

**KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ TANISI KONULAN
HASTALARIN İNTERFERON REGÜLATÖR FAKTÖR,
İNTERFERON-ALFA VE İNTERFERON-BETA DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

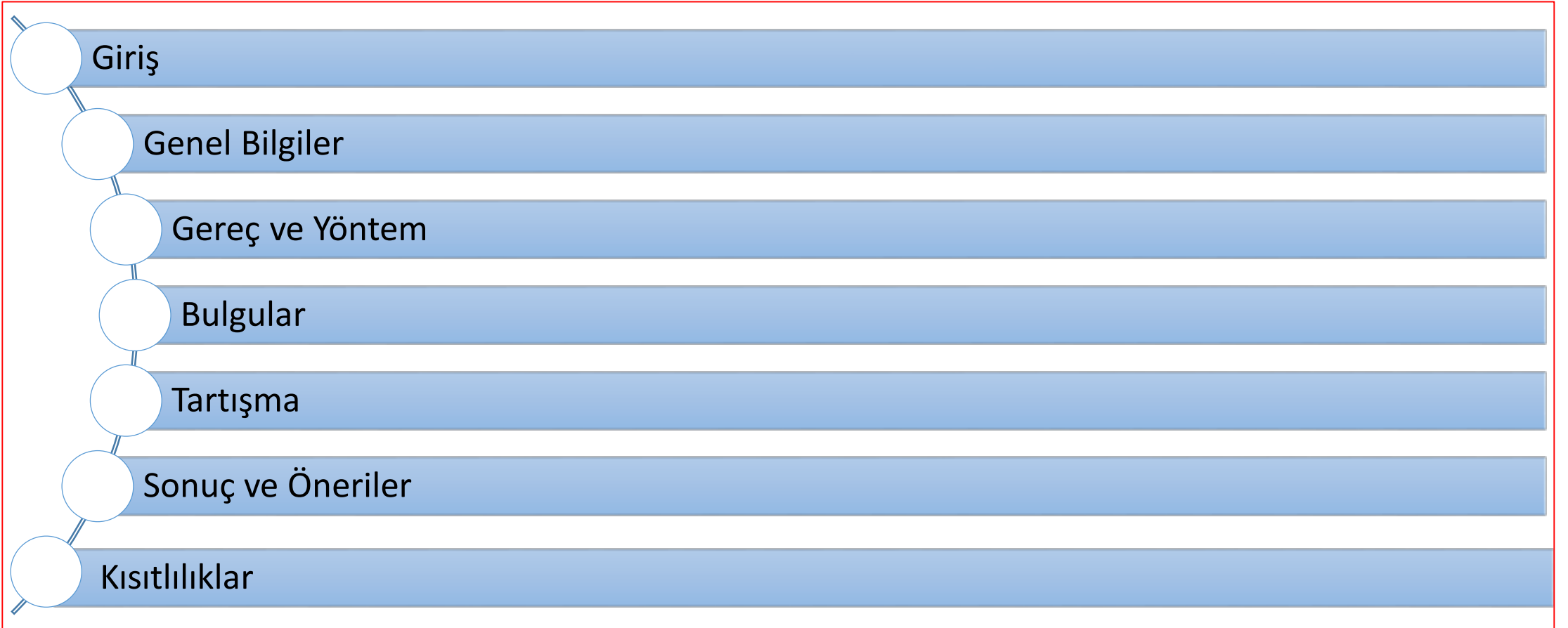
Uzm. Dr. Caner ÖKSÜZ

Uzmanlık Tezi

Danışman Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA

Sunum Planı



Giriş

- Çalışmamızda, KKKA hastalarında IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta düzeylerinin incelenmesi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır
 - IRF'lerin hastalıktaki rolünü anlamak
 - Patogenezi aydınlatmak
 - İleride gündeme gelecek tedavi seçeneklerine katkıda bulunmak hedeflenmiştir

