



Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Ang I, Ang 1-7, Mas Aksının Antitrombotik Etkisi

Prof. Dr. Emine Parlak

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Giriş:

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ateş ve kanama ile karakterize olan zoonotik bir hastalıktır. Çalışmalarda Ang-1, Ang-(1-7)' nin vazodilatör, anti-inflamatuar, antifibrotik, natriüretik etkileri gösterilmiştir.

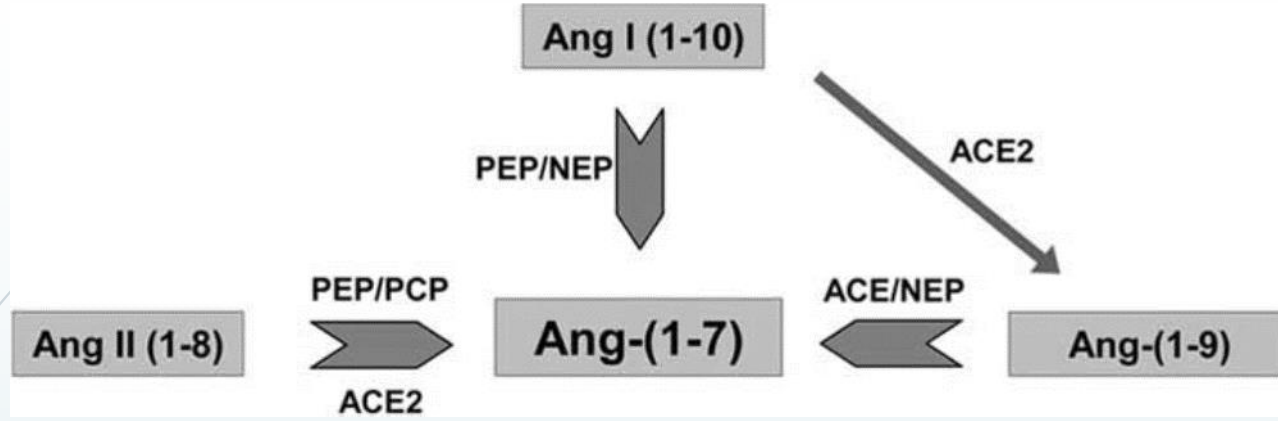
Amaç:

KKKA geçirmekte olan hastalarda biyobelirteç olarak ANG1, ANG(1-7) ve Mas değerlerini ölçtük. Literatürde KKKA enfeksiyonu ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok yayın mevcuttur.

Ang I, Ang 1-7, Mas aksının etkisini ve bu parametrelerin hastalığın şiddetini ön gördürüp ön gördüremeyeceğini araştırdık. Ancak KKKA enfeksiyonunda düzeyini Ang I, ANG 1-7 ve MAS'ın gösteren herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Biz de bundan esinlenerek KKKA ile enfekte hastalarda Ang I/Ang 1-7/Mas düzeyini ve aralarındaki korelasyonu belirlemeyi hedefledik

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) geçirmekte olan hastalarda Ang I, Ang 1-7, Mas aksının etkisini ve bu parametrelerin hastalığın şiddetini ön gördürüp ön gördüremeyeceğini araştırdık.

BAP tarafından temel araştırma kapsamında desteklenmiştir (TSA-2022-10844). Proje ID 10844'dür.



NEP: neutral-endoropeptidase

Son yıllarda anjiotensin 1-7 (ANG 1-7) "klasik olmayan" renin anjiotensin sistem peptidleri içerisinde tanımlanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir ajan olduğu ileri sürülen ANG 1-7, MAS reseptörüne bağlanarak antiproliferatif, antiinflamatuvar, antitrombotik ve vazodilatatör etkileri göstermektedir

Yöntem:

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İntaniye kliniğine ateş, kas ağrısı, kanama şikâyeti ile başvurup yapılan tetkikler sonucunda KKKA PCR ve/veya ELİSA pozitif 70 hasta (35 hafif-orta ve 35 ağır) ve

35 sağlıklı kontrol (13'ü kadın, 22'i erkek) alındı.

Alınan serum örneği -80 derecede saklandı.

Ang I, ANG 1-7 ve MAS düzeyleri hastanemiz Klinik Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı.

Yöntem:

Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözümleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum numunelerinde Ang I, ANG 1-7 ve MAS düzeyi ELİSA yöntemiyle bakıldı.

