

Derleme / Review

İklim Değişikliğinin Vektörel Hastalıklara Etkisi ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı
The Effect of Climate Change on Vectorial Diseases and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Fatih Dökmedemir, Birgül Piyal

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: Dünya nüfusunun yarısından fazlası vektör kaynaklı hastalık riski altındadır. Vektörle bulaşan hastalıklar yüksek ölüm oranı ve yüksek düzeyde engelliliğe neden olmaları nedeniyle halk sağlığını tehdit eden ve ayrıntılı irdelemeyi gerektiren sorunlardır. Küresel sıcaklığın 2100 yılına gelindiğinde ortalama 1 ila 3,5 C° artacağı; ilişkili olarak vektör kaynaklı hastalıkların da daha geniş bir coğrafyada yayılacağı ve prevalansının artacağı öngörülmektedir. Ekolojik değişim Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin (KKKA) ötürüsünü etkilemekte ve böylece bulaşma riskini değiştirebilmektedir. İnsandan insana bulaşma potansiyeli düşük olduğu için sadece küçük salgınlar oluşturabilir ancak yüksek ölüm oranları nedeniyle halk sağlığı yönünden üstünde durulması gereken bir hastalıktır. Önleme çalışmalarında ribavirin yararını kanıtlanmıştır. Tedavide ribavirin etkililiği ise tartışmalıdır. Ayrıca sağlık hizmeti sunumu uygulamaları sürecinde hastalığın bulaş riski yüksektir ve yüksek viral yük nedeniyle büyük olasılıkla ölümler sonuclandır. Dünya genelinde insan ve hayvan sağlığı ile ilgilenen kuruluşların bu hastalığa karşı koruma ve tedavi yöntemleri geliştirmesi bir halk sağlığı gereksinimidir.

Anahtar Kelimeler: İklim Değişikliği, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Zoonotik Hastalıklar, Sağlık Çalışanları

Abstract: More than half of the world's population is at risk of vector-borne diseases. Vector-borne diseases are problems that threaten public health and require detailed investigation due to their high mortality rate and high level of disability. Global temperature will increase by 1 to 3.5 C° on average by 2100; In relation to this, it is predicted that vector-borne diseases will spread in a wider geography and their prevalence will increase. Ecological change affects the pattern of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and thus can change the risk of transmission. Since it has a low human-to-human transmission potential, it can only cause small epidemics, but it is a disease that should be considered in terms of public health due to its high mortality rates. The benefit of ribavirin has been proven in prevention studies. The efficacy of ribavirin in treatment is controversial. In addition, the risk of transmission of the disease is high in the process of health care delivery practices and it is likely to result in death due to high viral load. It is a public health requirement that organizations dealing with human and animal health around the world develop protection and treatment methods against this disease.

Keywords: Climate Change, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Zoonotic Diseases, Health Workers

ORCID ID of the authors: FD. [0000-0001-8998-8585](https://orcid.org/0000-0001-8998-8585), BP. [0000-0003-4170-0444](https://orcid.org/0000-0003-4170-0444)

Received 06.07.2023

Accepted 18.09.2023

Online published 13.11.2023

Correspondence- Fatih DÖKMEDEMİR- Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: fdokmedemir@gmail.com

1. Giriş

Dünya nüfusunun yarıdan fazlası vektör kaynaklı hastalık riski altındadır. Vektörle bulaşan hastalıklar yüksek ölüm oranı ve yüksek düzeyde engelliliğe neden olması nedeniyle halk sağlığını tehdit etmekte ve ayrıntılı irdelenmeyi gerektirmektedir. Vektör kaynaklı hastalıklar günümüzde tropikal bölgelerde gelişmekte olan ülkeler açısından önemli bir sorundur. Küresel sıcaklığın 2100 yılına gelindiğinde ortalama 1 ila 3,5 C° artacağı; vektör kaynaklı hastalıkların da buna paralel olarak daha geniş bir coğrafyada yayılacağı ve prevalansının artacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle vektör dağılımlarını analiz etmek; günümüz ve gelecekteki iklim senaryoları karşısında dağılımlarını ön görmek, müdahale programları geliştirmek gerekmektedir (1).

Ekolojik niş modelleri; bir türün göç etmek zorunda kalmadan mevcut popülasyonun uzun vadede devamlılığı için ihtiyaç duyduğu çevresel koşulları karakterize etmeyi amaçlar. Bu koşulların tanımlanması; türlerin potansiyel dağılımının belirlenmesini sağlar. Günümüz verileri kullanılarak kalibre edilen modeller gelecekteki iklim senaryolarına da yansıtılabilir (1).

Küresel iklim değişikliğinin sağlığa etkileri araştırılmaya başlandığından beri eklem bacaklı vektör biyolojisinin hassasiyetleri ve vektör kaynaklı patojenlerin iklim değişikliğiyle yaygınlığının artması nedeniyle vektör kaynaklı hastalıklar odak noktası haline gelmiştir (2).

Artan insan nüfusu, peyzaj, tarım uygulamaları, habitat parçalanması iklim değişikliğine neden olmakta bu da bulaşıcı hastalıkların artmasına ve yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2).

Tanım olarak küresel iklim değişikliği; sıcaklık, yağış ve rüzgar gibi meteorolojik olaylarda uzun süreli meydana gelen değişiklikleri vurgulayan küresel bir olgudur. Dünya ikliminde beklenen değişiklik özellikle daha yüksek enlemlerde ortaya çıkan sıcaklıklardır. Ayrıca yağıştaki değişiklikler bazı bölgeleri kuraklığa yatkın hale getirmektedir. Artan iklim değişikliği ve meteorolojik olaylar (şiddetli fırtınalar, aşırı sıcaklık, yoğun yağış vb.) vektör kaynaklı

hastalıkların ortaya çıkmasını çeşitli şekillerde yönlendirir:

1. Ilıman bölgelerde hava ısındıkça vektör ve vektör kaynaklı hastalıkların kutupsal yayılımı. Ayrıca ısınan hava ile türlerin ekvatorial sınırlarının kutuplara doğru daralması.
2. Tropikal ve subtropikal vektör kaynaklı hastalıkların ılıman bölgelere yayılması ve endemi oluşturma olasılığı.
 - ✓ Alıcı konumundaki yerlerde artan sıcaklıklar ile vektör ve vektör kaynaklı patojen sağ kalımının artması
 - ✓ Tropikal ve subtropikal bölgelerde vektör ve vektör kaynaklı patojenlerin artması
 - ✓ İklim değişikliğine bağlı artan insan göçüyle tropikal ve subtropikal vektör kaynaklı patojenlerin yayılımının artması
3. Artan iklim değişikliği ile endemik vektör kaynaklı hastalıkların yeniden ortaya çıkması ve vektör kaynaklı patojenlerin genotiplerinin değişmesidir (2, 3).

