesidir. Tip I IFN'lar IFN reseptörü 1 (IFNAR1)ve IFNAR2 olarak adlandırılan ve yaygın şekilde eksprese edilen iki transmembran proteinden oluşmaktadır. Sinyal mekanizması iki sitoplazmik tirozin kinaz (TYK2) ve Janustirozin kinaz (JAK) 1'in etkileşimine bağımlıdır. Liganda bağlanmanın ardından sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT'ler) fosforile olur, IFN regöle edici faktör 9 (IRF9) ile heterodimerler oluşturarak heterotrimerik kompleks IFN ile stimüle edilmiş gen faktörünün (ISGF3) oluşmasını sağlar ve çekirdeğe giderek antiviral genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Tip I IFN'lar neredeyse tüm hücre tipleri tarafından eksprese edilebilir. Yalnızca bir Tip II IFN mevcuttur ve IFN-γ olarak adlandırılmaktadır.

Bu IFN tipi esas olarak doğal katil (NK) hücreler ve Th hücreleri tarafından üretilmektedir ve sinyal mekanizması membran kat eden reseptörler IFN- γ R1 ve IFN- γ R2'den oluşan farklı bir heterodimer aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Tip III IFN'lar tip I IFN'lerle aynı sinyal yolağını aktive etmektedir, ancak farklı bir reseptör kompleksine bağlanarak etki göstermektedir. Bağlanmanın ardından IRF9, STAT1 ve STAT2 ISGF3 olarak adlandırılan bir trimerik kompleks oluşturur ve bu kompleks antiviral aktivite için IFN tarafından stimüle edilen genlerin transkripsiyonunu sağlar. IFN- λ reseptörü IFNLR1 ve IL-10R2 olarak adlandırılan iki membran kat eden proteinden oluşmaktadır. IFNAR'ler yaygın şekilde eksprese edilirken, IFNLR1(IL-28R α), özellikle epitelyal hücreler üzerinde olmak üzere, yalnızca birkaç hücre üzerinde eksprese edilmektedir. Tip I ile tip III reseptör arasındaki ekspresyon farklılığı bu IFN tipleri arasındaki kilit öneme sahip bir farklılıktır. Bu, in vivo antiviral yanıtta sahip fonksiyonel olarak ilişkili sitokinlerin farklı biyolojik etkilere sahip olmasının başlıca nedeni gibi görünmektedir. İnterferon sinyal kaskadının başlıca bölümleri STAT'ler ve JAK'ler aracılığıyla gerçekleşmektedir. IFN sinyal yollarına ilişkin üç reseptör tipinin tümü JAK ailesi üyelerinin bağlanmasıyla ilişkilidir. Ligandın bağlanmasıyla ilişkili olarak bunlar aktive olur ve fosforillenir. Bunun ardından, dimerler oluşur, bunlar çekirdeğe sinyaller iletir ve burada ISRE (IFN tarafından stimüle edilen yanıt öğesi) ve GAS (IFN- λ tarafından aktive edilen dizi) aktive edilir (155). IFN- λ reseptörünün IFN- α tedavisine daha az veya daha hafif yan etkileri olabileceği düşünülmektedir (158).

İnterlökin 28B(IL-28B) geninin yakınındaki tek nükleotid polimorfizmleri hepatit C virüsünün (HCV) hem spontan hem de Peg-interferon(Peg-IFN) veribavirin(RBV) ile indüklenen klirensini güçlü biçimde öngören faktörler olarak tanımlanmıştır. Birçok çalışma, genotip1(GT-1) hastalarda rs12979860C/Cvers8099917 T/T substitüsyonlarının Peg-IFN ve RBV tedavisine verilen uzun süre kalıcı virolojik yanıt oranında iki kattan fazla artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Mangia ve arkadaşlarının yaptığı HCV'de IL 28-B rs12979860 gen polimorfizminin kalıcı viral yanıt ile

ilişkisi inceledikleri çalışmalarında CC allelinde kalıcı viral yanıtı %83 oranında bulmuşlardır (172).

Sarrazin ve ark.'ın hızlı viral yanıtı hasta alt grubunda IL-28B CC-tipi ile kalıcı viral yanıt arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. (173).

IL 28-B rs12979860 gen polimorfizminin HCV'ye antiviral yanıt ve HCV'nin spontan temizlenmesiyle yüksek ilişkisi gösterilmiş olmasına ve hatta bu polimorfizmin IL 28-B genine yakın bir yerde bulunmasına karşın mekanizma tam açıklanamamıştır (174).

Literatürde incelenemediği kadarı ile daha önce KKKHA hastalığının IL 28-B rs12979860 gen polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen herhangi bir yayın bulunamamıştır. Bu çalışmada IFN λ-3'ün (IL 28-B) viral enfeksiyonlardaki önemi ve ayrıca rs 12979860 polimorfizminin KKKAV gibi bir RNA virüsü olan HCV'nin klirensi ile yüksek ilişkisi göz önüne alınarak KKKHA hastalığının kliniği ve prognozu ile IL 28-B rs 12979860 genetik polimorfizmi arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmek istenmiştir.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1 Hasta Seçimi

Mart 2012 - Temmuz 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine KKKHA öntanısi ile birbiri ardısına yatan hastalardan kesin KKKHA tanısı almış 107 erişkin hasta çalışmamıza alındı. Kanları Türkiye Halk Sağlığı Referans Viroloji laboratuvarına gönderilen ve RT-PCR yöntemi ile KKKHA virüs RNA'sı pozitif bulunan hastalar kesin KKKHA olarak kabul edilmiştir.

4.1.1 Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Hastalar hem ölenler ve hayatta kalanlar şeklinde 2 gruba ayrıldığı gibi, Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği, Swanepoel ve arkadaşlarının kriterlerine göre kötü prognoz kriterlerini belirttiği çalışmalarındaki gibi

(AST>700, ALT>900 U/L, aktive PTT 60 saniye veya daha uzun, trombosit sayısı 20.000/ml veya daha altında) ciddi pronoza sahip olanlar ve olmayanlar şeklinde de 2 gruba ayrılmıştır (113, 115).

4.2 Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu kan örneği alınmadan önce imzalatıldı. Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu tarafından 24/09/2013 tarihinde 18 sayılı toplantısında görüşülmüş ve 01/11/2013 tarih ve 371 numaralı kararıyla onaylanmıştır.

4.3 Çalışma Yöntemi

Çalışmada KKKA hastalarında ciddi prognozla ilişkili klinik ve labaratuvar özellikleri araştırıldı, ayrıca IL 28-B rs12979860 polimorfizminin fatalite ve ciddi prognoz kriterleriyle ilişkisine bakıldı.

IL 28-Brs12979860 genotipinin belirlenmesi:

Çalışmada, araştırmaya yeni dahil edilen KKKA tanısı konulmuş hastalardan 5 ml'lik EDTA'lı tüplere alınan kanlardan Invitrogen firmasına ait DNA izolasyon kiti kullanılarak her bir bireye ait 200 µl hacimde DNA'lar elde edildi.

0.5 g. agaroz, 50ml 0.5XTEB içerisinde kaynatılarak çözündürüldü, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 2.5µl EtBr (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. 1-2µl DNA, toplam hacim 4µl olacak şekilde 6xyükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 0.5XTEB tamponu içerisinde, 120 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

Çalışma kapsamında IL 28-B geninin *rs12979860* polimorfik bölgesi PCR-RFLP yöntemi kullanılarak incelenmiştir. İlk olarak aşağıda belirtilen uygun primer çiftleri kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir. Her bir PCR işleminde final konsantrasyonları 100 ng DNA, 0.1 µM primer çifti, 1XPCR tamponu, 200 µM her bir dNTP ve 1 U Taq polimeraz (Invitrogen) olacak şekilde karışım hazırlanmış ve aşağıda belirtilen koşullarda reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

SNP Primerler
Reaksiyon Koşulları

L28B *rs12979860* F: 5'- AGGGCCCCTAACCTCTGCACAGTCT -3'
R: 5'- GCTGAGGGACCGCTACGTAAGTCACC -3'

94 °C 2 dk
94 °C 60 sn }
58 °C 40 sn } 35 döngü
72 °C 60 sn
72 °C 7 dk

Her bir PCR ürünü uygun restriksiyon enzimi ile aşağıda belirtilen koşullarda kesimlenmiştir.

10 µl PCR ürünü, 1 µl Fast Digest *BstU I* enzimi (Fermentas) ile 37 °C'de 5 dakika inkübe edilmiştir.

Kesim ürünleri %3'lük Agaroz Jel Elektroforezi ile ayrılarak genotipleme yapılmıştır.

4.4 İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenlerin normalliğini incelemek için Shapiro Wilks normallik testi, histogram ve q-q plot kullanıldı. İki grup arasındaki karşılaştırma, değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına göre iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ya da Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanıldı. Dört gözlü düzenlerde gözlenen veri 25'in altında olduğunda Yates düzeltmeli ki-kare testi, beklenen değer 5'in altında olduğunda Fisher'in Kesin testi diğer durumlarda Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. p değeri 0,05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılım ile yapıldı (SPSS 19).

5. BULGULAR

Kesin KKKA tanısı almış 107 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 49 tanesi (%45,8) kadın, 58 tanesi (%54,2) ise erkek idi. Hastalarımızın yaş ortalaması 48,01 yıl (16-82 yaş arasında) idi. 70 hastanın (%65,4) hikayesinde kene temas öyküsü mevcut idi. Diğer 37 hasta (%34,6) ise kene teması öyküsü belirtmediler. Takip sonucu hastaların 98 tanesi (%91,6) şifa ile taburcu edilirken, 9 tanesi (%8,4) ise ölmüştür(**Tablo 3**).

Çalışmamızda hastalığın seyri sırasındaki trombosit, aPTT, AST ve ALT değerlerine göre ciddi kabul edilen (trombosit <20000/ml, aPTT>60 sn, AST>700 U/L veya ALT>900 U/L) hasta sayısı 51 iken ciddi kliniği olmayan hastaların sayısının ise 56 olduğu görülmüştür. (Tablo 3). IL 28-Brs12979860 bölgesi genetik polimorfizm çalışmasına göre CC genotipi 24 hastada (%22,4), CT genotipi 64 hastada (%59,8), TT ise 19 hastada (%17,8) tespit edilmiştir (tablo 3). Labaratuvarımız 2000 ng/ml'yi aşan ferritin seviyesi olduğunda >2000 ng/ml şeklinde rapor ettiği için ferritin nicel değişken olarak analiz edilmemiş, ≥2000 ng/ml ve <2000 ng/ml şeklinde kategorize edilerek sunulmuştur (tablo 3).