Serum CRP (mg/L), AST(U/L), ALT(U/L),ve LDH(U/L) düzeyleri biyokimya laboratuvarında bulunan Beckman Coulter AU5821 cihazında,

ferritin(ng/ml) ve troponin-I(ng/L) düzeyleri Beckman Coulter Dxl800 cihazında,

prokalsitonin(ng/ml) düzeyi ise Roche Cobas 6000 cihazında ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

ESR düzeyleri Westergreen yöntemi ile StaRRsed cihazında çalışıldı ve sonuçlar mm/h cinsinden verildi.

White blood cell (WBC), lenfosit ve nötrofil sayımları Sysmex XN-9000 (Japan) cihazı ile ölçüldü ve cells/ μ L cinsinden kaydedildi.

D-dimer düzeyi (ng/ml) ise Radiometer AQT90 flex cihazı ile ölçüldü.

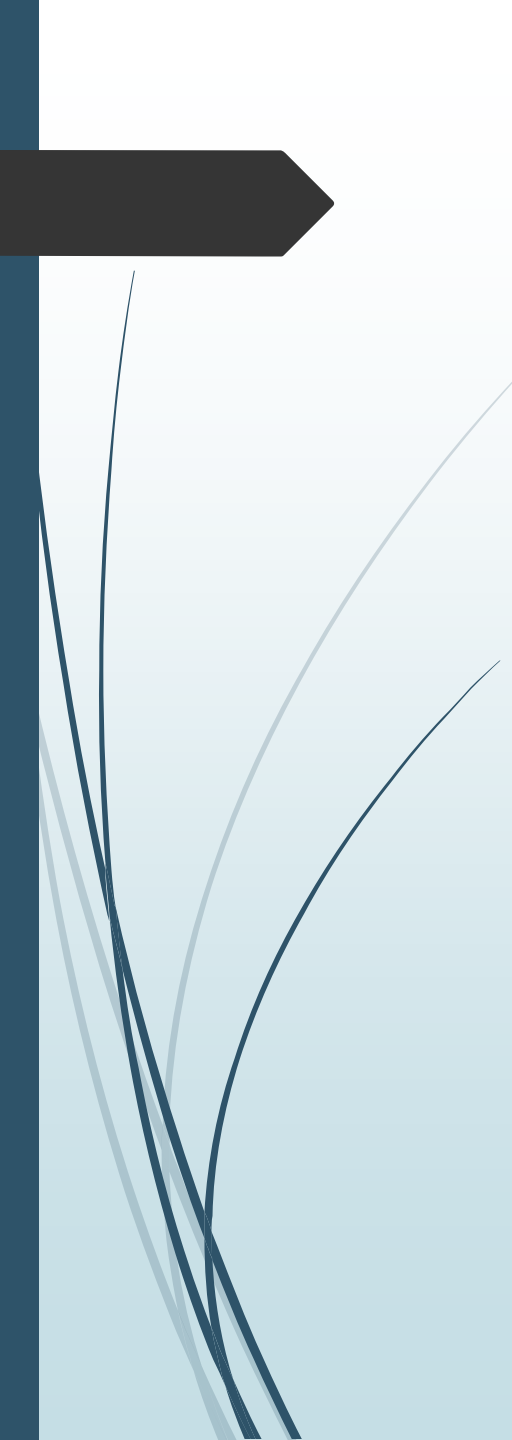
İSTATİSTİK ANALİZLERİ:

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS 20.0 for Windows” (SPSS Inc., IL, ABD) programından yararlanıldı.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve %,

Numerik deęişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi.



Normal dağılım gösteren testlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında student t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

Gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesi ise post hoc Tukey testi ile belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından farkın istatistiksel analizi normal dağılım göstermediği için Ki-kare (X²) analizi ile yapıldı.

Sonuçlar arasındaki ilişkiler ise “Pearson” analizi ile değerlendirildi. Serum Ang I, ANG 1-7 ve MAS’ın duyarlılık, özgüllük, eğrinin altında kalan alan (AUC) ve ‘cut off’ değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olan ‘ROC’ eğrisi kullanıldı.