İklimle İlgili Çevresel Değişkenlerin Konakçıların, Patojenlerin ve Vektörlerin Fizyolojik ve Ekolojik Özellikleri Üzerindeki Etkisi;

Çevresel değişimin patojen direnci, yaşam döngüsü parametreleri veya coğrafi aralık gibi türlerin fizyolojik ve ekolojik özellikleri üzerinde doğrudan etkileri olabilir. Türlerin çevresel değişime tepkileri arasında fizyolojik alışma ve evrimsel adaptasyon bulunmaktadır.

İklim değişikliği, konakçıların, vektörlerin ve patojenlerin coğrafi dağılımını etkiler

İklim değişkenleri; konakçıların, patojenlerin ve vektörlerin coğrafi dağılımı üzerinde doğrudan etkisi olan çevresel filtre görevi görür. Bir türün yaşayabildiği uygun sıcaklık aralığının genişlemesi bu türün coğrafi dağılımının artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte iklim değişikliği faktörleri

sadece coğrafi dağılım genişlemelerine değil, aynı zamanda coğrafi dağılım kaymalarına da neden olmaktadır. Örneğin tropikal ülkelerde sıtma; yüksek rakımlı bölgelerde daha az görülür. Çünkü dağlık bölgelerde nispeten düşük sıcaklıklar vektör yaşamı için uygun değildir. Küresel ısınmaya bağlı artan sıcaklıklarla birlikte tropikal dağlık bölgelerde sıtma varlığının artması beklenmektedir.

İklim değişikliği, konakçıların, vektörlerin ve patojenlerin yaşam döngüsü özelliklerini etkiler

İklim değişkenleri; konakçıların, patojenlerin ve vektörlerin hayatta kalma, gelişme ve üremesini modüle ederek hastalık dinamiklerini etkileyebilir. Değişen iklim koşullarının doğrudan sonucu, patojenin çevrede hayatta kalmasının azalmasıdır. Örneğin dışkı ile kirlenmiş su yoluyla bulaşan Kuş Gribi A virüsünün (AIV) hayatta kalma süresi su sıcaklığına göre değişir. Artan su sıcaklığı ile AIV sağ kalımı arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu nedenle, su sıcaklıklarındaki artışlar ile birlikte AIV vakalarının azalması beklenmektedir.

İklim değişikliğinin konakçıların, vektörlerin ve patojenlerin fizyolojik kapasiteleri üzerindeki etkileri

Konakçıların bir patojene karşı duyarlılığının değişmesi konakçı immün sisteminin değişimine bağlıdır. Mekânsal dağılım gibi ekolojik faktörler konakçı ve patojeni birlikte etkilemesine rağmen enfeksiyon oluşmasında konakçı bağışıklık sistemi belirleyicidir. İklim değişikliğinin bağışıklık sistemini modüle ettiği bilinmektedir. Bu da patojenin konakçıyı enfekte edebilmesini etkilemektedir. Ayrıca konakçı bağışıklığı üzerindeki iklim etkilerinin patojen evrimi için de etkileri olabilir. Bağışıklık sistemi patojenler için önemli bir seçim mekanizması olduğundan iklime bağlı konakçı bağışıklığındaki yetersizlikler patojen evrimini değiştirebilir ve yeni virülen suşların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Konakçının patojen enfeksiyonuna duyarlılığını ve patojenlerle etkileşimini artıran ekolojik mekanizmalardan biri de

hayvan dağılımındaki ve etkileşimindeki değişikliklerdir. Hayvanların mevsimsel göçünün konakçı türlerde parazit prevalansını azalttığı düşünülmektedir. Ancak kuraklık gibi zorlayıcı koşullar hayvanların su birikintilerinde toplanmasına neden olmakta ve patojen bulaşması artmaktadır (4).

Ekoloji ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı

Son yıllarda birçok balkan ülkesinde, Rusya'nın güneybatısında ve Türkiye'de yeni kırım kongo kanamalı ateşi salgınları ortaya çıkmıştır. Türkiye 2002 yılından itibaren artan vaka sayıları ile bugüne kadar kaydedilen en büyük salgını yaşamaktadır. KKKA'nın yeniden salgın oluşturmasının nedenleri arasında vektör konumundaki hyalomma cinsi kenelerin üreme hızı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan iklim değişikliğinin büyük rolü vardır. KKKA'nın görüldüğü coğrafyada konakçı konumunda çok sayıda hayvan yaşaması hastalığın bu bölgelerde yayılmasına elverişli ortam sağlamaktadır (5).

Sıcaklık ve nem kenelerin coğrafi dağılımı ve yaşam aralığı için ana belirleyicilerdir. Artmış sıcaklık kene popülasyonlarının yıllık ve mevsimsel yaşam kalıpları üzerinde; özellikle yaşam döngülerini değiştirerek etki etmektedir. KKKA etkeninin varlığı için en az 18,91 derece kara yüzeyi sıcaklığı olması gerekmektedir. Bununla birlikte 18.16 derecelik bir kara sıcaklığı KKKA etkeninin yaşamasına olanak sağlamaz. Bu sıcaklık limitleri, KKKA'nın yüksek sıcaklık ve mevsim ile tutarlı ilişkisini açıklar. Diğer kenelerle karşılaştırıldığında hyalomma keneleri sıcak ve kuru iklimlere daha iyi uyum sağlar. Bu özellik, ilkbaharın sonlarında hyalomma kenelerinin aktivasyonuna, yaz boyunca ve sonbaharın başlarına kadar sürekli aktif kalmasına neden olmaktadır. Mikro ekolojik faktörler (örn: bitki örtüsü, mikro iklim) kene konağı dinamiklerini etkileyebilmekte ve endemik bölgelerde bile enfeksiyon seviyelerinde oluşabilecek heterojenliğe bir açıklama sağlayabilmektedir (5).