Hastaların şikayetleri incelendiğinde 100 hastada (%93,5) ateş şikayeti, 68 hastada (%63,6) baş ağrısı, 92 hastada halsizlik (%86,0), 60 hastada (%56,1) bulantı, 37 hastada (%34,6) kusma, 33 hastada (%30,8) ishal, 37 hastada (%34,6) karın ağrısı, 16 hastada (%15,0) kanama, 14 hastada (%13,1) döküntü gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. KKKA tanısı alan hastaların bazı demograik ve labaratuvar bulguları

| Değişkenler | Kategoriler | Sayı | Yüzde |
|---------------------------|-------------------------|------|-------|
| Cinsiyet | Kadın | 49 | 45,8 |
| | Erkek | 58 | 54,2 |
| Kene teması | Var | 70 | 65,4 |
| | Yok | 37 | 34,6 |
| Prognoz | Şifa | 98 | 91,6 |
| | Ex | 9 | 8,4 |
| Ferritin seviyesi (ng/ml) | >2000 ng/ml | 51 | 65,4 |
| | <2000 ng/ml | 27 | 34,6 |
| aPTT seviyesi | aPTT>60 | 18 | 16,8 |
| | aPTT<60 | 89 | 83,2 |
| Trombosit sayısı | Trombosit sayısı <20000 | 40 | 37,4 |
| | Trombosit sayısı >20000 | 67 | 62,6 |
| ALT değeri (U/L) | ALT>900 U/L | 6 | 5,6 |
| | ALT<900 U/L | 101 | 94,4 |
| AST değeri (U/L) | AST>700 U/L | 23 | 21,5 |

| | | | |
|--|--------------|----|------|
| | AST <700 U/L | 84 | 78,5 |
| Ciddi hasta sayısı (Ergönül ve Swanepoel'e göre) | Ciddi | 51 | 47,7 |
| | Normal | 56 | 52,3 |
| IL 28-B | CC | 24 | 22,4 |
| | CT | 64 | 59,8 |
| | TT | 19 | 17,8 |

Tablo 4: KKKA tanısı alan hastaların klinik belirti ve bulguları

| Değişkenler | Kategoriler | Sayı | Yüzde |
|--------------|-------------|------|-------|
| Ateş | var | 100 | 93,5 |
| | yok | 7 | 6,5 |
| Baş ağrısı | var | 68 | 63,6 |
| | yok | 39 | 36,4 |
| Halsizlik | var | 92 | 86,0 |
| | yok | 15 | 14,0 |
| Bulantı | var | 60 | 56,1 |
| | yok | 47 | 43,9 |
| Kusma | var | 37 | 34,6 |
| | yok | 70 | 65,4 |
| İshal | var | 33 | 30,8 |
| | yok | 74 | 69,2 |
| Karın ağrısı | var | 37 | 34,6 |
| | yok | 70 | 65,4 |
| Kanama | var | 16 | 15,0 |
| | yok | 91 | 85,0 |
| Döküntü | var | 14 | 13,1 |
| | yok | 93 | 86,9 |

Kene teması olan 70 hastada ortalama $2,54 \pm 1,98$ gün sonra şikayetlerin başladığı gözlenmiştir. Hastaların şikayetlerinin başladıktan sonra hastaneye yatışları arasında geçen süre ise ortalama 3,2 gün (en az 1 gün en fazla 11 gün) idi. En sık görülen yatış zamanı ise 41 hasta (%38,3) ile şikayet başladıktan sonra 1 gün içerisinde gerçekleşmiştir (Tablo 5). Hastanede yatış süresi, ilk başvurudaki beyaz küre(BK) sayısı ile yattığı süreçteki en yüksek ve en düşük BK sayıları, hastaneye ilk başvurudaki trombosit sayısı ile yattığı süreçteki en düşük trombosit sayıları, hastaneye ilk başvurudaki aPTT, PT, İNR değerleri arasında, hastanede yattığı süreçte tespit edilen en yüksek ALT değeri, en yüksek AST değeri, en yüksek LDH değerleri, en yüksek kreatinin kinaz değerleri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5:KKKA tanısı alan hastalara ait nicel değişkenlerin genel dağılımı

| | n | Ortalama | Standart Sapma |
|--|-----|------------|----------------|
| Yaş | 107 | 48,01 | 19,45 |
| Kene teması-ateş arası süre (gün) | 70 | 2,54 | 1,98 |
| Şikayet-yatış arası süre (gün) | 107 | 3,21 | 2,45 |
| Hastanede yatış süresi (gün) | 107 | 6,78 | 3,21 |
| İlk başvuruda BK sayısı | 107 | 3142,24 | 2786,96 |
| En yüksek BK sayısı | 107 | 6476,81 | 3789,16 |
| En düşük BK sayısı | 107 | 1906,01 | 1261,05 |
| İlk başvuru trombosit sayısı (ml'de) | 107 | 77053,73 | 53144,15 |
| En düşük trombosit sayısı | 107 | 45282,62 | 37262,01 |
| İlk başvuru aPTT (saniye) | 105 | 45,73 | 25,70 |
| İlk başvuruPT (saniye) | 106 | 13,88 | 3,58 |
| İlk başvuruİNR | 106 | 1,15 | 0,33 |
| En yüksek ALT değeri (U/L) | 107 | 321,54 U/L | 555,75 |
| En yüksek AST değeri (U/L) | 107 | 855,84 U/L | 1890,74 |
| En yüksek LDH değeri (U/L) | 107 | 1162,53 | 1689,50 |
| En yüksek Kreatinin Kinaz değeri (U/L) | 97 | 953,55 | 1649,43 |

Hastalar şifa bulanlar ve ölenler olarak 2 grup şeklinde karşılaştırıldıklarında ishal ($p<0,001$), karın ağrısı ($p:0,001$), kanama ($p<0,001$), döküntü ($p<0,001$) belirti veya bulgularının ex olanlarda yaşayanlara göre daha sık rastlandığı gözlenmiştir. Ateş varlığı, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma bulguları açısından iyileşen hastalar ile ex olan hastalar karşılaştırıldıklarında ise sonuçlar istatistiki olarak anlamsız bulundu (tablo 6). Hastalar kene temasının olup olmadığı açısından incelendiğinde iyileşen hastalar ile ex olan hastalar arasında istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p:0,716$) (tablo 6). Ex olanların yaş ortalamasının ($54,56\pm9,02$ yıl) iyileşenlerden ($47,41\pm20,06$ yıl) daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($0,065$) (tablo 6).

Hastalar kene teması ile şikayetlerin başlangıcı arasında geçen süre yönünden incelendiğinde iyileşenler ile ex olan hastalar arasında istatistiki olarak anlamsızlık bulundu ($p: 0,949$) (tablo 6).

Hastalar, şikayetin başlaması ile hastaneye yattığı zamana kadar geçen süre açısından incelendiğinde iyileşenler ile ex olan hastalar arasında istatistiki farklılık saptanmadı ($p: 0,722$).

Ferritin seviyesi açısından iyileşenler ile ex olan hastalar karşılaştırıldıklarında ise sonuçlar istatistiki olarak anlamsız bulundu, buna rağmen ex olanların daha büyük bir kısmında ferritin seviyeleri 2000 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır ($p: 0,089$). IL 28-B geni *rs12979860* polimorfik bölgesi genotipleri (CC, CT, TT) açısından incelendiğinde iyileşen hastalar ile ex olanlar arasında bu genotiplerin sıklığı yönünden istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p:0,310$). Buna karşın TT genotipi olanlarda hiç ölüm görülmemiştir (tablo 6).

Tablo 6: Tüm grupta sifa ve ex arasında demografik özellikler, klinik belirti ve bulgular ve IL 28-B genotipi yönünden karşılaştırma

| | | Takip | | | P |
|--------------------------------|-------|---------------------|--------------------|------------|--------|
| | | Şifa | Ex | n | |
| Yaş | | 47,41±20,06 | 54,56±9,02 | 107 | 0,065 |
| Kene teması-şikayet arası süre | | 2,54±2,03 (n=65) | 2,60±1,14 (n=5) | 70 | 0,947 |
| Şikayet-yatış arası süre | | 3,30±2,51 | 2,22±1,39 | 107 | 0,210 |
| Yatış süresi (gün) | | 6,91±3,19 | 5,33±3,24 | 107 | 0,160 |
| Cinsiyet | Erkek | 55 (56) | 3 (33,3) | 58 | 0,296 |
| | Kadın | 43(44) | 6 (66,7) | 49 | |
| Kene teması | Var | 65(66,33) | 5(55,56) | 70(65,42) | 0,716 |
| | Yok | 33(33,67) | 4(44,44) | 37(34,58) | |
| Ateş varlığı | var | 91(92,86) | 9(100) | 100(93,46) | 0,999 |
| | yok | 7(7,14) | 0(0) | 7(6,54) | |
| Baş ağrısı | var | 60(61,22) | 8(88,89) | 68(63,55) | 0,151 |
| | yok | 38(38,78) | 1(11,11) | 39(36,45) | |
| Halsizlik | var | 83(84,69) | 9(100) | 92(85,98) | 0,354 |
| | yok | 15(15,31) | 0(0) | 15(14,02) | |
| Bulantı | var | 52(53,06) | 8(88,89) | 60(56,07) | 0,074 |
| | yok | 46(46,94) | 1(11,11) | 47(43,93) | |
| Kusma | var | 31(31,63) | 6(66,67) | 37(34,58) | 0,061 |
| | yok | 67(68,37) | 3(33,33) | 70(65,42) | |
| İshal | var | 25(25,51) | 8(88,89) | 33(30,84) | <0,001 |
| | yok | 73(74,49) | 1(11,11) | 74(69,16) | |
| Karın ağrısı | var | 29(29,59) | 8(88,89) | 37(34,58) | 0,001 |
| | yok | 69(70,41) | 1(11,11) | 70(65,42) | |