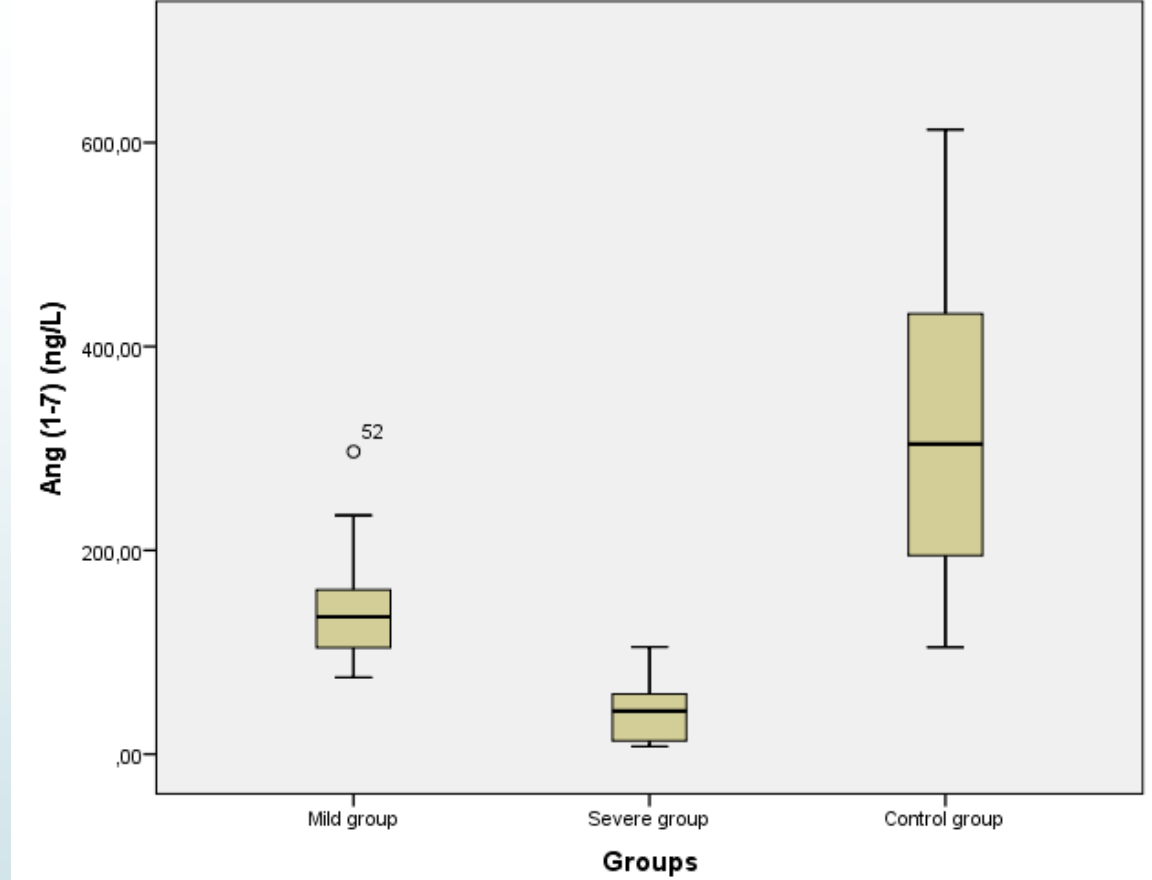
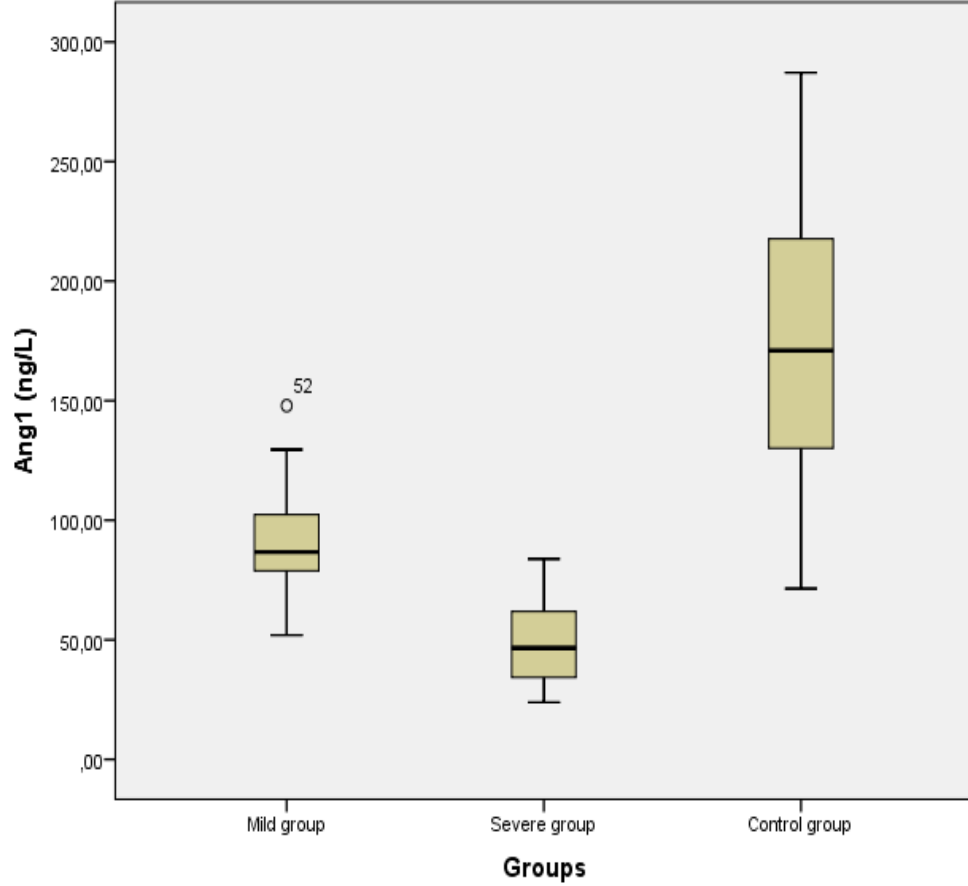
$p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Characteristics	Non-severe group n =35	Severe group n=35	P value
Age (years)	51.17±17.89	57.29±15.91	0.14
Sex (male/female)	19/16	23/12	0.33
Duration between onset of symptoms and admission (days)	4.37±2.33	3.43±1.15	0.04
Hastalık süresi (day)	7.51±2.19	9.20±2.68	0.01
Complaints			
Fever	25(%71.4)	35 (%100)	0.001
Myalgia	23 (%65.7)	35 (%100)	<0.001
Headache	17 (%48.6)	35 (%100)	<0.001
Exhaustion	31 (%88.6)	29 (%82.9)	0.49
Nausea	9 (%25.7)	26 (%74.3)	<0.001
Vomiting	6 (%17.1)	26(%74.3)	<0.001
Sore throat	17(%48.6)	26(%74.3)	0.03
Hemorrhage	0(0)	11(%31.4)	<0.001
Rash/ skin eruption	23(%65.7)	16 (%48.5)	0.15
Clinical findings			
Hepatomegaly	6 (%17.1)	9(%25.7)	0.38
Splenomegaly	5 (%14.3)	6 (17.1)	0.74
Somnolance	0(0)	12 (%34.3)	<0.001
Required blood transfusion	5(%14.3)	20 (%57.1)	<0.001
Using ribavirin	21(%60)	26(%74.3)	0.20
Mortality	0(0)	11(%31.4)	<0.001