İnsanlar KKKA'nın ekolojisini etkilemekte ve böylece bulaşma riskini değiştirebilmektedir. Tarımsal faaliyetlerin azalması, arazi kullanımındaki değişimler, tavşan avının

azalması, hayvancılığın yeniden şekillenmesi, çatışma ve savaşlar Rusya, Bulgaristan, Kosova ve Türkiye'deki KKKA salgınlarıyla ilişkilendirilmektedir. Hayvan ticareti, enfekte hyalomma kenelerinin endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere taşınmasını açıklamaktadır (5).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı

Zoonotik hastalıklar, hayvanlar ve insanlar arasında geçiş gösterebilen bulaşıcı olan hastalıklardır. Tüm insan hastalıklarının yaklaşık %60'ı ve ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların ise yaklaşık %75'i zoonotik kaynaklıdır. Bu tür hastalıkların insan sağlığı; geçim kaynakları, hayvanlar ve ekosistem üzerinde yüksek düzeyde etkileri bulunmaktadır (6).

Epidemiyolojik Örüntü

Etken

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) Bunyaviridea ailesine ait Nairovirus soyundan zarflı bir RNA virüsüdür.

Nairoviruslar zarflı olduklarından dış ortama dayanıksızdırlar. Konakçı olmadan yaşayamazlar. Virüs 56 C'de 30 dakikada ve ultraviyole ışınları ile hızla inaktive olur ve %1 hipoklorit ve %2 glutraldehite duyarlıdır (7).

Bulaş

Virüs bir kene-omurgalı yaşam döngüsü ile varlığını sürdürür. Birincil vektörler Hyalomma cinsi kenelerdir. Hyalomma cinsi keneler KKKA virusu'nun hem rezervuarı hem de vektörü olarak hizmet eder. Koyun, keçi ve sığır gibi çiftlik hayvanları da içinde olmak üzere yabani ve evcil memeliler ikincil konakçılardır. Virüsün insana bulaşması: kene ısırması ve viremik hayvanların kan ve vücut sıvılarıyla mukoza ve açık yara teması yoluyla olur (8, 9, 10, 11).

Tarihçe

KKKA ilk kez 1944 yılında yaz aylarında Sovyet askerleri arasında görülmüştür. Hastalık Kırım Hemorajik Ateşi olarak

adlandırılmıştır. Daha sonra, 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastada Kongo virüsü saptanmıştır. Her iki virüsün de aynı virüs olduğu 1969 yılında anlaşılmıştır. Bundan sonra hastalık Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi olarak adlandırılmıştır (7).

Coğrafik ve Epidemiyolojik Örüntü

Hastalıkta başlıca risk faktörleri hayvancılıkla ilgili meslekler (özellikle koyun ve keçileri barındıran hayvancılık etkinlikleri), tarımsal ve agropastoral çalışmalar dikkati çekmektedir. Bu meslekler dolaylı yoldan kene maruziyetini ifade etmektedir. Kene maruziyeti; doğrudan fiziksel temas, insanlar-hayvanlardan kene çıkarma ve ev ortamlarında kenelere maruz kalmayı ifade eder. Daha düşük sıklıkta sağlık çalışanları (doktorlar ve hemşireler), veterinerler, kasaplarda görülmektedir. Birçok çalışma artan yaşın bulaşma riskini artırdığını göstermektedir (7, 10, 12, 13).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada en yüksek seropozitiflik 31-40 yaş arasında bulunmuştur. Katılımcıların büyük çoğunluğu erkeklerden oluştuğu için cinsiyet rolü değerlendirilememiştir. Fakat kene ısırığı öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Çalışma sonucuna göre bulaşta en önemli risk faktörü hayvancılık ve hayvanlarla ilgili mesleklerdir (6, 10, 12, 13).

Hastalık tanımlandığı ilk günden beri; Zaire, Uganda, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Pakistan, Avrupa, Rusya, İran ve Güney Afrika gibi birçok ülkede rapor edilmiştir. Ayrıca Kosova ve Kenya gibi çeşitli bölgelerden sporadik vakalar ve büyük salgınlar saptanmıştır (7, 10, 12, 13).

Literatürde KKKA'nın en yüksek prevalansı %24.3 ile orta ve Güneybatı Kosova'da bildirilmiştir. İran'da yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranının %14.8 - %3.87 arasında değiştiği kanıtlanmıştır. Bulgaristan'da yürütülen çalışmalarda seropozitiflik oranının %3,2 olduğu bulunmuştur. Yunanistan'da gerçekleştirilen iki çalışmada genel seroprevalans % 3.4 ila % 4.2 arasında belirlenmiştir (7, 10, 12, 13).

Son on yılda KKKA Balkan Ülkeleri'nde, Türkiye'de, Rusya Federasyonu'nun güney, batı bölgelerinde ve Ukrayna'da yeniden

salgın oluşturmaya başlamıştır. KKKA'nın yeniden ortaya çıkmasının nedenleri; tarımsal uygulamalar ve avcılık etkinliklerini, konak-kene-virüs dinamiklerini ve hayvan hareketleri gibi antropojenik faktörleri içerir (7, 10, 12, 13).

Küresel Durum

KKKA, 1954 ve 1955 yıllarında büyük bir salgının meydana geldiği Bulgaristan'da halen endemiktir. Bulgaristan'da 1953'ten 2008 yılına kadar 1.568 KKKA vakası bildirilmiştir ve genel vaka ölüm oranı %17'dir. Endemik alanlar Şumnu, Razgrad, Veliko Tırново, Filibe, Pazardjik, Haskovo, Kırcaali ve Burgaz civarındadır. Blagoevgrad Bulgaristan'da Yunanistan sınırına yakın bir bölgedir. Son zamanlara kadar düşük KKKA endemikliği ile bilinen bir bölgedir. Ayrıca 2001 ve 2003 yıllarında Arnavutluk'ta; 2001 yılında Kosova'da KKKA salgınları kaydedilmiştir. Herhangi bir insan olgusu olmadan geçen 27 yıldan sonra KKKA Rusya Federasyonu'nun güney-batı bölgelerinde 1999 yılında tekrar ortaya çıkmıştır. Rusya Federasyonu'nda 2000-2009 yılları arasında ölüm oranı %3,2 olan 1300'den fazla klinik olgu saptanmıştır (10).