Genel Bilgiler

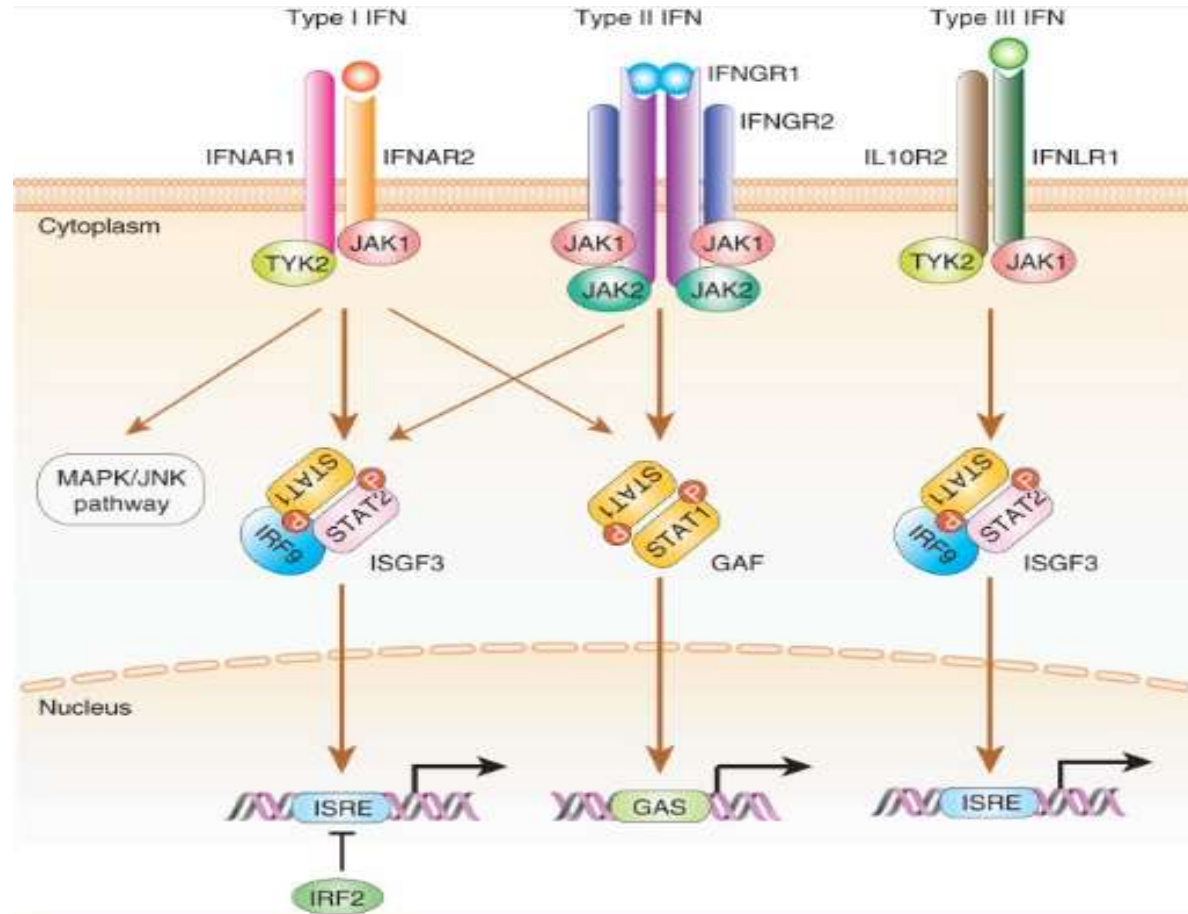
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

- Türkiye, son yıllarda en çok KKKA vakasına sahip ülkelerden birisidir
- Türkiye'de en fazla vaka, Kelkit Vadisi bölgesinden bildirilmektedir