Hafif-orta şiddetteki KKKA hastalarının yaş ortalaması 51.17±17.89, ağır hastaların ise 57.29±15.91 idi. Hafif-orta düzey hastaların %54.3 ü (n=19), ciddi düzeydekilerin % 65.7 (n=23)'ü erkek idi. Orta ve ağır hastalarının yaş ve cinsiyet bakımından aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0.14 ve p=0.33 sırasıyla).

	Non-severe group n =35	Severe group n=35	p
PLT (cells/ μ L)	99771.43 \pm 38200.00	30594.29 \pm 13126.53	<0.001
Hb(g/dL)	14.05 \pm 1.57	12.93 \pm 2.28	0.02
PT (s)	13.43 \pm 2.48	17.71 \pm 2.62	<0.001
PTT (s)	33.57 \pm 6.07	45.14 \pm 6.01	<0.001
INR	1.30 \pm 0.81	2.05 \pm 0.58	<0.001
Fibrinogen (mg/dL)	316.34 \pm 61.51	229.14 \pm 99.23	<0.001
D-dimer (ng/ml)	3497.57 \pm 1444.74	9947.51 \pm 8397.44	<0.001
ALT(U/L)	100.94 \pm 31.55	462.57 \pm 297.92	<0.001
AST (U/L)	159.14 \pm 56.51	621.43 \pm 206.69	<0.001
CK(U/L)	588.86 \pm 131.82	908.00 \pm 290.73	<0.001
LDH(U/L)	406.00 \pm 111.39	690.57 \pm 180.26	<0.001

Ağır hastalığı olanlarda LDH, AST, ALT, CK, PT, aPTT, INR, D-dimer değerleri hafif-orta derecede hastalığı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek, trombosit sayısı, hemoglobin ve fibrinojen değerleri ise daha düşüktü. İki grup arasında WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu



Hastalığın şiddeti arttıkça serum ANG1, ANG (1-7) and MAS düzeyleri azalmaktadır ve ayrıca her iki hasta grubunun düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur

Tablo 2. Şiddetli ve şiddetli olmayan Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalarında, hayatta kalan ve ölen hastalarda ANG1, ANG (1-7) ve MAS düzeylerinin karşılaştırılması.
a: Orta ve ağır hastaların karşılaştırılması, b: Hayatta kalan ve hayatta kalmayan hastaların karşılaştırılması, c : Hasta ve kontrollerin karşılaştırılması.

Parameters	Hafif-orta (n=35)	Ağır (n=35)	Yaşayanlar (n=59)	Ölenler (n=11)	Kontrol (n=35)	P
ANG1 (ng/l)	90.67±18.42	47.28±16.26	76.01±24.39	31.26±6.33	173.24±62.69	<0.001 ^{a,b,c}
ANG (1-7) (ng/l)	141.17±48.27	41.25±27.59	106.29±57.88	10.30±2.77	317.14±24.62	<0.001 ^{a,b,c}
MAS (ng/l)	126.82±46.40	54.24±13.96	100.24±48.46	38.45±6.59	345.65±161.7	0.007 ^a
					3	<0.001 ^{b,c}

Hastalar mortalite, sağkalım ve ölüme göre iki gruba ayrıldı. Ölen hastalarda ANG1, ANG (1-7) ve MAS düzeyleri hayatta kalan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu

Parameters	Ölen (n=11)	Yaşayan (n=59)	P
Highest alanine transferase level (U/L)	847.27±180.78	176.32±120.31	<0.001
Highest aspartate transferase level (U/L)	872.73±97.38	300.34±193.36	<0.001
Highest lactic dehydrogenase level (U/L)	910.00±68.99	480.85±143.16	<0.001
Highest creatinine phosphokinase level (U/L)	1225.45±174.84	659.49±184.37	<0.001
Lowest fibrinogen level (mg/dL)	105.00±19.37	304.02±62.36	<0.001
Lowest platelet count (cells/μL)	15309,09±3956. 63	74481.36±42870. 96	<0.001
Longest prothrombin time (s)	18.00±2.76	15.12±3.24	0.007
Longest activated partial thromboplastin time (s)	52.45±2.73	36.92±6.58	<0.001
Highest INR	2.64±0.34	1.49±0.73	<0.001
Highest D-dimer (ng/ml)	14695.09±6411. 86	5236.14±5807.14	<0.001

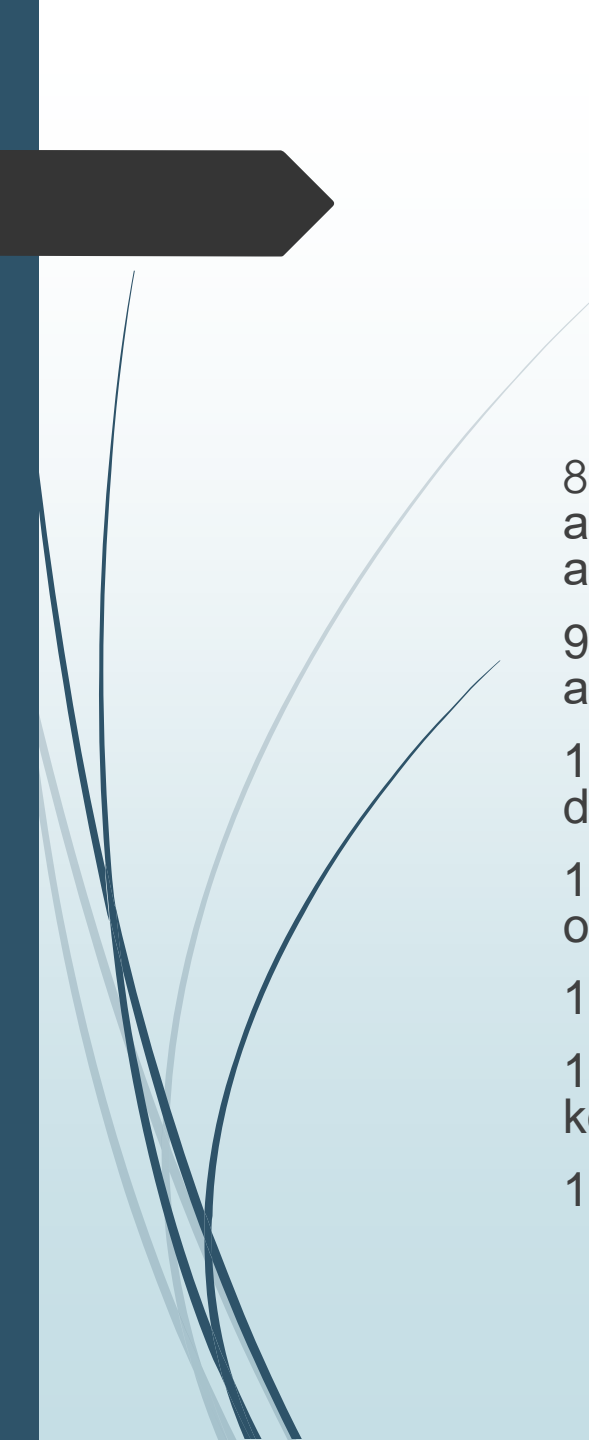
Ayrıca ölen hastalarda LDH, AST, ALT, CK, D-dimer, PT, aPTT ve INR değerleri anlamlı olarak yüksekti. Ölen grupta trombosit sayısı ve fibrinojen değerleri anlamlı derecede düşüktü