Gürcistan, Kazakistan, Tacikistan, İran ve Pakistan'da da 2009 yılında yeni olgular belirlenmiştir. KKKA'nın coğrafi dağılımı Hyalomma cinsi kenelerin coğrafi dağılımına denk gelir. Avrupa'da ana KKKA Virüsü vektörü olan H. Marginatum; Arnavutluk,

Bulgaristan, Kıbrıs, Fransa, Yunanistan, İtalya, Kosova, Moldova, Portekiz, Romanya, Rusya, Sırbistan, İspanya, Türkiye ve Ukrayna'da bulunmaktadır. Kene 2006 yılında Hollanda ve Güney Almanya'da da saptanmıştır. KKKA vektörünün geniş dağılımı; konakçı olarak hizmet edebilecek çok sayıda hayvan ve Akdeniz'e komşu birçok Avrupa ülkesinde elverişli iklim ve ekolojik koşullar göz önüne alındığında KKKA hastalığının yayılımının artması mümkündür (12, 14).

Türkiye

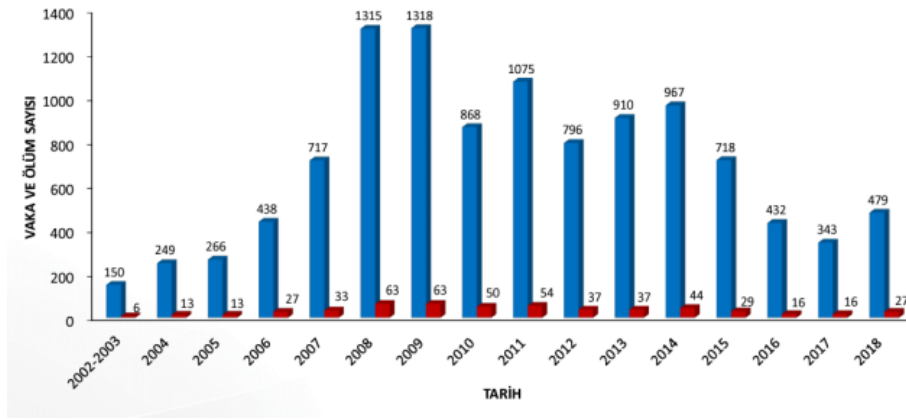
Türkiye'de; Tokat, Sivas, Yozgat hastalığın merkez üssü haline gelmiştir. Bu bölgelerdeki vakalar devam eden epidemiyolojik çalışmalara konu olmuştur. KKKA'nın Türkiye'de ilk görüldüğü yıl olan 2002'de kuşkulu olgular arasında ölüm gözlenmemiştir. Ancak 2003 yılında saptanan 10 olgudan 2'si yoğun visseral kanama nedeniyle kaybedilmiştir. Türkiye'de yürütülen farklı çalışmalarda KKKA seroprevalansı %1.6 ile %19.6 arasında bulunmuştur. Ancak Dünya'da ve Türkiye'de hastalık yükü, saptanamayan vakalar nedeniyle tahmin edilenden çok daha fazladır. Ek olarak saptanamayan vakalar yeterli ve güvenilir epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına engel olmuş ve hastalığın hafife alınmasına neden olmuştur. Oysa hastalık küresel ölçekte bir halk sağlığı tehdidir (7, 9, 10)

Tablo 1. Türkiye'de nüfusa ve yıllara göre KKKA; vaka ve ölüm sayıları, morbitide ve mortalite hızları, 2006-2017, (15).

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	1315	1,84	63	0,88
2009	72.561.312	1318	1,82	63	0,87
2010	73.772.988	868	1,18	50	0,68
2011	74.724.269	1075	1,44	54	0,72
2012	75.627.384	796	1,05	37	0,49

2013	76.667.864	910	1,19	37	0,48
2014	77.695.904	967	1,24	44	0,57
2015	78.741.053	718	0,91	29	0,37
2016	79.814.871	432	0,54	16	0,20
2017	80.810.525	343	0,42	16	0,20

*Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (Kkka)



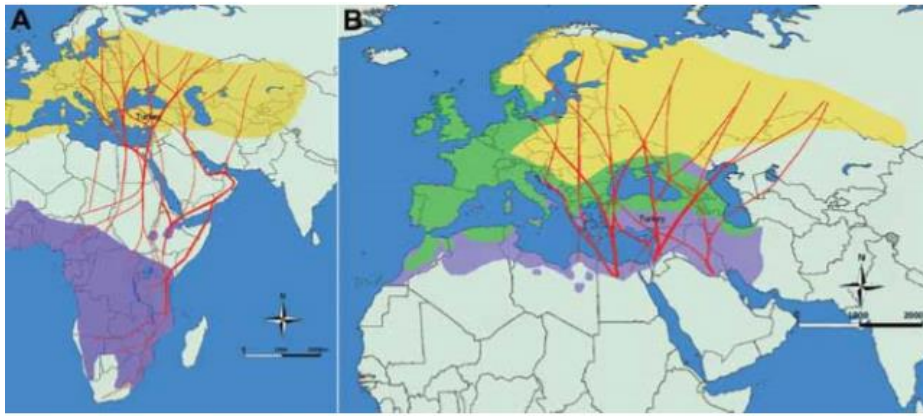
Şekil 1. Türkiye’de 2002-2018 yılları arası Kkka vaka ve ölüm sayıları grafik halinde gösterimi, (15).



Şekil 2. Kırım-kongo kanamalı ateşi (Kkka) olan hastaların coğrafi dağılımı, Türkiye, 2002-2003. İnceleme altındaki Kkka enfeksiyonu olan hastaların ikametgahları daire-dikdörtgen içinde işaretlenmiştir (7).