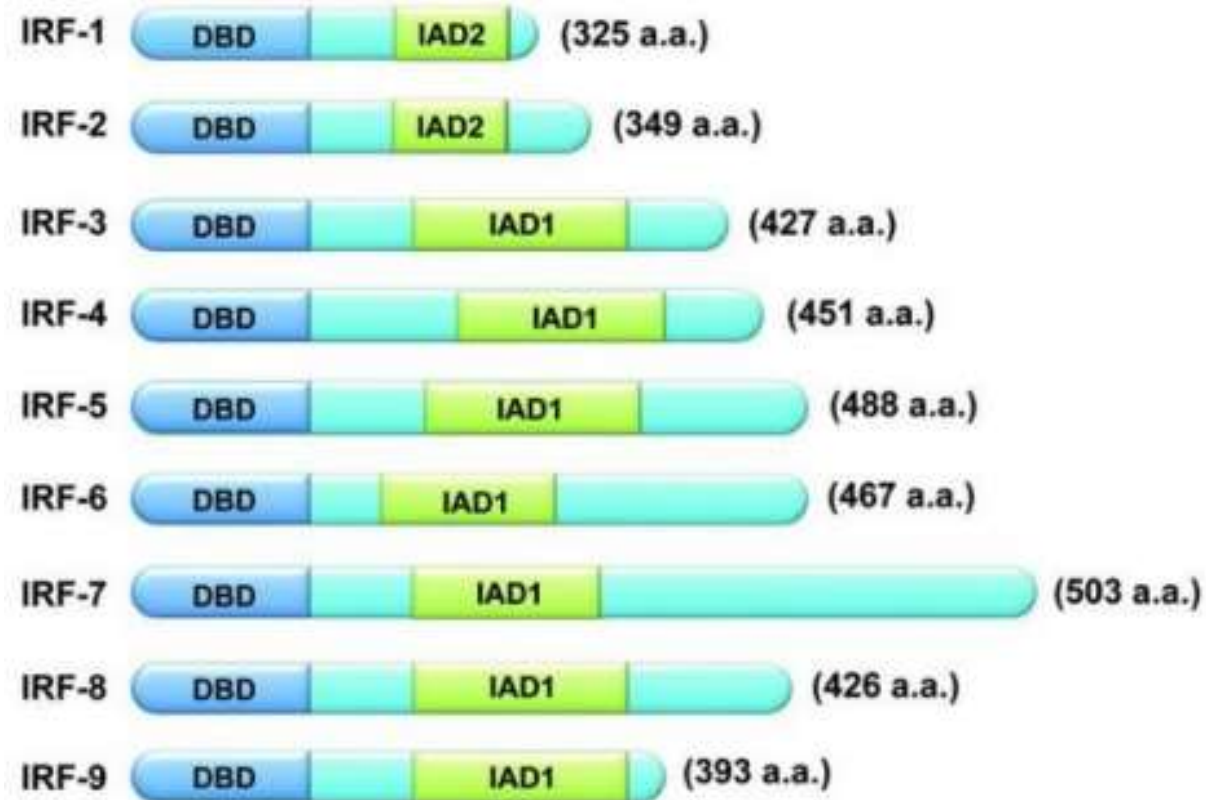
Genel Bilgiler

İnterferonlar ve İnterferon Regülatör Faktörler



Genel Bilgiler

İnterferonlar ve İnterferon Regülatör Faktörler



Gereç ve Yöntem

- Çalışmaya, 1 Mart 2021 ile 31 Ekim 2021 tarihleri arasında KKKA hastalığı ön tanısı ile yatırılan
 - Sonrasında T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nde
 - PCR yöntemiyle KKKA virüsü pozitif
 - ELISA yöntemiyle IgM pozitif saptanan hastalar dahil edilmiştir

Gereç ve Yöntem

- IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta düzeyleri
- “Human IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta Elisa Kitleri” (ELK Biotechnology CO., Ltd., Wuhan, Çin) yöntemiyle değerlendirilmiştir

Bulgular

- Yaş ve cinsiyet dağılımlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken	Gruplar		P
	Kontrol (n=30)	Hasta (n=60)	
Yaş (Yıl)	54.57±9.10	55.05±18.17	>0.05
Cinsiyet(Kadın)	9(30)	20(33.3)	>0.05

Veriler $n(\%)$ ya da ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir

Bulgular

Hasta ve sağlıklı kontroller arasında interferon düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar		Toplam	p
	Kontrol (n=30)	Hasta (n=60)		
IFN-BETA (pg/mL)	52.8(37.2- 200.0)	231.0(121.9- 470.7)	159.6(70.2- 394.8)	<0.001
IFN-ALFA (pg/mL)	633.0(562.5- 712.6)	741.4(660.4- 926.5)	701.2(606.0- 783.7)	<0.001
IRF-1 (ng/mL)	44.4(38.1-47.2)	38.2(34.6-45.6)	39.5(35.3-47.2)	0.049
IRF-2 (pg/mL)	17.0(2.4-284.4)	1241.8(94.4- 2584.4)	676.0(18.0- 1650.6)	<0.001
IRF-3 (ng/mL)	0.1(0.1-0.1)	0.9(0.1-3.4)	0.3(0.1-2.0)	<0.001
IRF-4 (ng/mL)	0.1(0.1-4.8)	2.0(0.1-12.6)	1.0(0.1-10.4)	0.010
IRF-7 (ng/mL)	1.1(0.2-2.9)	4.1(2.3-7.9)	3.4(1.3-6.5)	<0.001