Tablo 6'nın devamı

| | | | | | |
|-----------------|-----|-----------|----------|-----------|--------|
| Kanama | var | 10(10,2) | 6(66,67) | 16(14,95) | <0,001 |
| | yok | 88(89,8) | 3(33,33) | 91(85,05) | |
| Döküntü | var | 8(8,16) | 6(66,67) | 14(13,08) | <0,001 |
| | yok | 90(91,84) | 3(33,33) | 93(86,92) | |
| IL 28-B genotip | CC | 21(21,43) | 3(33,33) | 24(22,43) | 0,310 |
| | CT | 58(59,18) | 6(66,67) | 64(59,81) | |
| | TT | 19(19,39) | 0(0) | 19(17,76) | |

İyileşen ve ex olan hastalar labaratuvar bulguları yönünden karşılaştırıldığında, ex olan hastaların hastanede yatışları esnasında tespit edilen en yüksek BK değerinin, iyileşen hastalardan istatistiki olarak anlamlı yüksek ($p:0,040$), hastaneye ilk başvuruda trombosit sayısı ex olanlarda önemli düzeyde düşük ($p<0,001$), hastanede yattığı süreçte tespit edilen en düşük trombosit sayısının ex hastalarda iyileşenlere göre daha düşük ($p<0,001$), hastaneye ilk başvurudaki aPTT ($p:0,007$), PT ($p:0,023$), İNR ($p:0,004$) değerlerinin ex olanlarda istatistiki olarak anlamlı yüksek, hastanede yattığı süreçte tespit edilen en yüksek ALT, AST, LDH ve CK değerlerinin ex olan hastalarda istatistiki olarak ($p<0,001$) anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (tablo 7).

Tablo 7: Tüm hastalarda şifa ve ex olanlar arasında laboratuvar değişkenleri yönünden karşılaştırma

| | Şifa | | Ex | | p |
|---------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|---|------------------|
| | Toplam sayı | Ortalama veya n(%) | Toplam sayı | Ortalama veya n(%) | |
| İlk başvuruda BK sayısı | 98 | 2841,5±2177,76 | 9 | 6417±5677,86 | 0,096 |
| En yüksek BK sayısı | 98 | 6109,39±3423,73 | 9 | 10477,67±5333,84 | 0,040 |
| En düşük BK sayısı | 98 | 1879,53±1227,58 | 9 | 2194,33±1642,23 | 0,476 |
| İlk başvuru trombosit sayısı | 98 | 81143,36±53352,81 | 9 | 32522,22±21727,62 | <0,001 |
| En düşük trombosit sayısı | 98 | 48189,18±37594,11 | 9 | 13633,33±5497,27 | <0,001 |
| İlk aPTT | 97 | 42,07±21,06 | 8 | 90,09±35,99 | 0,007 |
| PT | 97 | 13,64±3,53 | 9 | 16,47±3,27 | 0,023 |
| İNR | 97 | 1,12±0,32 | 9 | 1,45±0,35 | 0,004 |
| En yüksek ALT (U/L) | 98 | 206,42±186,24 175(83-254) | 9 | 1575,11±1319,71 1116(635-2192) | <0,001 |
| En yüksek AST değeri (U/L) | 98 | 470,32±744,86 261(124-515) | 9 | 5053,78±4358,19 2595(1950-7087) | <0,001 |
| En yüksek LDH değeri (U/L) | 98 | 794,59±808,78 550,5(401-889) | 9 | 5169±3189,5 4080(3388-4941) | <0,001 |
| En yüksek Kreatinin Kinaz (U/L) | 89 | 657,75±1018,46 306(143-638) | 8 | 4244,25±3283,8 4045,5(1119,5-6704,5) | <0,001 |
| Ferritin>2000 ng/ml | 71 | 44(61,97) | 7 | 7(100) | 0,089 |

Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği, Swanepoel ve arkadaşlarının ciddiyet kriterlerine göre hastalar ciddi seyirli ve daha hafif seyirli hastalar şeklinde gruplara ayrıldığında yaş ortalaması yönünden istatistiki anlam saptanmamıştır (**p:0,611**). Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği, Swanepoel ve arkadaşlarının ciddiyet kriterlerine göre ciddi hastalarda baş ağrısı

(p:0,041), kusma (p: 0,017), karın ağrısı (p: 0,017), ishal (p: 0,005), kanama (p<0,001) semptomlarının hafif seyirli hastalara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 8).

Ciddi seyirli hastaların daha büyük bir kısmında ferritinin 2000 ng/ml'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir (p<0,001) (tablo 8).

Tablo 8:Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği,Swanepoel ve arkadaşlarının kriterlerine göre göre ciddi ve normal kabul edilen hastaların nitel değişkenler yönünden karşılaştırması

| | | | | | | p |
|--------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| | | Ciddi | | Normal | | |
| | | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Cinsiyet | Kadın | 28 | 54,9 | 21 | 37,5 | 0,107 |
| | Erkek | 23 | 45,1 | 35 | 62,5 | |
| Kene teması | Var | 34 | 66,7 | 36 | 64,3 | 0,956 |
| | Yok | 17 | 33,3 | 20 | 35,7 | |
| Ateş varlığı | var | 50 | 98 | 50 | 89,3 | 0,116 |
| | yok | 1 | 2 | 6 | 10,7 | |
| Baş ağrısı | var | 38 | 74,5 | 30 | 53,6 | 0,041 |
| | yok | 13 | 25,5 | 26 | 46,4 | |
| Halsizlik | var | 46 | 90,2 | 46 | 82,1 | 0,358 |
| | yok | 5 | 9,8 | 10 | 17,9 | |
| Bulantı | var | 33 | 64,7 | 27 | 48,2 | 0,128 |
| | yok | 18 | 35,3 | 29 | 51,8 | |
| Kusma | var | 24 | 47,1 | 13 | 23,2 | 0,017 |
| | yok | 27 | 52,9 | 43 | 76,8 | |

Tablo 8'in devamı

| | | | | | | |
|----------------------------|-------------|----|------|----|------|------------------|
| İshal | var | 23 | 45,1 | 10 | 17,9 | 0,005 |
| | yok | 28 | 54,9 | 46 | 82,1 | |
| Karın ağrısı | var | 24 | 47,1 | 13 | 23,2 | 0,017 |
| | yok | 27 | 52,9 | 43 | 76,8 | |
| Kanama | var | 15 | 29,4 | 1 | 1,8 | <0,001 |
| | yok | 36 | 70,6 | 55 | 98,2 | |
| Döküntü | var | 9 | 17,6 | 5 | 8,9 | 0,294 |
| | yok | 42 | 82,4 | 51 | 91,1 | |
| Ferritin değeri (ng/ml) | >2000 ng/ml | 31 | 86,1 | 20 | 47,6 | <0,001 |
| | <2000 ng/ml | 5 | 13,9 | 22 | 52,4 | |

Hastanede yatış süresi açısından ciddi hastaların daha uzun süre yattığı ($p:0,003$), hastanede yattığı süreçte tespit edilen en yüksek BK sayısının ciddi hastalarda daha yüksek olduğu ($p<0,001$), istatistiki olarak değerlendirildi (tablo 9).

Tablo 9: Tüm hastalarda ciddi değişkeninin nicel değişkenler yönünden karşılaştırması

| | ciddi | normal | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | Ort±SS | Ort±SS | |
| Yaş | 47±18,23 | 48,93±20,63 | 0,611 |
| Yatış süresi (gün) | 7,76±3,89 | 5,88±2,1 | 0,003 |
| İlk başvuru BK sayısı | 3438,43±3266,96 | 2872,5±2260,81 | 0,305 |
| En yüksek BK sayısı | 7833,71±4143,31 | 5241,07±2966,94 | <0,001 |
| En düşük BK sayısı | 1828,63±1335,47 | 1976,48±1197,03 | 0,547 |

IL 28-B gen polimorfizmi açısından hastalar CC, CT ve TT taşıyanlar şeklinde gruplara ayrıldığında, hastaların yaşı, kene ısırmasından şikayete kadar geçen süre, şikayet başlangıcından yatışa kadar geçen süre, hastanede yatış süresi, BK sayısı, trombosit sayısı, aPTT, PT, INR değerleri, AST, ALT, LDH, kreatinin kinaz enzim aktiviteleri açısından genotipler arasında istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmedi (tablo 10).

Ciddi seyirli olma, değerik klinik belirti ve bulguların varlığı ve kene temasının olup olmaması yönünden genotipler arasında fark saptanmadı (tablo 11).

Genotipler ferritin düzeyi yönünden karşlaştığında genotipler arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiş ve bunun CT genotipindeki hastaların daha büyük bir kısmında Ferritin düzeyinin 2000 ng/ml'in üzerinde olmasından kaynaklandığı saptanmıştır ($p=0,049$) (tablo 11).

Tablo 10: Tüm hastalarda IL 28-B değişkeninin nicel değişkenler yönünden karşılaştırması

| | IL 28-B | | | p |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | CC n=24 | CT n=64 | TT n=19 | |
| | Ort±SS | Ort±SS | Ort±SS | |
| Yaş | 49±19,53 | 46,33±19,76 | 52,42±18,49 | 0,472 |
| Kene ısırması-belirti arası süre* | 2,25±1,24 | 2,55±2,35 | 2,92±1,24 | 0,638 |
| Şikayet-yatış arası süre | 3,12±2,77 | 3,13±2,17 | 3,58±2,97 | 0,768 |
| Hastanede yatış süresi (gün) | 5,42±2,39 | 7,09±2,99 | 7,42±4,34 | 0,057 |
| İlk başvuru BK sayısı 1 | 3171,38±2965,21 | 3157,92±3002,79 | 3052,63±1713,5 | 0,988 |
| En yüksek BK sayısı 2 | 6719,54±4619,6 | 6563,44±3664,21 | 5878,42±3131,51 | 0,742 |
| En düşük BK sayısı 9 | 1993,71±1350,29 | 1903,61±1374,69 | 1803,32±632,02 | 0,888 |
| En düşük trombosit sayısı | 48764,17±39809,52 | 42467,19±36653,51 | 50368,42±37116,37 | 0,633 |
| İlk başvuru aPTT | 39,34±15,55 | 48,68±26,22 | 43,41±32,96 | 0,302 |
| İlk başvuruPT | 13,49±3,11 | 14,08±4,07 | 13,67±2,14 | 0,763 |
| İlk başvuruİNR | 1,14±0,28 | 1,17±0,38 | 1,1±0,22 | 0,701 |
| En yüksek ALT değeri (U/L) | 225,38±260,45 | 401,78±687,06 | 172,76±146,29 | 0,182 |
| En yüksek AST değeri (U/L) | 506,71±694,13 | 1122,8±2363,44 | 397,65±498,52 | 0,202 |
| En yüksek LDH değeri (U/L) | 980±1145,84 | 1352,7±2026,03 | 752,53±643,68 | 0,334 |
| En yüksek Kreatinin Kinaz değeri(U/L) | 696,9±1322,5 | 1085,29±1838,43 | 813,35±1309,31 | 0,609 |

Kene ısırması-belirti arası süre ile ilgili veriler CC genotipindeki 16, CT genotipindeki 42 ve TT genotipindeki 12 hastanın verileridir.