Türkiye'nin orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerine hastalığın, KKKA virüsü ile enfekte *Hyalomma spp.* Kenelerini taşıyan göçmen kuşlarla nakledilmiş olabileceği düşünülmektedir. Türkiye Paleartik'te üreyen ve Afrika'da kışlayan birçok göçmen kuş için göç yolunda önemli bir kara köprüsüdür. Bir çalışmada göçmen kuşlar Türkiye'deki KKKA vakalarının bir nedeni olarak araştırılmamış ancak bu kuşların virüsü yaymadaki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada kuşlar sis ağları tarafından yakalanmış ve

bantlanmıştır. Yakalanan kuşlar uluslararası bir önemi olan Çernek Kuş Ringinde keneler açısından incelenmiştir. Çalışma 2010 ve 2011 ilkbahar ve sonbahar kış mevsimlerinde ve 2012 ilkbaharında gerçekleştirilmiştir. Bütün kuş ve kene türleri kaydedilmiş ve kaydedilen bütün keneler stereomikroskop altında incelenmiştir. Yakalanan 13.377 kuşun 65' inde (%0.05) kene saptanmıştır ve bu kenelerin yalnızca 2'sinde PCR ile KKKA virüsü bulunmuştur (7, 9, 16, 17) .



Şekil 3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü taşıyan göçmen kuşların göç yolları. A) Büyük kamış bülbülü (*Acrocephalus arundinaceus*); doğu göç yolları (kırmızı çizgiler), üreme alanları (sarı alanlar) ve kışlama alanları (mor alanlar). Su kütleleri mavidir. Üremeyen kışlamayan alanlar açık yeşildir. B) Avrupa robin (*Erithacus rubecula*) doğu göç yolları (kırmızı çizgiler), yerleşik alanlar(yeşil), üreme alanları (sarı) ve kışlama alanları (mor). Su kütleleri mavidir ve üremeyen kışlamayan alanlar açık yeşildir (17).

Bir çalışmada Türkiye'de KKKA Virüsü ile karşılaşan 11 sağlık hizmeti sunucusundan 9'unun KKKA enfeksiyonu sonuçları açıklanmıştır. Çalışmanın yapıldığı dönemde Türkiye'de onaylı 7.000 KKKA vakası kaydedilmiştir. KKKA enfeksiyonu; ELISA ile Ig M pozitifliği ve/veya kandaki pozitif KKKAV PCR sonucu ile doğrulanmıştır. İki bin beş yılında sezeryan ile doğum yaptığı günde bir hastaya KKKA tanısı konmuştur. Hastaneye yatırılan hastanın tıbbi bakımında görev alan bir hemşirenin daha sonra KKKA enfeksiyonu olduğu anlaşılmıştır. Bulaşmanın; annenin cerrahi yarasının bakımı sırasında uygun olmayan cerrahi eldiven kullanımı ile ilgili olduğu belirlenmiştir (18) . Anne iyileşmiş ancak bebek doğumdan beş gün sonra kaybedilmiştir. Çocuk hastanesinin

yeni doğan servisinde çalışan bir hemşire de bebeğin entübasyonu ve aspirasyonu sırasında uygun eldiven ve maske kullanmaması nedeniyle kanlı sekresyonlara maruz kalmış ve KKKA enfeksiyonuna yakalanmıştır. Her iki sağlık çalışanı için de kuluçka süresi iki gündü. İlk hastaya semptom başlangıcında ribavirin verilmiştir. İkinci hastanın hastalığı hafif olduğu için ve gebe kalma olasılığı nedeniyle ribavirin başlanmamıştır. Her iki hasta da tamamen iyileşmiştir. Bu hastaların temaslılarına tarama yapılmış ve yenidoğan kliniğinde iki sağlık çalışanının KKKAV Ig M pozitif ancak asemptomatik oldukları saptanmıştır. Değinilen bu olgulara örnek sayılabilecek toplamda KKKA ile enfekte 9 sağlık çalışanının altısında; yeterli bariyer önlemleri olmaksızın iğne deliği

yaralanmaları ya da kontamine kanla temas öyküsü belirlenmiştir. Sağlık çalışanlarını KKKA virüsü enfeksiyonuna karşı korumak ve vücut sıvılarına yanlışlıkla maruz kalmayı kontrol etmek için entegre bir strateji geliştirilmiştir. Bütün vardiyalarda temizlik personeli de içinde olmak üzere tüm sağlık personeli KKKA'nın bulaşma riskleri, korunması ve klinik semptomları hakkında bilgilendirilmiş ve eğitilmiştir (18).

KKKA hastalarının rutin bakımı sırasında standart temas ve damlacık önlemleri genellikle KKKA virüsü enfeksiyonuna karşı koruma için yeterlidir. Önceki yıllardaki uygulamalara ek olarak, aerosol üretici işlemler sırasında havadaki enfeksiyöz partiküller için enfeksiyon izolasyon önlemleri uygulanmıştır. Şiddetli KKKA hastalarına bakım yapan sağlık çalışanlarının sayısı sınırlandırılmıştır. Bu önlemler uygulandıktan sonra mesleki KKKA virüsü enfeksiyonu meydana gelmemiştir (18, 19).

Klinik

Hastalığın inkübasyon dönemi virüsün alınma şekline bağlı olmakla birlikte 3-14 gün arasında değişir. Hastalık ateş, yaygın vücut ağrısı, ishal; bazı vakalarda deri, mukoza ve iç organlarda kanamalarla seyreden kene kaynaklı viral bir hastalıktır (6, 7, 13).

Şiddetli hastalık, yüksek ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve peteşiyal döküntü gibi ani bir semptom başlangıcıyla karakterize edilir. Bunu sıklıkla hemorajik bir durum ve bazen de çoklu organ yetmezliği takip eder (7, 8, 16).

Ağır vakalarda çoklu organ yetmezliği ve kanama bozukluğu görülür. Hastalık son evrede Akut Respiratuar Distres Sendromu

(ARDS) ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) geliştirerek ölüme neden olur (7, 8, 16).

Laboratuvar

Laboratuvar bulguları; lökopeni, trombositopeni, AST, ALT, CK ve LDH enzim yüksekliği olarak sıralanabilir. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve diğer pıhtılaşma testlerinde belirgin bozukluk görülür (9, 16, 17).

Tanı

Hastalığın kesin tanısı serum örneğinde PCR ile viral RNA'nın ya da ELİSA ile spesifik antikörlerin gösterilmesi ile konulur. KKKA hastalarında viremi 10-12 gün kadar sürdüğünden bu dönemde serumda PCR ile virüs gösterilebilir. Ig M antikörleri hastalığın 6-7. gününden başlayarak ve Ig G antikörleri ise hastalığın yaklaşık 7-10. gününden başlayarak pozitifleşir (14).