Veriler ortalama \pm standart sapma ya da ortanca(1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edilmiştir Anlamlı sonuçlar kalın karakterler ile ifade edilmiştir

Bulgular

Ölen ve yaşayan hastalar arasında klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Hasta Grubu		Toplam	P
	Ölen (n=15)	Yaşayan (n=45)		
SGS	8.73±3.53	4.18±2.89	5.0(2.0-8.0)	<0.001
FIBRINOJEN (mg/dL)	148.89±101.43	244.50±68.79	220.0(180.1-273.0)	<0.001
HB (g/dL)	12.76±2.30	13.91±1.96	13.9(12.2-15.1)	0.065
BUN (mg/dL)	41.2(24.6-53.3)	17.9(13.7-22.0)	20.2(14.4-32.3)	<0.001
KREATİN (mg/dL)	1.7(1.4-3.6)	0.9(0.8-1.2)	1.0(0.8-1.5)	<0.001
ALT (U/L)	138.0(60.0-320.0)	79.0(32.5-144.0)	91.5(37.8-188.0)	0.062
AST (U/L)	513.0(260.0-962.0)	203.0(59.5-300.0)	230.0(63.0-393.3)	0.001
LDH (U/L)	2091.0(1236.0-2856.0)	590.0(330.5-847.0)	716.5(350.8-1440.3)	<0.001
CK (U/L)	520.0(212.0-1532.0)	425.0(138.0-1233.5)	486.5(169.5-1255.8)	0.437
PT-SEC	16.5(14.0-23.0)	12.4(11.3-15.4)	13.2(11.5-16.2)	<0.001
INR	1.5(1.2-2.1)	1.1(1.0-1.4)	1.2(1.0-1.4)	<0.001
aPTT-SEC	60.3(44.1-71.3)	31.1(25.3-38.1)	33.4(26.0-49.0)	<0.001
D-DIMER (mg/L)	35.2(5.3-72.0)	2.2(1.1-32.4)	3.9(1.2-35.2)	0.002
WBC (10 ⁹ /L)	13.7(3.3-16.2)	2.6(1.8-3.6)	3.0(1.9-5.5)	<0.001
NEU (%)	78.5(65.0-87.6)	66.6(49.8-81.4)	70.7(51.1-83.5)	0.103
NEU (10 ⁹ /L)	9.0(2.5-11.9)	1.5(0.9-2.7)	2.0(1.1-4.7)	<0.001
LYM(%)	14.0(9.0-21.7)	24.1(13.3-40.0)	21.3(11.2-36.8)	0.049
LYM (10 ⁹ /L)	1.2(0.7-2.3)	0.5(0.4-0.9)	0.6(0.4-1.1)	0.001
PLT (10 ⁹ /L)	16.0(12.0-39.0)	56.0(28.5-117.5)	44.0(22.0-99.5)	0.002
FERRITIN (ug/L)	21168.0(10768.0-52188.0)	6196.0(986.0-21265.5)	10623.0(1187.8-27063.3)	0.008
IL-6 (ng/L)	102.0(47.9-156.0)	23.2(10.0-39.4)	30.1(16.2-72.6)	<0.001
IFN-BETA (pg/mL)	232.0(158.5-399.5)	206.5(113.4-510.4)	159.6(70.2-394.8)	0.427
IFN-ALFA (pg/mL)	761.9(730.3-1004.5)	687.9(605.5-921.8)	701.2(606.0-783.7)	0.069
IRF-1 (ng/mL)	34.5(16.7-45.7)	38.5(36.0-45.4)	39.5(35.3-47.2)	0.080
IRF-2 (pg/mL)	1336.9(1019.2-3690.2)	1229.0(41.0-2159.1)	676.0(18.0-1650.6)	0.222
IRF-3 (ng/mL)	1.6(0.5-3.4)	0.6(0.1-3.5)	0.3(0.1-2.0)	0.141
IRF-4 (ng/mL)	2.0(0.1-12.4)	2.1(0.1-13.6)	1.0(0.1-10.4)	0.798
IRF-7 (ng/mL)	5.6(3.8-7.9)	3.8(1.9-8.0)	3.4(1.3-6.5)	0.063
NEU/LYM (%)	5.5(2.3-8.9)	3.1(1.3-6.4)	3.4(1.4-6.8)	0.144
NEU/LYM (10 ⁹ /L)	5.6(2.3-9.6)	3.0(1.3-6.3)	3.3(1.4-7.2)	0.135