Tablo 11: hastalar IL 28-B genotiplerine göre gruplandırıldığında nitel değişkenler yönünden karşılaştırması

| | | IL 28-B | | | p |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | | CC | CT | TT | |
| | | Sayı(Yüzde) | Sayı(Yüzde) | Sayı(Yüzde) | |
| Kene teması | var | 16(66,7) | 42(65,6) | 12(63,2) | 0,970 |
| | yok | 8(33,3) | 22(34,4) | 7(36,8) | |
| Ateş varlığı | var | 21(87,5) | 62(96,9) | 17(89,5) | 0,211 |
| | yok | 3(12,5) | 2(3,1) | 2(10,5) | |
| Baş ağrısı | var | 11(45,8) | 42(65,6) | 15(78,9) | 0,070 |
| | yok | 13(54,2) | 22(34,4) | 4(21,1) | |
| Halsizlik | var | 19(79,2) | 55(85,9) | 18(94,7) | 0,344 |
| | yok | 5(20,8) | 9(14,1) | 1(5,3) | |
| Bulantı | var | 11(45,8) | 38(59,4) | 11(57,9) | 0,514 |
| | yok | 13(54,2) | 26(40,6) | 8(42,1) | |
| Kusma | var | 6(25) | 22(34,4) | 9(47,4) | 0,309 |
| | yok | 18(75) | 42(65,6) | 10(52,6) | |
| İshal | var | 6(25) | 23(35,9) | 4(21,1) | 0,365 |
| | yok | 18(75) | 41(64,1) | 15(78,9) | |
| Karın ağrısı | var | 4(16,7) | 25(39,1) | 8(42,1) | 0,108 |
| | yok | 20(83,3) | 39(60,9) | 11(57,9) | |
| Kanama | var | 2(8,3) | 12(18,8) | 2(10,5) | 0,397 |
| | yok | 22(91,7) | 52(81,3) | 17(89,5) | |
| Döküntü | var | 2(8,3) | 9(14,1) | 3(15,8) | 0,722 |
| | Yok | 22(91,7) | 55(85,9) | 16(84,2) | |
| Yüksek ferritin | >2000 ng/ml | 7(50) | 37(75,5) | 7(46,7) | 0,049 |
| | <2000 ng/ml | 7(50) | 12(24,5) | 8(53,3) | |
| Ciddi hasta sayısı | Ciddi | 10(41,7) | 32(50) | 9(47,4) | 0,784 |
| | Normal | 14(58,3) | 32(50) | 10(52,6) | |

6. TARTIŞMA

19. Kromozomda yerleşen IL 28-B geni yakınlarında bulunan rs12979860 SNP'si kronik hepatit C virüsü genotip 1 hastalarında tedavi yanıtını tahmin etmede önemli bulunmuştur **(175, 176)**.

Hepatit C virüsü ile temas ve enfeksiyon üç farklı fenotip sergiler: spontan viral klirens (SVC), kronik hepatit C (CHC) ve antiviral tedaviyi takiben sürekli virolojik yanıt (SVR). IL 28-B polimorfizmi SVC ve SVR'yi öngörür **(177)**.

Kurbanov ve arkadaşlarının çalışmasında IL 28-B'deki genetik polimorfizmin genotip 4 HCV hastalarının spontan klirensinde rol oynadığı rapor edilmiştir **(178)**.HCV genotip 2 ve 3 ile ilgili olarak rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleriyle hastalık seyri ilişki göstermiştir. Ancak bu ilişki HCV genotip 1 ve 4 den üç kat daha düşük olarak bulunmuştur **(179)**. HCV Genotip 2 ile ilgili olarak, Asya nüfusunda IL 28-B rs8099917 polimorfizminin tek başına hastalıkta kalıcı viral yanıtta sorumlu olduğu bulunmuştur **(180)**.HCV genotip 2-3 hastalarındaki polimorfizmle genel düşük ilişki, yüksek oranda SVR gözlenen IFN sensitiv genotiplerle ilişkili olabilir **(181)**.

HCV ile vertikal-infekte çocuklarda spontan klirens, IL 28-B tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur**(182)**.Shaker'in çalışmasında IL-28B tek nükleotid polimorfizmi HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda IFN / RBV tedavisine yanıtın iyi göstergelerindedir **(183)**.

HCV'li hastalarda karaciğerde görülen fibrozis açısından, IL 28-B gen polimorfizmi ile fibrozis progresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. IL 28-B majör alleli homozigot olan hastalarda fibrozisinin daha ciddi seyrettiği gözlenmiştir **(184)**. IFN-gama ve IL 28-B tek nükleotid polimorfizm kombinasyonu, spontan klirens gidebilecek ve erken antiviral tedavi gerekebilecek akut HCV 'li hastaları belirleyebilir **(185)**.

İnsan primer ve kültürlenmiş hepatositleri tip III IFN'lara (IFN- λ) yanıt vermektedir ve IFN- λ 'lar bu hücrelerde HCV ve HBV'ye karşı antiviral

aktiviteler sergilemektedir. İnsanlarda HCV'ye karşı antiviral immünyetede IFN- λ 'ların önemi açısından, IFN- λ 3 geni yakınında çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) kıymetlidir. Bu SNP'lerin IFN- λ ekspresyon düzeylerini etkilediği düşünülmektedir. SNPlerin bir kısmı özellikle HCV'nin spontan viral klirensi ve tedaviye cevap ile ilişkili bulunmuştur. HCV klirensiyle ilişkili bu SNPler rs12987960 ve rs8099917 polimorfizmleridir **(158, 177)**.

IFN- λ 'lar, virüsle enfekte hücrelerin, antiviral korumaya aracılık eden dsRNA aktivasyonlu serin/treonin protein kinaz, 2',5'-OAS ve MxA (MX1 olarak da bilinir) proteinleri gibi çok sayıda antiviral proteinin ekspresyonunu indüklemeye kapasitesine sahiptir **(171)**.

Çok sayıda raporda IFN- λ 'ların viral replikasyonu inhibe ederek HBV ve HCV'ye karşı antiviral aktivite sergilediği gösterilmiştir. HBV'nin insan hepatom hücre dizisindeki replikasyonu yüksek konsantrasyonlu IFN- λ tedavisi sonrasında yaklaşık %30 oranında azalmıştır. IFN- λ 'nın replasmanı veya üretiminin çoğaltılması astım alevlenmesinin tedavisinde veya önlenmesinde yeni bir yaklaşım olabilir **(171)**.

Escherichia coli'de üç insan IFN- λ alt tipinin tamamı üretilmiş ve antiviral aktiviteleri test edilmiştir. İn vitro antiviral miktar tayininde IFN- λ 3'ün en potent IFN- λ alt tipi olduğu gözlenmiştir **(186)**.

IL-28A (IFN- λ 2) ve IL-29'un (IFN- λ 1) makrofajlarda HIV-1 enfeksiyonunu inhibe ettiği kabul edilmektedir **(187)**.

IL 28B gen polimorfizmi HCV dışında özellikle HBV ve HIV virüs enfeksiyonlarında çalışılmıştır. Martin ve ark'nın çalışmasında IL-28B rs12979860 polimorfizminin hepatit B virüsü ya da HIV enfeksiyonuna ilişkin sonucu etkilemediği ortaya konulmuştur **(188)**. Araştırmacılar sonuçta IL 28-B yollarının muhtemelen HBV ve HIV enfeksiyonuna göre HCV'de daha güçlü cevap oluşturduğunu böylelikle tek nükleotid polimorfizminin HCV enfeksiyonunda daha efektif olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca IL 28-B ve IFN- α yollarının sinerjistik etki gösterebileceğini ve sinerjinin HCV enfeksiyonuna yanıtta HBV ve HIV enfeksiyonuna olan yanıtta daha güçlü olabileceğinin

akla daha yatkın olabileceğini bildirmişlerdir. Martin ve arkadaşları IL 28-B polimorfizminin HCV'nin iyileşmesindeki en güçlü genetik ilişki olduğunu fakat bu polimorfizmin HBV ve HIV enfeksiyonlarında etkisiz olduğunu bildirmişlerdir **(188)**. Bir başka çalışmada yine IL 28-B gen bölgesindeki polimorfizmlerin hepatit B enfeksiyonunun sonucunu (iyileşme veya kronikleşme) etkilemediği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonu ve düşük viral yükü olanlarda, yüksek viral yükü olanlara göre rs12979860 polimorfizmi bölgesinde C alleli sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında düşük viral yükü olanlarda IL 28-B ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir **(189)**. KKA hastalığında, IL 28-B yolları HCV'deki kadar güçlü bir cevapla ilişkili olmayabilir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada IL 28-B rs12979860 gen polimorfizminin kronik hepatit B enfeksiyonundatedaviye cevap ve hastalığın ciddiyeti ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir. **(190)**. HBV enfeksiyonu ile sitokin gen polimorfizmleri ilişkisini ele alan bir derlemede, kronik HBV enfeksiyonunda IL 28-B polimorfizmininIFN tedavisine cevapta güvenilir bir prediktör olduğubelirtilmekle birlikte enfeksiyonun kronikleşmesinde bu polimorfizmin etkinliğinin olmadığına ilişkin veriler de olduğu bildirilmektedir **(191)**.