Tedavi

KKKA hastalarında birincil öncelik destek tedavisidir. Gereksinim durumunda kan veya kan ürünleri (taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu) verilmelidir. Bunlara ek olarak hastanın sıvı ve elektrolitleri izlenir, varsa organ yetmezliklerine yönelik tedavi yapılır. İlaç tedavisi olarak ribavirin önceliklidir ancak etkisi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda profilaktik olarak ribavirinin olumlu etkisi kanıtlanmıştır (16, 13).

Tablo 2. KKKA virüsü ile enfekte hastalarla karşılaşan sağlık çalışanlarında karakteristik sonuçlar, 1976-2017, (13).

	Maruziyet	Yüksek risk	Orta risk	Düşük veya bilinmeyen	Enfekte	Ölüm
Ülkeler(references)	n=175	n=107	n=65	risk n=3	n=102	n=34
Türkiye (5.7, 20-25)	49(28)	23(22)	26(40)	0	19(19)	3(9)
Pakistan (15, 26-32)	45(26)	21(20)	24(36)	0	18(18)	6(18)
Almanya (6)	18(10)	18(17)	0	0	2(2)	0

İran (33-36)	12(17)	10(9)	1(2)	1(33)	12(12)	3(9)
Hindistan (18,19)	8(5)	5(5)	3(5)	0	8(8)	6(18)
Rusya (8)	8(5)	6(6)	0	2(67)	8(8)	0
Güney Afrika (9)	8(5)	3(3)	5(8)	0	8(8)	2(6)
Tacikistan (37)	7(4)	7(7)	0	0	7(7)	2(6)
Birleşik Arap Emirlikleri (38)	5(3)	1(1)	4(6)	0	5(5)	2(6)
Kazakistan (40)	5(3)	5(5)	0	0	5(5)	5(15)
Moritanya (39)	5(3)	5(5)	0	0	5(5)	5(15)
Sudan (41,42)	3(2)	2(2)	1(2)	0	3(3)	2(6)
Arnavutluk (12)	1(1)	(1)	0	0	1(1)	0
İspanya (2)	1(1)	(1)	0	0	1(1)	0

Sonuç ve Öneriler

Diğer virüslerin aksine KKKA'nın insandan insana geçişi tipik olarak sınırlıdır. Bu nedenle karşı önlemler düşünüldüğünde önceliğin yayılma yollarının engellenmesine verilmesi gerekir. Hem keneleri hem de omurgalı konakçıları içeren karmaşık bir iletim döngüsü de içinde olmak üzere KKKA virusunun iletim dinamiklerindeki çeşitli faktörler; mevcut stratejiler tarafından genellikle gözden kaçan ancak hastalığın önlenmesi ve kontrolü için gerekli **tek sağlık** yaklaşımına borçludur. Bu da bulaş yollarını en iyi şekilde aydınlatmak, korunma önlemlerini bilmek ve uygulamaktır (19).

KKKA'nın ortaya çıkması ve/veya yeniden ortaya çıkmasının olası nedenleri arasında: tarımsal etkinliklerdeki değişiklikler, habitat parçalanması ve enfekte hayvan ve kenelerin dış alımı (ithalatı) gibi antropojenik etmenler bulunmaktadır. İklim değişikliğinin hastalığın yayılması üzerine potansiyel etkisi de göz ardı edilmemelidir (19).

Türkiye ve güneybatı Asya'da vaka sayısında son yıllardaki artışlar, yeniden ortaya çıkan bu hastalığın halk sağlığı etkilerini göstermiştir. İnsanlara zoonotik yayılma potansiyeli, geniş coğrafi yayılımı ve doğada kalıcı dolaşımı nedeniyle yüksektir. Ortaya çıkan diğer virüslerin aksine, hayvan konakçı veya kene ile yayılmasından sonra KKKA'nın insandan insana bulaşması sınırlıdır ve küçük salgımlarla sonuçlanır. Yayılmanın sınırlandırılmasının insan sağlığı için önemi; yayılma kapasitesini hafifletmek için

önlemlerin önceliklendirilmesini desteklemektir.

“Tek Sağlık” kavramı insan, hayvan ve çevre sağlığının birbirine bağlı olduğunu kabul eder; insan sağlığını daha geniş bir bağlamda ele almaya, değişiklik yapmaya ve disiplinler arası bir şekilde müdahale etmeye çabalayan hastalık önleme yaklaşımıdır. Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO/DSÖ) tarafından “Zoonotik Hastalıkların Ele Alınmasına İlişkin Üçlü Kılavuz” başlıklı sağlık tabanlı bir çerçeve yayınlanmıştır. Rehberin önemli bir bölümü, çok sektörlü bir hastalık kontrolüne ve sağlık yaklaşımı üzerine odaklanmaktadır.

Rehberin içeriği:

- I) Stratejik planlama ve acil durum hazırlığı,
- II) Zoonotik hastalıkların gözetimi ve bilgi paylaşımı,
- III) Eşgüdümlü araştırma ve yanıt,
- IV) Zoonotik hastalık önlemleri için ortak risk değerlendirmesi,
- V) Risk azaltma, risk iletişimi ve toplum katılımı,
- VI) İş gücü geliştirme.

Bu rehber zoonotik hastalıkların önlenmesi için geniş bir analiz yapmaktadır. Etkili bir gözetim sistemi hastalık insidansı ve prevalansı hakkında veri sağlar.

Vektör / konak / insan basamaklarında yüksek riskli davranışlar veya uygulamalar hakkında bilgi verir ve önlemeye yönelik girişimlerin

geliştirilmesi ve uygulanması için yol gösterir. Hyalomma kenelerinin geniş coğrafi aralığı, çok aşamalı yaşam döngüsü ve buna karşılık gelen değişkenlik nedeniyle; sürveyans değerleri insanlarda, hayvanlarda ve kenelerde KKKAV hakkında bilgi vermek için birçok sektörde eşgüdümlemelidir. Bu nedenle DSÖ, Gıda Tarım Örgütü (FAO) ve OIE de içinde olmak üzere insan ve hayvan sağlığı sektörlerinde çalışan kuruluşların tümü birbiri iletişim halinde olmalıdır (19).