Bulgular

- Hastalık durumunun belirlenmesinde IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta düzeylerinin tanı performanslarının araştırılması

Belirteç	ROC İstatistiği		Tanı İstatistikleri			
	EAA	p	DUY(%)	SEÇ(%)	PKD(%)	NKD(%)
IFN-BETA > 99.68	0.79(0.68-0.90)	<0.001	0.88(0.77-0.95)	0.73(0.54-0.88)	0.87(0.74-0.95)	0.76(0.59-0.89)
IFN-ALFA > 682.95	0.72(0.61-0.82)	<0.001	0.72(0.59-0.83)	0.67(0.47-0.83)	0.81(0.66-0.89)	0.54(0.40-0.74)
IRF-1 < 41.87	0.63(0.50-0.75)	<0.001	0.72(0.59-0.83)	0.70(0.51-0.85)	0.83(0.68-0.90)	0.55(0.41-0.75)
IRF-2 > 596.49	0.83(0.74-0.92)	<0.001	0.73(0.60-0.84)	0.87(0.69-0.96)	0.92(0.79-0.95)	0.62(0.47-0.87)
IRF-3 > 0.11	0.82(0.72-0.92)	<0.001	0.82(0.70-0.91)	0.77(0.58-0.90)	0.88(0.74-0.94)	0.68(0.52-0.85)
IRF-4 > 0.06	0.67(0.55-0.79)	<0.001	0.70(0.57-0.81)	0.67(0.47-0.83)	0.81(0.65-0.89)	0.53(0.39-0.73)
IRF-7 > 2.01	0.79(0.68-0.90)	<0.001	0.85(0.82-0.78)	0.67(0.70-0.73)	0.84(0.85-0.86)	0.69(0.63-0.70)

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri. Anlamli sonuçlar kalın karakterler ile ifade edilmiştir

Bulgular

Hastalarda mortalitenin belirlenmesinde IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta düzeylerinin tanı performanslarının araştırılması

Belirteç	ROC İstatistiği		Tanı İstatistikleri			
	EAA	P	DUY(%)	SEÇ(%)	PKD(%)	NKD(%)
IFN-BETA > 119.03	0.57(0.42-0.72)	0.362	1.00(0.78-1.00)	0.31(0.18-0.47)	0.33(0.19-1.00)	1.00(0.77-1.00)
IFN-ALFA > 695.91	0.66(0.52-0.79)	0.023	1.00(0.78-1.00)	0.51(0.36-0.66)	0.41(0.27-1.00)	1.00(0.85-1.00)
IRF-1 < 34.51	0.65(0.46-0.84)	0.120	0.53(0.27-0.79)	0.84(0.71-0.94)	0.53(0.34-0.79)	0.84(0.63-0.94)
IRF-2 > 827.32	0.61(0.45-0.77)	0.195	0.87(0.60-0.98)	0.47(0.32-0.62)	0.35(0.22-0.83)	0.91(0.70-0.95)
IRF-3 > 0.79	0.63(0.48-0.78)	0.095	0.73(0.45-0.92)	0.56(0.40-0.70)	0.36(0.23-0.70)	0.86(0.65-0.92)
IRF-4 > 0.043	0.52(0.34-0.70)	0.810	0.47(0.21-0.73)	0.69(0.53-0.82)	0.33(0.21-0.61)	0.80(0.55-0.89)
IRF-7 > 3.15	0.66(0.52-0.80)	0.023	1.00(0.87-1.00)	0.36(0.42-0.49)	0.34(0.35-0.36)	1.00(0.95-0.92)

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri. Anlamlı sonuçlar kalın karakterler ile ifade edilmiştir.