Çalışmamızda IL 28-Brs12979860 bölgesi genetik polimorfizm çalışmasına göre CC genotipinde 24 hasta (%22,4), CT genotipinde 64 hasta (%59,8), TT genotipinde ise 19 hasta (%17,8) tespit edilmiştir (tablo 3). Kandemir ve arkadaşlarının HBV ile enfekte toplam 74 hasta ile yaptığı çalışmasında IL 28-Brs12979860 bölgesi genetik polimorfizm açısından değerlendirilmiş ve hastaların 32'sinde (%43.2) CC alleli, 33'ünde (%44.6) CT alleli, 9'unda TT alleli (%12.2) saptanmıştır **(190)**. Karataylı ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %39.3'ünde CC aleli, %55.6'sında CT alleli, 5.1%'inde TT alleleline rastlanılmıştır **(192)**.

Kandemir ve arkadaşlarının HCV ile enfekte toplam 95 hasta ile yaptığı çalışmasında IL 28-Brs12979860 bölgesi genetik polimorfizm açısından değerlendirilmiş ve hastaların %31'inde CC alleli, %51'inde CT

alleli, %18'inde TT alleli saptanmıştır **(193)**. Baran ve arkadaşlarının HCV ile enfekte 164 hastada yaptıkları çalışmalarında isehastaların %33'ünde CC alleli, %50'sinde CT alleli, %17'sinde TT alleli saptanmıştır **(194)**. Şimşek ve arkadaşlarının HCV ile enfekte 130 hastada yaptıkları çalışmalarında, hastaların %31'inde CC alleli, %54'ünde CT alleli, %15'inde TT alleli saptanmıştır **(195)**.

Vesiküler stomatit virüse karşı IFN- λ 3'ün antiviral etkisi gözlenmemiştir **(171)**. IFN- λ 'ların mukozal/epitelyal dokulardaki antiviral yanıtların önemli araçları oldukları ve GI epitelyumunun korunmasında kritik önem taşıdıkları bilinmektedir **(158)**.

Andersson ve arkadaşları çalışmalarında KKKAV'nün endotel hücrelerinin içine girip üreyebildiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada IFN- α 'nın insan endotel ve hepatoma hücrelerinde KKKAV'nün çoğalmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu antiviral etkinin oluşumuna başlıca interferonun indüklediği MxA GTPaz'ın aracılık ettiği bu çalışmada gösterilmiştir **(196)**.

Çalışmamızda KKKA virüsü ve HCV'nin her ikisinin RNA virüsü olması, her ikisinin de hepatositleri etkilemesinden dolayı ve ayrıca interferon lambdanın viral enfeksiyonlarla ilişkili önemli bir sitokin olmasından dolayı interferon lambdanın ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülen bir SNP olan IL 28-B *rs12979860* gen polimorfizmi KKKA'li hastalarda araştırıldı. Çalışma sonucunda bu polimorfizmin hastalığın mortalitesi veya klinik seyrinde bir etkisi olmadığı görüldü. Yaptığımız literatür taramasına göre çalışmamız KKKA'da IL28B gen polimorfizmini araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda ex olan hastaların ve şifa bulanların labaratuvar değerleri karşılaştırıldığında ex olanlarda trombosit sayısının daha düşük AST, ALT, CK, LDH enzim aktivite düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek BK sayısı da fatalite ile ilişkili bulunmuştur.

Ergönül ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde ex olan hastalar ile şifa ile taburcu olan hastalar arasında AST, ALT, PLT, PT, aPTT değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi

(115). Özkurt ve arkadaşları ile Hatipoğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde ex olan hastalarda trombosit sayısı daha düşük, ALT, AST, LDH, CK enzim aktiviteleri ve aPTT değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(197).

Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ex oranı %15,9 idi. Bizim çalışmamızda ex oranı %8.4 idi. Yaş, cinsiyet, semptomların ortaya çıkışından hastaneye yatışa dek geçen günler açısından ex olanlar ile şifa bulanlar arasında istatistiki fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu parametreler açısından istatistiki fark gözlenmedi. Ancak istatistiki olarak önemli çıkmasa da ex olanların yaşlarının daha ileri olduğu görüldü (p:0,065) (tablo 6). Çevik ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde ex olan hastalardaki trombosit sayısı şifa bulanlara göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada PT, aPTT, AST, ALT, LDH, CK değerleri de bizim çalışmamızda olduğu gibi ex olan vakalarda istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek çıkmıştır **(112)**. Duygu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tüm KKA tanısı alan hastalarda yaş ortalamasının 47.11 yıl olduğu ve ex olan hastaların yaşlarının daha ileri olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların yaş ortalaması Duygu ve ark'nın vaka serisindeki hastaların yaş ortalamasına çok yakındı (48,01 yıl) ve istatistiki olarak önemli olmasa da ex olan hastaların yaş ortalaması diğerlerinden daha yüksekti. Ayrıca Duygu ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada kene öyküsü olan hastaların oranı %84.2 idi. Bizim çalışmamızda bu oran %65,4 idi. Baş ağrısı Duygu'nun çalışmasında %37.3, bizim çalışmamızda ise %63,6 olarak bulundu.. İshal kliniğimizde yapılan çalışmada %30,8 idi. Duygu ve ark çalışmasında bu oran 56.5 idi. Karın ağrısı Duygu ve arkadaşlarının çalışmasında %6.3, bizim çalışmamızda 34,6 bulundu **(127)**. Duygu ve arkadaşlarının çalışmasında ex oranı %5 gözlenmiştir. Özellikle mortalite ve karın ağrısının bizim çalışmamızda yüksek çıkmasının nedeni, Duygu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın ikinci basamak hastanede takip edilen hastalarla, bizim çalışmamızın ise üçüncü basamak, KKA hastalığında bölge hastanesi olan bir merkezde yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Duygu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %95.5'inde

ateş gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ateş görülme oranı ise %93,5 idi **(127)**.

Literatürde KKKA için %80'lere varan fatalite oranları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki fatalite oranı %8.4 olarak bulunmuştur. Türkiye ortalamasından (%5) yüksektir **(198)**. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen fatalite oranı birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerinde tedavi edilen tüm KKKA olgularını kapsar. Gaziosmanpaşa Üniversitesi enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji A.D KKKA hastalığında bölge hastanesi ve üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olduğu için daha komplike ve şiddetli olgular çevre hastanelerden merkezimize sevk edilmektedir; bu yüzden, çalışmamızda saptanan yüksek fatalite oranı muhtemelen daha ciddi olguların kabul edilmesine bağlıdır. Diğer yandan, bizim hastalarımızda gözlenen fatalite oranlarının bazı serilerde bildirilen ölüm oranlarına kıyasla daha düşük olması, kurumumuzda kan ürünlerine kolay erişim imkânının bulunmasına ve yoğun bakım gibi destekleyici tedavi imkanlarına sahip olunmasına bağlı olabilir.

İyileşen hastalar ile ex olan hastalar kene temasının olup olmaması yönünden karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamsızlık bulundu (iyileşenlerde ve ex olanlarda kene teması oranları sırasıyla %66,33 ve %55,56) (p:0,716) (tablo 6). Dolayısıyla kene teması ya da kene teması dışı yollarla virüs bulaştığında öldürücülük açısından fark olmayabilir. Sonucun bu şekilde çıkmasına yol açabilecek bir diğer durum ise hastaların bir kısmının kene temasını fark etmemeleri olabilir. Dolayısıyla aslında vakaların çok büyük bir kısmının kene ısırmasına bağlı hastalanmaları, vakalarımız içinde nozomiyal vaka olmaması nedeniyle bu çalışmaya göre insandan insana geçiş sonrası virülans ile ilgili bir şey söylemek mümkün değildir. Hatipoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da ex olan hasta grubu ile iyileşen hasta grupları arasında kene teması ve kene teması sonrası hastaneye başvuru süresi açısından fark olmadığı belirtilmiştir **(197)**.

Çalışmamızda kanama (%66,67) ($p<0,001$), karın ağrısı (%88,89) ($p:0,001$) ve döküntü (%66,67) ($p<0,001$) ex olanlarda iyileşenlere göre daha sık rastlanmıştır (**tablo 4**).

Bakır ve arkadaşlarının çalışmasında bilinç bozukluğu, Çevik ve ark'nın çalışmasında kanama, somnolans, Hatipoğlu ve ark'nın çalışmasında ishal, somnolans, hemoraji, Özkurt ve ark'nın çalışmasında ise baş ağrısı, konfüzyon, kanama, döküntü, hepatomegali, splenomegali, ense sertliği ve akciğer tutulumu fatalite ile ilişkili bulunmuştur (**112, 120, 199, 200**).

İshal, çalışmamızda fatal olgularda daha sık görüldüğü tesbit edilmesine karşın literatürde bu bulgu ile ilgili farklı bildirimler vardır. Duygu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %6.5'inde ishal görüldüğü belirtilmiş ancak bu durumun mortalite prediktörü ile ilişkisi belirtilmemiştir (**127**). İshalin mortalite ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilememiştir (**115, 127**). Ergönül ve arkadaşları, Çevik ve arkadaşlarının, Özkurt ve arkadaşlarının çalışmalarında ex olan ve olmayan hasta gruplarının her ikisinde de ishal gözlenmiş ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (**112, 115, 197**). Buna karşın Hatipoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızla uyumlu şekilde ishal fatalitede klinik belirleyici olarak kabul edilmiştir (**120**). İshal ve karın ağrısının bizim çalışmamızda daha fazla görülmesinin sebebi gastrointestinal sistem kanamasına yatkınlık ve intrapeitoneal sıvı birikimine bağlı olabilir.

Çalışmamızda şifa bulanlar ile ex olan hastalar IL 28-B polimorfizmi açısından incelendiğinde istatistiki olarak anlam bulunamamıştır (Tablo 6).

Maltezou ve Papa'nın çalışmasında hastalığın seyrini ve sonuçlarını etkileyen önemli faktörler olan viral yük ve spesifik sitokin düzeyleri ile birlikte spesifik laboratuvar bulgularının (APTT, düşük fibrinojen) şiddetli hastalık açısından prognostik faktörler olarak işlev görebileceğine değinilmiştir (**146**). Çevik ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek viral yük fatalite ile ilişkili bulunmuştur (**112**).