Son zamanlarda ülkeye özgü KKKK gözetim sistemlerini etkilemek için beş düzey önerilmiştir. Düzeyler olgu insidansına, insanlara hastalık bulaşma potansiyeline ve sistemlerin varlığına dayanmaktadır.

Düzye 1 ülkesi: Bu ülkelerde virüs endemiktir.

Düzye 2 ülkesi: Düzensiz otoktonlu insan olguları vardır.

Düzye 3-4 ülkesi: Ülkede belgelenmiş insan olgusu yoktur, ancak Hyalomma kenelerinin varlığı da içinde olmak üzere ekolojik veriler olguların ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Düzye 5 ülkesi: Hiçbir bilgi bulunmayan ülkelerdir (18).

KKKKA sürveyans stratejileri doğal olarak farklı ülkelere özgü düzeyler arasında farklılık gösterir. Örneğin düzye 1-2 ülkelerinde insan olguları düzensiz olabileceğinden ve kamuoyunda bilinç eksikliği olabileceğinden sağlam bir strateji gerektirir. Bunun aksine düzye 5 ülkeleri gözetimi özellikle kene vektörünün varlığına odaklanmalı ve başlangıçta insanlar arasındaki seropozitif bireyleri belirlemeye odaklanmalıdır (19).

Hayvan hareketleri sonucu örnek toplanan yer karşılaşma yerinden farklı olabileceğinden serolojik verilerin yorumlanmasını zorlaştırabilir. Ayrıca bu keneler, küçük memeliler ile beslenip ve daha sonra yetişkinlik aşaması için farklı büyük bir memeli konakçıya geçer. Bu şekilde iki konakçılı bir yaşam döngüsü sergiler. Bu da serolojik izlemi zorlaştırır.

KKKK virusu bakımında ve iletiminde diğer kene türlerinin rolü iyi tanımlanmamış olsa da virüs diğer kene türlerinde de (Amblyomma, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes) saptanmıştır. Vektör yeterliliğinin değerlendirilmesi özellikle Hyalomma türü olmayan kenelerin iletim döngüsünü destekleyebileceği veya şifreli iletimde rol oynayabileceği yeni coğrafi bölgelerde KKKK oluşumu potansiyelini anlamak için çok önemlidir.

KKKK'a karşı Küresel olarak kabul gören bir aşı yoktur. Bununla birlikte, Bulgaristan'da 1974'ten bu yana Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği orijinli inaktif bir aşı kullanılmaktadır (20).

KKKK Virus, halk sağlığı için yüksek risk oluşturan öncelikli bir patojendir. KKKK enfeksiyonu ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle hastalığın önlenmesi ve tedavisi için tıbbi karşı önlemlerin geliştirilmesi acil bir gerekliliktir. Endemik bölgelerdeki sağlık çalışanları enfekte kan ve vücut sıvılarıyla korumasız temaslardan sonra enfeksiyon riski altındadır. İklim değişikliği ile birlikte KKKK hastalığının halk sağlığı açısından tehdit unsuru olma özelliği giderek artmakta ve hastalığın dikkate alınması gerekmektedir

KAYNAKLAR

1. Selman M, King TE, Pardo A. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134:136–151
2. Katzen J, Beers MF. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis. *J. Clin. Investig.* 2020; 130:5088–5099.
3. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell.* 2005; 120: 437–447.
4. Kapetanaki MG, Mora AL, Rojas M. Influence of age on wound healing and fibrosis. *J. Pathol.* 2013; 229: 310–322.
5. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 1339–1350.
6. Barkauskas CE, Noble PW. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 7. New insights into the cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014; 306: C987–C996.
7. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med.* 2012; 18: 1028–1040.

8. Hecker L, Logsdon NJ, Kurundkar D, Kurundkar A, Bernard K, Hock T, Meldrum E, Sanders YY, Thannickal VJ. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 231ra47.
9. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A Systematic Review of the Role of Dysfunctional Wound Healing in the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2016; 6: 2.
10. Coker RK, Laurent GJ, Shahzeidi S, Lympny PA, du Bois RM, Jeffery PK., McAnulty, RJ. Transforming growth factors-beta (1), -beta (2), and -beta (3) stimulate fibroblast procollagen production in vitro but are differentially expressed during bleomycin-induced lung fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 981–991.
11. Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, Berezney OH, Greenberg AH. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5: 155–162.
12. Raghov B, Irish P, Kang AH. Coordinate regulation of transforming growth factor beta gene expression and cell proliferation in hamster lungs undergoing bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J. Clin. Investig.* 1989; 84: 1836–1842.
13. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997, 390, 465–471.
14. Zhao J, Shi W, Wang YL, Chen H, Bringas P, Jr., Datto MB, Frederick JP, Wang XF, Warburton D. Smad3 deficiency attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002, 282, L585–L593.
15. Nakao, A.; Afrakhte, M.; Moren, A.; Nakayama, T.; Christian, J.L.; Heuchel, R.; Itoh, S.; Kawabata, M.; Heldin, N.E.; Heldin, C.H.; et al. Identification of Smad7, a TGFbeta-inducible antagonist of TGF-beta signalling. *Nature* 1997, 389, 631–635.
16. Hayashi H, Abdollah S, Qiu Y, Cai J, Xu YY, Grinnell BW, Richardson MA, Topper JN, Gimbrone MA Jr, Wrana JL et al. The MAD-related protein Smad7 associates with the TGF-beta receptor and functions as an antagonist of TGF-beta signaling. *Cell* 1997, 89, 1165–1173.
17. Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015, 45, 1426–1433.
18. Antoniadou HN, Bravo MA, Avila RE, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Maxwell M, Selman M. Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Investig.* 1990, 86, 1055–1064.
19. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 202–209.
20. Liu JY, Morris GF, Lei WH, Hart CE, Lasky JA, Brody AR. Rapid activation of PDGF-A and -B expression at sites of lung injury in asbestos-exposed rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997, 17, 129–140.
21. Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, Eisenberg T, Liu JY, Lasky JA, Athas G, Morris GF, Brody AR. Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet-derived growth factor. *Am. J. Pathol.* 1999, 154, 1763–1775.
22. Yi ES, Lee H, Yin S, Piguet P, Sarosi I, Kaufmann S, Tarpley J, Wang NS, Ulich TR. Platelet-derived growth factor causes pulmonary cell proliferation and collagen deposition in vivo. *Am. J. Pathol.* 1996, 149, 539–548.
23. Yoshida M, Sakuma-Mochizuki J, Abe, K et al. In vivo gene transfer of an extracellular domain of platelet-derived growth factor beta receptor by the HVJ-liposome method ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 265: 503–508.
24. Rom WN, Basset P, Fells GA, Nukiwa T, et al. Alveolar macrophages release an insulin-like growth factor I-type molecule. *J. Clin. Investig.* 1988; 82: 1685–1693.
25. Bitterman PB, Adelberg S, Crystal RG. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Spontaneous release of the alveolar macrophage-derived growth factor in the interstitial lung disorders. *J. Clin. Investig.* 1983; 72: 1801–1813.
26. Dees C, M. Tomcik, K. Palumbo-Zerr, et al., *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 3006-3015.
27. Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, Manshouri T, Adli M, Hricik T et al. Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy. *Nature*. 2012;489(7414):155-9.
28. Dees, C, Chakraborty, D, Distler, JHW. Cellular and molecular mechanisms in fibrosis. *Exp. Dermatol.* 2021; 30: 121– 131.
29. Giacomelli C, Piccarducci R, Marchetti L, Romei C, Martini C. Pulmonary Fibrosis from Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions: Lessons from Post-COVID-19 Patients. *Biochem. Pharmacol.* 2021; 193: 114812.
30. Bartis D, Mise N, Mahida RY, Eickelberg O, Thickett DR. Epithelial–Mesenchymal Transition in Lung Development and Disease: Does It Exist and Is It Important? *Thorax*. 2014; 69: 760–765.
31. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar Epithelial Cell Mesenchymal Transition