	ANG1	ANG (1-7)	MAS
	Correlation coefficient	Correlation coefficient	Correlation coefficient
	P	P	P
	(r)	(r)	(r)
ANG1		0.951 <0.001	0.901 <0.001
ANG (1-7)	0.951 <0.001		0.966 <0.001
MAS	0.901 <0.001	0.966 <0.001	
PT	-0.769 <0.001	-0.768 <0.001	-0.768 <0.001
aPTT	-0.720 <0.001	-0.704 <0.001	-0.726 <0.001
PLT	0.609 <0.001	0.611 <0.001	0.537 <0.001
fibrinogen	0.769 <0.001	0.771 <0.001	0.720 <0.001
INR	-0.717 <0.001	-0.723 <0.001	-0.744 <0.001
D-dimer	-0.843 <0.001	-0.866 <0.001	-0.774 <0.001

ANG1, ANG(1-7) ve Mas düzeyleri fibrinojen ile anlamlı, pozitif yüksek korelasyon, PT, aPTT, INR ve D-dimer ile anlamlı, negatif yüksek korelasyon gösterdi

SONUÇLAR:

1. KKKA PCR pozitif 70 erişkin hasta (35 hafif-orta (%50), 35 ağır (%50) alındı. 35 sağlıklı kontrol alındı.
2. Kırım Kongo hastalarının yaş ortalaması 54.23 ± 17.08 , kontrol hastalarının ise 56.17 ± 12.37 idi.
3. Hastaların %60 ı (n=42), kontrol grubunun %62.9 'u (n=22) erkek idi.
4. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından önemli bir fark yoktu (sırası ile $p=0.55$, $p=0.78$).
5. Çiftçilik/hayvancılıkla uğraşanlar çoğunlukta idi.
6. Ağır grupta 31 (%88,6) hastada, hafif-orta grupta ise 23 (%65,7) hastada kene tutunma öyküsü mevcuttu.
7. Ağır hastalığı olanlarda LDH, AST, ALT, CK, PT, aPTT, INR, D-dimer değerleri hafif-orta derecede hastalığı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek, trombosit sayısı, hemoglobin ve fibrinojen değerleri ise daha düşüktü.

- 
8. Hastalığın şiddeti arttıkça serum ANG1, ANG (1-7) and MAS düzeyleri azalmaktadır ve ayrıca her iki hasta grubunun düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu.
 9. Serum ANG1, ANG(1-7) ve Mas seviyeleri ile KKKA enfeksiyonunun klinik seyri arasında doğrusal ilişki bulundu.
 10. Ölen grupta ANG1, ANG (1-7) ve MAS düzeyleri hayatta kalan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu
 11. Ölen hastalarda LDH, AST, ALT, CK, D-dimer, PT, aPTT ve INR değerleri anlamlı olarak yüksekti.
 12. Ölen grupta trombosit sayısı ve fibrinojen değerleri anlamlı derecede düşüktü.
 13. ANG1, ANG(1-7) ve Mas düzeyleri fibrinojen ile anlamlı, pozitif yüksek korelasyon,
 14. PT, aPTT, INR ve D-dimer ile anlamlı, negatif yüksek korelasyon gösterdi.



► Teşekkürler