Tartışma

- Farklı virüslerin IRF stimülasyonu birçok çalışmada gösterilmiştir
- Lipopolisakkarit ve HSV'nin insan pDC'lerinde IRF-7 ekspresyonunu stimüle ettiği
 - IRF-7'nin bu gelişiminin NF-kappa B aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir

Tartışma

- *Influenza A virüsü* ile RIG-I ve IFN indüksiyon mekanizmaları araştırılmıştır
 - BCI-NS1.1 insan hava yolu bazal hücre hattı
 - A549 insan alveoler epitel hücre hattı
- BCI-NS1.1 hücre hattında,
 - RIG-I ve IRF-7'nin bazal ekspresyon seviyelerinin çok düşük olduğu bulunmuştur
- *Influenza A virüsü* enfeksiyonunun,
 - BCI-NS1.1 ve A549 hücre hattında RIG-I ve IRF-7'yi indüklediği gösterilmiştir

Tartışma

- Bizim çalışmamızda da açıklanan süreç ve çalışmalarla benzer şekilde
 - Virüsle karşılaşmış olan hasta grubunda IRF-1 hariç diğer tüm parametrelerin artmış düzeyinin saptandığı değerlendirilmiştir

Tartışma

- Hasta grubunda kontrol grubuna göre,
 - IRF-1'in azalmış düzeyi tespit edilmiştir ($p=0.049$)

Tartışma

- Bazı virüslerin bağışıklık tepkilerinden kaçmak için IRF-1 ekspresyonunu baskıladığını gösteren çalışmalar mevcuttur
 - HCV
 - HIV-1
 - *Rotavirüs*
 - HTLV-1

Ciccaglione et al. J Virol. 2007

Remoli AL et al. MBio. 2016

Iaconis G et al. Viruses. 2021

Mukai R, Ohshima T. Biochem Biophys Res Commun. 2011

Tartışma

- Bildiğimiz kadarıyla KKKAV ile IRF-1 arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur
 - Bu durumun açıklığa kavuşturulması patogenezin aydınlatılması bakımından oldukça önemlidir

Tartışma

- IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta düzeyleri arasında
 - Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken
 - Yaşayan ve ölen hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır

Tartışma

- Ölen hasta grubu şikayetlerinin ortalama 5±3 gününde
- Yaşayan hasta grubu şikayetlerinin ortalama 5±2 gününde
- Hastaneye başvurmuşlardır

Tartışma

- Birçok virüs, enfeksiyon sırasında çok erken (3-10 saat) IRF-3'ü indükler
- Bu durumun bildirildiği virüsler;
 - *Sitomegalovirüs,*
 - *Herpes simpleks virüs 1,*
 - *Vaccinia virüs*
 - *Veziküler stomatit virüs*

Tartışma

- Andersson ve arkadaşları,
 - HuH-7, Vero ve A549 hücreleri kullanarak yaptıkları çalışmada
- KKKAV'nin muhtemelen IRF-3'ün aktivasyon yoluna müdahale ederek
 - IFN yanıtını geciktirdiğini bildirmişlerdir
 - Enfekte hücrelerin enfeksiyondan 48 saat sonra IFN salgıladığı gösterilmiştir

Tartışma

- Viral enfeksiyona erken yanıtta rol alan bu moleküllerin,
 - Geç dönem düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamadığı düşünülmüştür
 - Bu hipotezin doğrulanması için kurgulanmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Sonuç ve Öneriler

- KKKA hastalarında ilk defa,
 - IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-7 ve IFN-alfa, IFN-beta düzeyleri değerlendirilmiştir
- Bulgularımız KKKA hastalığı patogenezinde bu parametrelerin etkili olabileceğini göstermiştir
 - Patogenezi aydınlatmada ve terapötik hedefler belirlemede IRF'ler önemli bir seçenek olarak sunulmuştur

Kısıtlılıklar

- Çalışmamız enfeksiyonun farklı dönemleri hakkında bilgi vermemektedir
- Hasta grubunda viral yük değerlendirmesi yapılamamıştır
- Sınırlı bir hasta grubu üzerinde yürütülmüştür

Teşekkür Ederim