Çalışmamızda hastanede yattığı süreçte tespit edilen en yüksek BK sayısının ex olan hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiş (tablo 9), ek olarak Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği, Swanepoel ve arkadaşlarının kriterlerine göre ciddi kabul edilen hastalarda da diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Hatipoğlu ve arkadaşları ile Swanepoel ve arkadaşlarının çalışmasında da ex olan hastalarda lökositozun istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu belirtilmiş ve hastaların ciddiyetini tahmin etmek için oluşturdukları skalalarında BK yükseliği bir kriter olarak kullanılmıştır (113, 197). Fakat Ergönül ve arkadaşlarının çalışmasında lökositoz ölen dört hastanın sadece birinde saptanmıştır, yani bir mortalite pediktörü olarak değerlendirilmemiştir (115).

Bakır ve arkadaşları ise KKKA hastalarında ciddiyeti tahmin etmek için kendileri tarafından geliştirilen yeni sistemlerinde lökositozu bir prediktör olarak kullanmışlardır. Bu skora göre yüksek puan alan hastaların özellikle 3. basamağa sevk edilmesini uygun görmüşlerdir (199).

BK'nin gerçekte hastalığa bağlı mı yoksa yatış esnasındaki komplikasyonlara mı bağlı yükseldiği kesin değildir. Ciddi seyirli veya ex olan hastalar, ilerleyici KKKA hastalığının DİK, çoklu organ yetmezliği, fulminan hepatit gibi komplikasyonları ve uzun süre hastanede yatmaya bağlı nozokomiyal enfeksiyon gibi kompliasyonlara maruz kalabilmekte ve BK bu yüzden yüksek çıkabilmektedir (tablo 6, tablo 9). BK'nin gerçekte hangi nedene bağlı yükseldiğini belirlemek için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, Ergönül ve arkadaşlarının revize ettiği, Swanepoel ve arkadaşlarının kriterlerinde bildirdikleri ciddiyet kriterlerine göre hastalar gruplandırıldığında, ciddi seyirli hastalarda baş ağrısı ($p: 0,041$), kusma ($p: 0,017$), ishal ($p: 0,005$) karın ağrısı ($p: 0,017$), kanamanın ($p < 0,001$) daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ciddi seyirli hastaların daha büyük bir kısmında ferritin 2000 ng/ml'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir ($p < 0,01$) Barut ve arkadaşlarının yaptığı serum ferritin seviyelerinin ciddiyet kriteri olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini irdeledikleri çalışmalarında, ferritin

seviyesinin 1862 ng/ml'nin üzerinde olmasının ciddi ve hafif vakaların ayırt edilmesinde önemli bir sınır olduğunu belirtmişlerdir (201).

Hastanede yatış süresi açısından ciddi hastaların daha uzun süre yattığı ($p:0,003$), ($p<0,001$) gözlemlendi (tablo 9).

Ciddi seyirli ve daha hafif seyirli olan hastalar karşılaştırıldığında, ex olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü ortaya konan ishal, karın ağrısı, kanama, döküntü belirtilerine ek olarak baş ağrısı ve kusmanın da ciddi prognozlu hastalarda diğerlerine göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 6, Tablo 8).

IL 28-B rs12979860 genotipleri ile hastaların yaşı, kene teması olup olmaması, kene temasından şikayetin başlamasına kadar geçen süre, şikayetlerin başlamasından hastaneye yatışa kadar geçen süre, hastanede yatış süresi, ateş varlığı, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, kanama, döküntü gibi belirtilerin sıklığı arasında bir ilişki saptanamamıştır (tablo 11). Buna karşın CT genotipi taşıyanlarda yüksek ferritin düzeyine (>2000 ng/ml) daha sık rastlanmıştır ($p=0,049$, tablo 11). Bu bulguyu açıklamak çok zordur. Bunun için öncelikle ferritin ve IL 28-B arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanında bu sonuç rastgele bir sonuç olabilir, çünkü tüm hastaların ferritin sonuçları yoktu ve ayrıca çok yüksek ferritin konsantrasyonu olan (2000 ng/ml üzeri) hastalarda gerçek değerler serumlar dilüe edilerek çalışılmadığı için tam olarak belirlenememişti.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen veriler, her ne kadar TT genotipi fatal seyir gösteren hastalarda gözlenmese de, IL 28-B geni rs12979860 polimorfizminin Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarında hastalığın seyri sırasındaki klinik ve laboratuvar parametrelerini ve fataliteyi etkilemediğini göstermektedir. Çalışmamız KKKA hastalığının IL 28-B rs12979860 gen polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk yayındır. Sonuçlarımızın, özellikle mortalite gösteren hasta sayısı bakımından, daha fazla örneklem ile yapılacak çalışmalarla desteklenmesi, IL 28-

Bgeni *rs12979860* polimorfizminin KKKA hastalığı sürecindeki etkilerinin daha iyi anlayabilmemiz bakımından önemlidir.

Ayrıca çalışmamızda lökositoz ($p:0,040$), karın ağrısı ($p:0,001$) ve ishalin ($p<0,001$) fatal vakalarda daha sık olduğu olduğu gözlemlendi (tablo 6, tablo 7). Bu üç bulgunun ciddiyet kriterleri arasında tartışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Anonymous: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever, MMWR 1988;37(S-3):1-16
2. Jahrling PB, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG. Filoviruses and Arenaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenenbaum RC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003: 1570.
3. Özkuyumcu C. Viral zoonozlar. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, ed. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji'da, Ankara: Güneş Kitabevi 2004:293
4. BAKIR M, Kırım-Kongo hemorajik ateşi, ANKEM Derg 2004; 18 (Ek 2): 90-93.
5. Ergönül Ö, Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis, 2006,6.203–214
6. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res 2004; 64:145–160
7. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H: Crimean-Congo hemorrhagic fever, "Monath TP (ed): The Arboviruses, Epidemiology and Ecology" kitabında 1988,s.177-222, CRC Press, Boca Raton, FL
8. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. J Med Entomol. 1979 May 22;15(4):307-417
9. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS yönetimi. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. Antalya 2007. S.509-520
10. Chumakov MP, Butenko AM, Chalunova NV et al. New data on the virus causing Crimeanhaemorrhagic fever. Vop Virusol 1968; 13: 377
11. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fevers of man. Bull Wld Hlth Org 1978; 56: 819-32

12. Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi* 2004;17 (3):151-155
13. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Human isolations-clinical notes. *East Afr Med J* 1967; 44: 87
14. Flick R, Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Curr Mol Med*. 2005 Dec;5(8):753-60
15. Karti, S.S., Odabasi, Z., Korten, V, Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis*2004, 19, 1379-1384
16. Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide. *Virus Research* 2004, 102:185-189
17. Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS: Bunyaviridae genome structure and gene expression, *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;169:91-141
18. Murphy FA, Harrison AK, Tzianabos T. Electron microscopic observations of mouse brain infected with Bunyamwera group arboviruses. *J Virol* 1968; 2:1315-25.
19. <http://www.infectionlandscapes.org/2012/10/crimeancongo-hemorrhagic-fever.html>,15/08/2014)
20. Haferkamp S, Fernando L, Schwarz TF, Feldmann H, et al. Intracellular localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus glycoproteins. *Virol J* 2005; 2:42.
21. Elliott RM. Emerging viruses: the Bunyaviridae. *Mol Med*. 1997 Sep;3(9):572-7
22. Schmaljohn, C.S, Hooper, J.W, Bunyaviridae: the viruses and their replication. In:Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), *Fields Virology*, vol. 1, fourth ed. 2001, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1581–1602

23. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:1040–1055.
24. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131:233-236.
25. Papa A, Christova I, Papadimitriou E., Antoniadis A, Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10, 1465-1467.
26. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:603–606.
27. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, et al. Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:852–854
28. Yashina L, Vyshemirskii O, Seregin S, et al. Genetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia. *J Clin Microbiol* 2003; 41:860–862.
29. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:2143–2149
30. Midilli K, Gargili A, Ergonul O et al: Imported Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Istanbul, *BMC Infect Dis* 2007;7:54.,
31. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O: Crimean Congo hemorrhagic fever in Turkey,“Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective” kitabında 2007, s.59-74 Springer, Dordrecht
32. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA: *Parasitic Diseases*, 4.ed, 2000, Apple Trees Prod, New York
33. Jongejan F, Uilenberg G: The global importance of ticks, *Parasitology* 2004;129(Suppl):S3-14.,
34. Labuda M, Nuttall PA: Tick-borne viruses, *Parasitology* 2004;129(Suppl):S221-45

35. Baker AS: Mites and ticks of domestic animals, "An Identificatrion Guide and Information Source" 1999, s.240, The Stationary Office, London
36. Marquardt WC, Demaree RS: Parasitology s.600-16, McMillan Publishing Co., New York 1985.
37. GARGILI A, kenelerin vektörlüğü ve TürkiyeEde durum, ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):249-252
38. Balashov YS: Bloodsucking insects and ticks and mites, vectors of transmissible infections of humans and domestic animals, Entomol Rev 2005;58:990-1007.
39. Barker SC, Murrell A: Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names, Parasitology 2004;129(Suppl):15-36.
40. Sparagano O, Allsop MT, Mank RA, Rijpkema SG, Figuerova JV, Jongejan F: Molecular detection of pathogen DNA in ticks (Acari:Ixodidae): a review, Exp Appl Acarol 1999;23(12):929-60
41.
http://www.yenimakale.com/makale_resim/YeniMakale_kenenin_hayat_dongusu.JPG 15/08/2014
42. Centers for Disease Control and Prevention:238 Bioterrorism, 2005, <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp>
43. http://www.niaid.nih.gov/dmid/biodefense/bandc_priority.htm National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). NIAID Category A, B & C Priority Pathogens.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Biological agents and Diseases. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp>
45. Oldfield EC 3rd, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL. Endemic infectious diseases of the Middle East. Rev Infect Dis 1991;13 (Suppl 3): 199-217

46. Zilinskas RA. Iraq's biological weapons: the past as future? *J Am Med Assoc* 1997; 278: 418-24
47. Bronze MS, Huycke MM, Machado LJ, Voskuhl GW, Greenfield RA. Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci* 2002; 323: 316-25
48. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) 31/03/2014 http://www.who.int/csr/disease/crimean_congoHF/en/
49. Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YQ, Li F, Cai BJ, Gao SY. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 1179-82
50. Yashina L, Petrova I, Seregin S, Vyshemirskii O, Lvov D, Aristova V, Kuhn J, Morzunov S, Gutorov V, Kuzina I, Tyunnikov G, Netesov S, Petrov V. Genetic variability of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Russia and Central Asia. *J Gen Virol*. 2003; 84(Pt 5): 1199 – 1206
51. World Health Organization: Viral hemorrhagic fever, Pakistan, *Wkly Epidemiol Rec* 1976;51(33):261-2.)
52. Capua I: Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathology* 1998;27(2):117-20(A27)
53. LeDue JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl. 11):730-735
54. Akıncı E. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Korunma ve Kontrol, II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı, 2008;79-87
55. Mehrabi-Tavana.A, Chinicar S, Mazaheri V. The seroepidemiological aspects of Crimean-Congo haemorrhagic fever in three health workers: a report from Iran. *Archives of Iranian Medicine* 2002; 5:255-8.,
56. *Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi M, Khan AJ, Mirza S, McCormick J, Fischer-Hoch S: Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta,

Pakistan: contact tracing and risk assesment, Trop Med Int Health 1998;3(2):878-82

57. World Health Organization: Viral hemorrhagic fever in Iraq confirmed as Congovirus, Wkly Epidemiol Rec 1979;54:No.46

58. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, SattiAG, Platt GS, Bowen ET, Simpson DI: Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital, Lancet 1980;2:939-41.,

59. vanEeden PJ, Joubert JR, van deWal BW, King JB, deKockA, Groenewald JH: A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features, SAfr Med J 1985;68(10):711-7.

60. Acar A, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006;5(4):287-295

61. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan. Am J Trop Med Hyg. 2003; 69: 284 – 287.).

62. Swanepoel R. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. In: Beron GW and Steele JH, eds. Handbook of Zoonoses, Section B. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 1994: 149-60

63. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Leman PA, Blackburn NK, Hallet AF. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part V. Virological and serological observations. S Afr Med J. 1985; 68: 733 – 736

64. Weber DJ, Rutala WA. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. Clin Infect Dis. 2001; 32: 446 – 456.

65. Centers for Disease Control (CDC). Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988; 37(suppl 3):1 – 16.).

66. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA*. 2002; 287: 2391 – 2405.
67. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Hizmet içi Eğitim Modülü, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Hastalığı, 2010;1:69-90
68.
<http://www.niaid.nih.gov/topics/biodefenserelated/biodefense/pages/cata.aspx>
07/11/2013
69. Gear JH: Clinical aspects of African viral hemorrhagic fevers, *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 4):S777-82,
70. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioğlu H, Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, vector-borne and zoonotic diseases, Volume 13, Number X, 2013, Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/vbz.2012.1061
71. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitapları, 2008;1251-1264,
72. Xiao X, Feng Y, Zhu Z, Dimitrov DS. Identification of a putative Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 411:253–258.).
73. Bente DA, Alimonti JB, Shieh WJ, Camus G, et al. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model. *J Virol* 2010;84:11089–11100
74. Chaturvedi UC, Dhawan R, Khanna M, Mathur A. Breakdown of the blood-brain barrier during dengue virus infection of mice. *J Gen Virol* 1991; 72:859–866.
75. Gunther S, Weisner B, Roth A, Grewing T, et al. Lassa fever encephalopathy: Lassa virus in cerebrospinal fluid but not in serum. *J Infect Dis* 2001; 184:345–349.

76. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, et al. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci* 2008; 15:36–40.
77. Kang SS, McGavern DB. Microbial induction of vascular pathology in the CNS. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5:370–386.
78. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:839–846
79. Bodur H, Akinci E, Onguru P, Uyar Y, Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e704–e707.
80. Ozturk B, Kuscu F, Tutuncu E, Sencan I, et al. Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2010; 47:115–119
81. Connolly-Andersen AM, Moll G, Andersson C, Akerstroöm S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. *J Virol* 2011; 85:7766–7774
82. Weber F, Mirazimi A. Interferon and cytokine responses to Crimean Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zoonosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19:395–404
83. Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever-a vascular disease? *Thromb Haemost* 2003; 89:967–972.
84. Connolly-Andersen AM, Douagi I, Kraus AA, Mirazimi A. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. *Virology* 2009; 390:157–162.,
85. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in

patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006; 193:941–944.

86. Papa A, Bino S, Velo E, Harxhi A, et al. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2006; 36:272–276.

87. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:1086–1093

88. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, et al. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2007; 45:e96–e100

89. Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1769–1772.,

90. Petrache I, Birukova A, Ramirez SI, Garcia JG, et al. The role of the microtubules in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial cell permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:574–581.,

91. Connolly-Andersen AM, Magnusson KE, Mirazimi A. Basolateral entry and release of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in polarized MDCK-1 cells. *J Virol* 2007; 81:2158–2164

92. Venkiteswaran K, Xiao K, Summers S, Calkins CC, et al. Regulation of endothelial barrier function and growth by VEcadherin, plakoglobin, and beta-catenin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283:C811–C821

93. Vincent PA, Xiao K, Buckley KM, Kowalczyk AP. VE-cadherin: Adhesion at arm's length. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;286:C987–C997.

94. Chen JP, Cosgriff TM.(2000). Hemorrhagic fever virus–induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinol*. 11 (5): 461–483.,

95. Peyrefitte CN, Perret M, Garcia S, Rodrigues R, et al. Differential activation profiles of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Dugbe virus-infected antigen-presenting cells. *J Gen Virol* 2010; 91:189–198
96. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S and Shoja MM.(2006). Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 21(8): 2304–2307
97. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, Basaran S, et al. Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol* 2007; 56:1126–1128
98. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 2008; 83:73–76
99. Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A hemophagocytic syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9:63–74.
100. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601–608,
101. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:778–809.
102. Andersson I, Karlberg H, Mousavi-Jazi M, Martı´nez-Sobrido L, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response. *J Med Virol* 2008;80:1397–1404.
103. Bereczky S, Lindegren G, Karlberg H, Akerstro¨m S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection is lethal for adult type I interferon receptor-knockout mice. *J Gen Virol* 2010; 91:1473–1477.

104. Habjan M, Andersson I, Klingström J, Schumann M, et al. Processing of genome 5' termini as a strategy of negative-strand RNA viruses to avoid RIG-I-dependent interferon induction. *PLoS One* 2008; 3:e2032.
105. Weber F, Wagner V, Rasmussen SB, Hartmann R, et al. Doublestranded RNA is produced by positive-strand RNA viruses and DNA viruses but not in detectable amounts by negativestrand RNA viruses. *J Virol* 2006; 80:5059–5064.
106. Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, et al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1097–1100.
107. Yilmaz M, Aydin K, Akdogan E, Sucu N, et al. Peripheral blood natural killer cells in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2008; 42:415–417.
108. Geisbert TW, Hensley LE, Gibb TR, Steele KE, et al. Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab Invest* 2000; 80:171–186.
109. Akinci E, Yilmaz M, Bodur H, Onguru P, et al. Analysis of lymphocyte subgroups in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2009; 13:560–563.
110. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S268–S273.

111. van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, et al. Review: Infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis* 1999; 180:176–186.

112. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gu" Ideren E, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008; 12:374–379.

113. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4):S794–S800.

114. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, et al.; Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: A multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54:385–389.

115. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, et al. Analysis of riskfactors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: Severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:551–554.

116. Sonmez M, Aydin K, Durmus A, Sucu N, et al. Plasma activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect* 2007; 55:184–187.

117. Bouma BN, Meijers JC. New insights into factors affecting clot stability: A role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI; plasma procarboxypeptidase B, plasma procarboxypeptidase U, procarboxypeptidase R). *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl 1):13–19.
118. Rodrigues R, Paranhos-Baccala'G, Vernet G, Peyrefitte CN. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One* 2012;7:e29712.
119. Baskerville A, Satti A, Murphy FA, Simpson DI. Congo-Crimean haemorrhagic fever in Dubai: Histopathological studies. *J Clin Pathol* 1981; 34:871–874.
120. Hatipoglu CA, Bulut C, Yetkin MA, Ertem GT, et al. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:516–521.
121. Paes MV, Pinhaõ AT, Barreto DF, Costa SM, et al. Liver injury and viremia in mice infected with dengue-2 virus. *Virology* 2005; 338:236–246.
122. Paes MV, Lenzi HL, Nogueira ACM, Nuovo GJ. Hepatic damage associated with dengue-2 virus replication in liver cells of BALB/c mice. *Laboratory Invest* 2009; 89: 1140–1151.
123. Warfield KL, Bradfute SB, Wells J, Lofts L, et al. Development and characterization of a mouse model for Marburg hemorrhagic fever. *J Virol* 2009; 83:6404–6415.

124. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. S Afr Med J 1985; 68:722–728.

125. Onguru, P., Akgul, E.O., Akinci, E., Yaman, H., Kurt, Y.G., Erbay, A., Bayazit, F.N., Bodur, H., Erbil, K., Acikel, C.H., Cevik, M.A., 2008. High serum levels of neopterin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. J. Infect. 56, 366-370

126. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey, Bodur H¹, Akinci E, Ascioğlu S, Öngürü P, Uyar Y., Emerg Infect Dis. 2012 Apr;18(4):640-2.).

127. Duygu F, Kaya T, Baysan P, Re-Evaluation of 400 Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Cases in an Endemic Area: Is Ribavirin Treatment Suitable? Vector-borne and zoonotic diseases, Volume 12, Number 9, 2012 DOI: 10.1089/vbz.2011.0694

128. 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 2004;39:284-7

129. ERGÖNÜL Ö, Kırım Kongo kanmalı ateşi, ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):234-240,

130. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hemorrhagic fever: initial management of suspected and confirmed cases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 32(Suppl 2):27S-38S.

131. Wilke Topçu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul 2008 s: 1251-1265

132. Celikbaş A, Ergönül O, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Polat-Düzgün A. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J.Infect.* 2005 May;50(4):363-5

133. Vorou R, Pierroutsakos IN, Maltezou HC., Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Curr Opin Infect Dis.* 2007 Oct;20(5):495-500

134. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Recombinant nucleoprotein-based enzymelinked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1587–1591.,

135. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002; 40:372–375.).

136. Ergonul O, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries, *Curr Opin Virol.* 2012 Apr;2(2):215-20

137. Duh D, Saksida A, Petrovec M, et al. Novel one-step real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans. The sensitivity, specificity, and rapidity of real time PCR are studied in the endemic area of Balkans, *J Virol Methods* 2006; 133:175–179.

138. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36:120–132

139. Fisher-Hoch SP. Lessons from nosocomial viral haemorrhagic fever outbreaks. *Br Med Bull* 2005; 73-74:123–137.

140. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahapoglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: A quasi-experimental study from Turkey. *Journal of infection* 200 risk factors and efficacy 9;58: 238-44

141. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazıt N, Eren SS, Kubar A. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2011;15(1):e44-7

142. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis.* 2003; 15;37(8):1139-42.)

143. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):125-31

144. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, Wurr S, Emmerich P, de Lamballerie X, Ölschläger S, Günther S, Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 May 1;8(5):e2804.).

145. Kubar, A., Hacıomeroglu, M., Ozkul, A., Bagriacik, U., Akinci, E., Sener, K., Bodur, H., Prompt administration of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Virus Hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse Transcriptase-PCR. *Jpn J. Infect. Dis.* 2011. 64, 439-443.).

146. Crimean-Congo hemorrhagic fever: epidemiological trends and controversies in treatment, Helena C Maltezou and Anna Papa, Maltezou and Papa *BMC Medicine* 2011, 9:131

147. Taşyaran MA, Özkurt Z, Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi: Tedavi ve Korunma, *Klimik Dergisi* • Cilt 17, Sayı:3 • 2004, s:157-160).

148. Centers for Disease Control and Prevention. Update: management of patients with suspected viral haemorrhagic fever, United States. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1995; 44(25): 475-9,

149. Centers for Disease Control and Prevention. Infection control for viral haemorrhagic fever in the African health care setting <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.html>

150. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P: Estimates and Prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabında 2007, s.281-94, Springer, Dordrecht

151. World Health Organization. The ribavirin recommended treatment for Crimean-Congo haemorrhagic fever patients. Document of WHO Global Alert and Response Team (CSR/GAR), Dangerous and New Pathogens Group (DNP)

152. Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S: Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res* 2011, 90:85-92.].

153. Papa A, Papadimitriou E, Christova I: The Bulgarian vaccine Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strain. *Scand J Infect Dis* 2011, 43:225-229

154. Tempfer C.B, Hefler L.A., Schneeberger C., Huber J.C. How valid is single nucleotide polymorphism (SNP) diagnosis for the individual risk assessment of breast cancer? *Gynecol Endocrinol*, 2006,22(3),155-159.).

155. Potential role of interferon-lambda in the treatment of inflammation and cancer: an update, Heike Dornhoff, Jürgen Siebler, Markus F Neurath, *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research* 2011;3 51–57

156. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP: IFN λ das

mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003, 4:69-77

157. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, Kuestner R, Garrigues U, Birks C, Roraback J, IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003, 4:63-68

158. Sergei V Kotenko, IFN- λ s, , *Current Opinion in Immunology* 2011, 23:583–590

159. Langer JA, Cutrone EC, Kotenko S: The Class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptorligand interactions. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004, 15:33-48

160. Huang J, Smirnov SV, Lewis-Antes A, Balan M, Li W, Tang S, Silke GV, Putz MM, Smith GL, Kotenko SV: Inhibition of type I and type III interferons by a secreted glycoprotein from Yaba-like disease virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:9822-9827

161. Howell W.M. ve Rose-Zerilli M.J. Cytokine polymorphisms, cancersusceptibility and prognosis. *J Nutr*, 137, 2007 194-199

162. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a doubleedged sword. *Nat Rev Immunol*, 3, 2003,745–756

163. Pearson TA, Manolia TA, how to interpret a genome-wide association study, *JAMA*, 2008;299(11):1335-44,

164. Clark PJ, ompson AJ, McHyitchinson JG, IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepeticis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol*, 2011 Jan;106(1):38-41

165. Kotnis A, Sarin R., Mulherkar R. Genotype, phenotype and cancer: Role of low penetrance genes and environment in tumour susceptibility. *J Biosci*, 2005, 93-102.).
166. Mehriani-Shai R., Reichardt J.K.. A renaissance of "biochemical genetics"? SNPs, haplotypes, function and complex diseases. *Mol Genet Metab*, 2004, 83, 47
167. Don Haeng L. ve Ki-Baik H. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 22, 1465-1472.
168. Herrington D.M. Role of estrogen receptor in pharmacogenetics of estrogen action. *Curr Opin Lipidol*, 2003 14, 145-150
169. Kraft P, Wacholder S, Cornelis MC, Hu FB, Hayes RB, Thomas G, Hoover R, Hunter DJ, Chanock S, Beyond odds ratios communicating disease risk based on genetic profiles, *Nat Rev Genet*. 2009 Apr;10(4):264-9.
170. Creating and evaluating genetic tests predictive of drug response, Weiss ST1, McLeod HL, Flockhart DA, Dolan ME, Benowitz NL, Johnson JA, Ratain MJ, Giacomini KM, *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Jul;7(7):568-74.).
171. Mingcai Li, Xiaojin Liu, Yanchun Zhou, and Shao Bo Su1, Interferon- λ s: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses, *Journal of Leukocyte Biology*, Volume 86, July 2009
172. Mangia A, Mottola L, Santoro R. Interleukin 28B polymorphisms as predictor of response in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 21;19(47):8924-8
173. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, Herrmann E, Löttsch J, Berg T. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol*. 2011;54:415–421.
- 174., Stättermayer AF, Scherzer T, Beinhardt S, Rutter K, Hofer H, Ferenci P, genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1059-70.

175..Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y, Renou C, Wartelle C, Pénaranda G, Tran A, Botta D, Oules V, Castellani P, Portal I, Argiro L, Dessein A, A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Oct; 23(10):931-5

176.Lin CY, Chen JY, Lin TN, Jeng WJ, Huang CH, Huang CW, Chang SW, Sheen IS IL28B SNP rs12979860 is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis C virus genotype-1 infection, PLoS One. 20112 Mar 30; 6(3):e18322

177. , Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M, Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. Liver international2011, 31:443-460

178. Kurbanov F, Abdel-Hamid M, Latanich R, Astemborski J, Mohamed M, Mikhail NM, El-Daly M, El-Kafrawy S, Thomas DL, Thio CL. Genetic polymorphism in IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus genotype 4 infection in an Egyptian cohort. J Infect Dis.2011;204:1391–1394.

179. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. BMC Med. 2013;11:6

180. Yu ML, Huang CF, Huang JF, Chang NC, Yang JF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, et al. Role of interleukin-28B polymorphisms in the treatment of hepatitis C virus genotype 2 infection in Asian patients. Hepatology. 2011;53:7–13

181. Holmes JA, Desmond PV, Thompson AJ. Redefining baseline demographics: the role of genetic testing in hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis. 2011;15:497–513.).

182. Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Salmerón-Ruiz MA, de Rueda PM, Quiles-Pérez R, Gila-Medina A, Casado J, Belén Martín A, Sanjuan-

Nuñez L, Carazo A, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children, *Hepatology*. 2011;53:1830–1838

183. Shaker OG, Nassar YH, Nour ZA, El Raziky M. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:155–160.

184. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients., Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K, *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):439-43

185. Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, Dulic-Lakovic E, Maieron A, Kreil A, Rutter K, Staettermayer AF, Datz C, Scherzer TM, et al. Serum level of IP-10 increases predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;142:78–85.e2.).

186. Dellgren C, Gad H. H, Hamming O. J, Melchjorsen J., Hartmann R. Human interferon- λ 3 is a potent member of the type III interferon family. (2009) *Genes Immun*. 10, 125–131

187. Hou W, Wang X, Ye L, et al. Lambda interferon inhibits human Immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J Virol*. 2009; 83(8):3834–3842

188. Martin MP, Qi Y, Goedert JJ, et al. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection. *J Infect Dis*. Dec 1 2010;202(11):1749–1753

189. Li W¹, Jiang Y, Jin Q, Shi X, Jin J, Gao Y, Pan Y, Zhang H, Jiang J, Niu J, Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int*. 2011, Sep;31(8):1118-26

190. Kandemir Ö, Balcı Fidancı S, Demir N, Görür A, Tamer L, Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study, *Mol Biol Rep* (2013) 40:6189–6194
191. Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection, *World J Gastroenterol*, 2014 May 28;20(20):6226-35
192. Karataylı SC, Bozdayı M, Karataylı E, Oztürk T, Husseini AA, Albayrak R, Ozkan M, Kalaylıoğlu Z, Yalçın K, Cınar K, Idilman R, Yurdaydın C, Interleukin-28 gene polymorphisms may contribute to HBsAg persistence and the development of HBeAg-negative chronic hepatitis B, *Liver Int*. 2014 May 20
193. Kandemir A, Arabul M, Alper E, Celk M, Aslan F, Akay HS, Unsal B. The effects of IL28B polymorphism on sustained viral response in patients with HCV. *National Hepatology Congress 2011; Ankara*. p. 14
194. Baran B, Onel D, Ormeci A, Soyer O, Gokturk S, Karaca C, et al. Influence of IL28B polymorphisms on treatment response in chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22:S28
195. Simsek H, Alp A, Yilmaz B, Balaban YH, Altun B, Uzun O, et al. The frequency, the association with treatment response and spontan remission of IL28B polymorphisms (rs12979860, rs8099917) among HCV patients. *National Hepatology Congress 2011; Ankara*. p. 53
196. Type I Interferon Inhibits Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Human Target Cells, Ida Andersson, Ake Lundkvist, Otto Haller, Ali Mirazimi, *Journal of Medical Virology* 78:216–222 (2006)).
197. Hatipoğlu ÇA, Bulut C, Yetkin MA, ErtemGT, Erdinç FS, Kılıc EK, Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; 42: 516–521

198. Ergönül Ö, Türkiye'de Yeni Bir Enfeksiyon: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, *sted*, 2006, cilt 15, sayı 6, 98-106
199. 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, June 2012, pp. 105–110
200. Özkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA, Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect*. 2006 Mar;52(3):207-15
201. Increased serum ferritin levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: can it be a new severity criterion?, Barut S, Dincer F, Sahin I, Ozyurt H, Akkus M, Erkorkmaz U, *Int J Infect Dis*. 2010 Jan;14(1):e50-4