- Develops in Vivo during Pulmonary Fibrosis and Is Regulated by the Extracellular Matrix. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103; 13180–13185.
32. Ye Z, Hu Y. TGF- β 1: Gentlemanly Orchestrator in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Review). Int. J. Mol. Med. 2021; 48: 132.
 33. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, et al. Activation of Canonical Wnt Signalling Is Required for TGF- β -Mediated Fibrosis. Nat. Commun. 2012; 3: 735.
 34. Zhou B, Liu Y, Kahn M, Ann DK, Han A, Wang H et al. Interactions Between β -Catenin and Transforming Growth Factor- β Signaling Pathways Mediate Epithelial-Mesenchymal Transition and Are Dependent on the Transcriptional Co-Activator CAMP-Response Element-Binding Protein (CREB)-Binding Protein (CBP). J. Biol. Chem. 2012; 287: 7026–7038.
 35. Hill C, Li J, Liu D, Conforti F, Brereton CJ, Yao L, et al. Autophagy Inhibition-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition Augments Local Myofibroblast Differentiation in Pulmonary Fibrosis. Cell. Death Dis. 2019; 10: 591.
 36. Peng T, Frank DB, Kadzik RS, Morley MP, Rathi KS, Wang T, Zhou S, Cheng L, Lu M.M.; Morrisey EE. Hedgehog Actively Maintains Adult Lung Quiescence and Regulates Repair and Regeneration. Nature 2015, 526, 578–582.
 37. Wang C, Cassandras M, Peng T. The Role of Hedgehog Signaling in Adult Lung Regeneration and Maintenance. J. Dev. Biol. 2019, 7, 14.
 38. Bolaños AL, Milla CM, Lira JC, Ramírez R, Checa M, Barrera L, García-Alvarez J, Carbajal V, Becerril C, Gaxiola M. et al. Role of Sonic Hedgehog in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2012, 303, L978–L990.
 39. Fitch PM, Howie SEM, Wallace WAH. Oxidative Damage and TGF- β Differentially Induce Lung Epithelial Cell Sonic Hedgehog and Tenascin-C Expression: Implications for the Regulation of Lung Remodelling in Idiopathic Interstitial Lung Disease: SHH and Tenascin-C in Type-II Alveolar Cells. Int. J. Exp. Pathol. 2011, 92, 8–17.
 40. Stewart GA, Hoyne GF, Ahmad SA, Jarman E, Wallace WA, Harrison DJ, Haslett C, Lamb JR, Howie SE. Expression of the Developmental Sonic Hedgehog (Shh) Signalling Pathway Is up-Regulated in Chronic Lung Fibrosis and the Shh Receptor Patched 1 Is Present in Circulating T Lymphocytes. J. Pathol. 2003, 199, 488–495.
 41. Henke C, Marineili W, Jessurun J, Fox J, Harms D, Peterson M, Chiang L, Doran P. Macrophage production of basic fibroblast growth factor in the fibroproliferative disorder of alveolar fibrosis after lung injury. Am. J. Pathol. 1993, 143, 1189–1199.
 42. Inoue Y, King TE, Jr., Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. Am. J. Pathol. 1996; 149: 2037–2054.
 43. Romero Y, Bueno M, Ramirez R, Álvarez D, Sembrat JC, Goncharova EA, et al. MTORC1 Activation Decreases Autophagy in Aging and Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Contributes to Apoptosis Resistance in IPF Fibroblasts. Aging Cell 2016; 15: 1103–1112.
 44. Wang Y, Huang G, Wang Z, Qin H, Mo B, Wang, C. Elongation Factor-2 Kinase Acts Downstream of P38 MAPK to Regulate Proliferation, Apoptosis and Autophagy in Human Lung Fibroblasts. Exp. Cell. Res. 2018; 363: 291–298.
 45. Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Matsushima K. Macrophages in Lung Fibrosis. Int. Immunol. 2021; 33: 665–671.
 46. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH et al. Emerging Cellular and Molecular Determinants of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Cell. Mol. Life Sci. 2021; 78: 2031–2057.
 47. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and Immunity in IPF Pathogenesis and Treatment. Respir. Med. 2019; 147: 79–91.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: Çalışmaya sorumlu yazar olarak Ar. Gör. Dr. Fatih Dökmedemir, danışman öğretim üyesi olarak Prof. Dr. Birgül Piyal kat

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir