



KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

**Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI AD**

KLİMİK 2013

Sunum Planı

- **Neden önemli?**
- **Virüsün özellikleri neler?**
- **Patogeneizde neler öğrendik?**
- **Klinik bulgulara genel bakış**
- **Hangi hastalar ölüyor? Neden?**
- **Nasıl tedavi edelim? Yeni olan ne var?**
- **Aşıda neredeyiz?**

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin Önemi

- Epidemiye neden olması
- Sağlık çalışanlarına bulaş

Diğer infeksiyon hastalıklarla klinik benzerlik

•Biyoterörizm ve KKHA

Yıllar	Olgu sayısı
2002-2003	150
2004	249
2005	266
2006	238
2007	717
2008	1315
2009	1300
2010	1100
2011	1000
2012	800

A kategorisi

Arenaviruslar

Junin virus, Machupo virus, Guanarivirus, Lassa ateşi virüsü

Bunyaviruslar

Hantaviruslar, Rift Vadisi ateşi

Flaviviruslar

Dang

Filoviruslar

Ebola ve Marburg

C kategorisi

KKKA

Türkiye - 2002 Mayıs



Olgu Tanımı

Klinik Tanımlama

- Ani başlayan ateş, baş ağrısı, miyalji, artralji, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma
- Trombositopeni, lökopeni, yüksek AST, ALT, CPK, LDH

Destekleyici Bulgular

- Peteşi-ekimoz, epistaksis, hematemez, hemoptizi, melena
- Diğer kanama bulguları

Epidemiyolojik öykü

- Kene ısırığı veya teması
- Kırsal kesimde yaşama/seyahat
- Hayvan doku veya kanı ile temas
- Hastanın kan veya vücut sıvısı ile temas
- Laboratuvarda çalışma
- Hasta çevresinde benzer şikayeti olan başka olguların varlığı

Şüpheli Olgu

Klinik tanımlamaya uyan ve başka nedenle açıklanamayan olgu

Olası Olgu

Şüpheli olgu ve epidemiyolojik öyküye uyan ve destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunması **veya**

Bir bölgede başka bir nedenle açıklanamayan birden fazla şüpheli olgu-destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan olgu

Kesin Olgu

Klinik tanımlamaya uygun ve laboratuvar olarak en az bir yöntemle doğrulanmış olgu **veya** Kesin teşhis edilmiş başka bir olgu ile epidemiyolojik bağlantılı klinik olgu

Initial high rate of misdiagnosis in Crimean Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region of Turkey

KKKA doğru tanı %32.1
Ampirik antibiyotik kullanımı %23

N. TASDELEN FISGIN*, L. DOGANCI, E. TANYEL AND N. TULEK

Ondokuz Mayıs University (OMU) Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Samsun, Turkey

Table 3. *Statistical data of patients who had Crimean Congo haemorrhagic fever (CCHF) presumptive diagnosis vs. misdiagnosis*

	Misdiagnosis (<i>n</i> = 95)	Correct initial diagnosis as CCHF (<i>n</i> = 45)	<i>P</i> value
Referral hospital admission (days)	4·8	2·6	0·000*
Case fatality rate	11 (12 %)	2 (4 %)	0·224†

* Independent groups *t* tests.

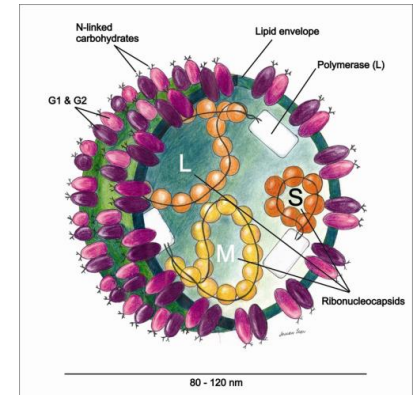
† χ^2 tests.

Table 2. *The presumptive diagnosis of the patients at time of referral*

Presumptive diagnosis	(<i>n</i> = 140)	%
Upper respiratory infections	63	45
Crimean Congo haemorrhagic fever	45	32·1
Gastroenteritis	7	5
Lower respiratory tract infection	7	5
Pancytopenia of unknown aetiology	6	4·3
Malignancy	3	2·1
Urinary tract infection	3	2·1
Gastrointestinal haemorrhage	2	1·5
Jaundice (leptospirosis)	2	1·5
Vertigo	1	0·7
Brucellosis	1	0·7
Empirical antibiotic use in patients with misdiagnosis	31/138	23

Virüsün Özellikleri

- **Bunyaviruslar negatif polariteli, tek iplikçikli, zarflı RNA virüsleri- Nairovirus genusundan**
- **Zarfı**
 - Gn ve Gc yüzey glikoproteinleri
 - Hemaglütinasyon
 - Hücreye bağlanmada
 - İmmünitede
- **Yüzeylerinde nötralizasyon ve hemaglütinasyondan sorumlu iki glikoprotein var**
- **Genomdaki 3 segment 4 yapısal protein kodlar**
 - L segmenti: RNA bağımlı RNA polimeraz
 - M segmenti: glikoproteinleri
 - S segmenti: nükleokapsid proteinini



Bulaş

- **Kene ısırması veya ezilmesi**
 - **Kan veya dokularla temas**
 - Hayvan
 - İnfekte kişi
-
- **Hastalanma olasılığı: 0.215-İnfekte olan 5 olgudan birinde KKKA gelişiyor**
 - **Ev içi yakın temasla anneden çocuğuna horizontal bulaş???**
 - **Emzirme ile bulaştığı gösterilememiş**

Patogenezi

- Virüsün direkt ve indirekt etkisi
- Virüs tarafından endotelin direkt hasarı, karaciğer disfonksiyonu ve sitokin fırtınası: DİK
- Virüsün uygunsuz Th1 cevabına neden olan sitokin fırtınasını başlatması ve bunun sonucunda virüsün konak hücreden temizlenmesinde yetersizlik, sitokin fırtınası sonucunda reaktif hemafozitoz
- Reaktif hemafozitoz sitopeniye (özellikle trombositopeni) ve ateşe neden olur
- Kanamamanın nedeni DİK, trombositopeni, endotel hasarı
- Karaciğer disfonksiyonun nedeni immün ilişkili karaciğer hasarı ve devam eden reaktif hemafozitoz sonucunda karaciğerin lenfohistiyosit infiltrasyonu

Basolateral Entry and Release of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Polarized MDCK-1 Cells[∇]

Anne-Marie Connolly-Andersen,^{1,2} Karl-Erik Magnusson,³ and Ali Mirazimi^{1,2*}

KCB/Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden¹; MTC/Karolinska Institute, SE-171 77 Stockholm, Sweden²; and Division of Medical Microbiology, Faculty of Health Sciences, SE-581 83 Linköping, Sweden³

Received 21 September 2006/Accepted 1 December 2006

- Epitelyal hücrelerin apikal ve basolateral gibi farklı kısımları bulunan asimetrik plazma membranları vardır
 - Tight junction (sıkı kavşaklar-bağlantılar) vasküler hemostazı düzenler
 - TJ'nin bozukluğu komşu hücreler arasında sızıntıya yol açabilir, KKKA TJ'lere direkt ya da indirekt etki hastalarda kanamalara neden olabilir
-
- **Amaç:** KKKA'nın epitelyal hücrelere girdiği ve bu hücrelerden salındığı bölgelerin incelenmesi
 - **Metod:** MDCK-1 ve Vero E6 hücreler kullanılmış
 - **Sonuç:** KKKA virüsünün epitel hücrelerine basolateral kısımdan girdiği, bu nedenle de virüsün kullandığı reseptörlerin basolateral yerleşimli olabileceği bildirilmiş
 - KKKA'nın TJ'lere direkt etkisi saptanmamış



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Hürrem Bodur^{a,*}, Esragül Akıncı^a, Pınar Öngürü^a, Yavuz Uyar^b, Bilkay Baştürk^c,
Mustafa Gökhan Gözel^a, Bircan Ünal Kayaaslan^a

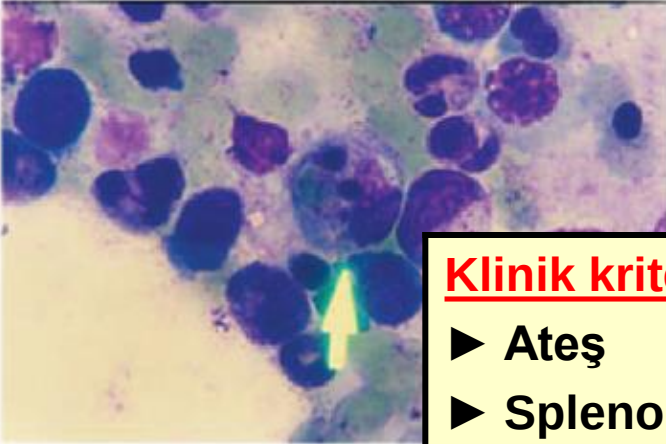
- **Adezyon molekülleri; lökosit yuvarlanması, adezyon ve transmigasyonla ilgilidir**
- **Ayrıca bazıları endotel hücre aktivasyonuna katılır**
- **ICAM-1 esas olarak vasküler endotelden ekspresse edilir**
- **VCAM-1: aktive vasküler endotel, dendritik hücre ve nöral hücre olmak üzere çok farklı hücrelerden salınır**
- **P,E,L selektin selektin ailesinden olan adezyon molekülleridir**
- **E-selektin yalnızca aktive endotelden salınırken, P-selektin trombosit membran molekül granülünde , L-selektin ise esas olarak lökosit yüzeyinde ekspresse edilir**
- **VEGF monosit ve endotel hücrelerinde üretilir, angiogenesis ve vasküler permeabilitenin düzenlenmesinde önemli role sahiptir**
- **MIF, immün cevabın ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol alır**

- **Amaç:** KKKA hastalarında vasküler endotel hasarın saptanmasında solubl hücre adezyon molekülleri (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektin, sP-selektin, sL-selektin), vasküler endotel growth faktör (VEGF) ve makrofaj migrasyon inhibitör faktörün (MIF) serumdaki düzeylerinin incelenmesi
- Hasta sayısı: 75
- Kontrol: 88

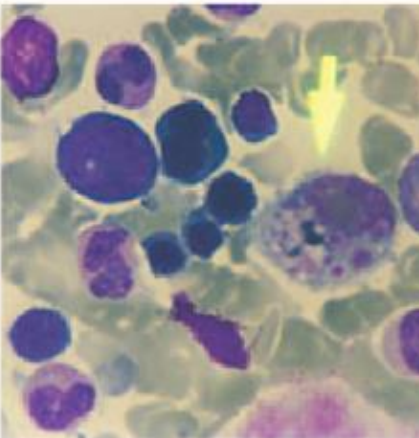
- **Sonuç:**
 - sVCAM-1 ciddi KKKA hastalarda yüksek: Endotel aktivasyonun önemli bir belirleyicisi, ciddi KKKA hastalarda prognostik faktör olabilir
 - sICAM-1, sP- selektin, sE- selektin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, bu durum hastalığın ciddi döneminde mediatörler ve inflamatuvar hücrelerin etkisine cevap olarak sICAM-1 geçici olarak yükselmiş olabilir
 - VEGF düzeyleri ciddi ve ölen hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuş: prognostik faktör olabilir
 - MIF kontrol grubuna göre anlamlı olarak KKKA hastalarda yüksek saptanmış, ancak ciddi ve ölen hastalarda anlamlı fark yok

Hemofagositoz

A



B



Klinik kriterler

- Ateş
- Splenomegali

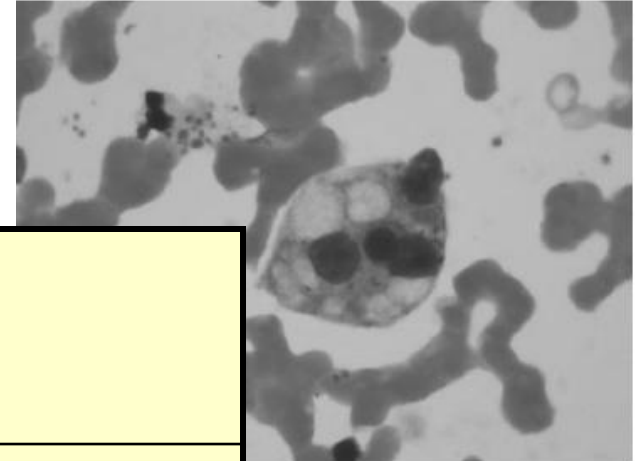
Laboratuvar kriterler

- Sitopeni
Hb<9 g/L
PLT<100x10⁹/L
Nötrofil<1x10⁹/L
- Hipertrigliseridemi (≥265 mg/dL)
ve/veya hipofibrinojenemi (≤1.5 g/L)

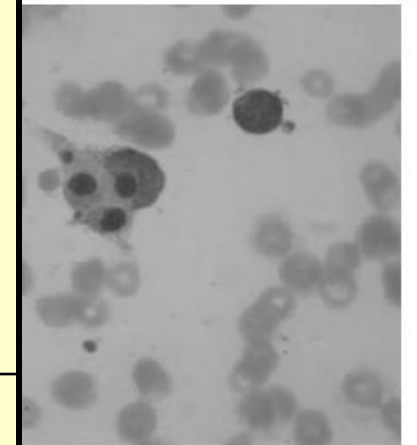
Histopatolojik kriterler

- Ki veya dalak veya lenf nodu

Figure 3. Bone marrow aspiration smear showing hemophagocytosis. A) phagocytosis of platelets and nuclear remnants by a macrophage. B) phagocytosis of platelets by a macrophage.



cytosis in the bone marrow aspiration smear. 5.



cytosis in the bone marrow aspiration smear. 4.

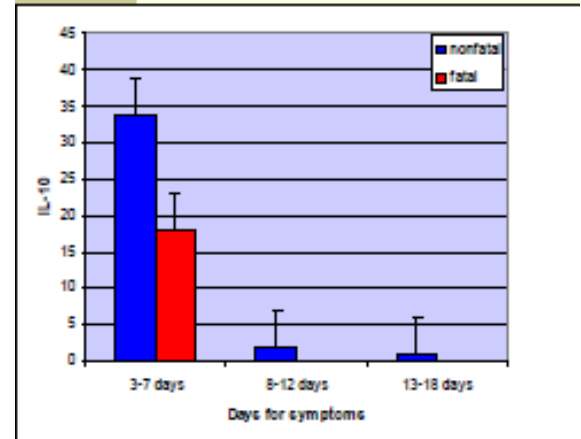
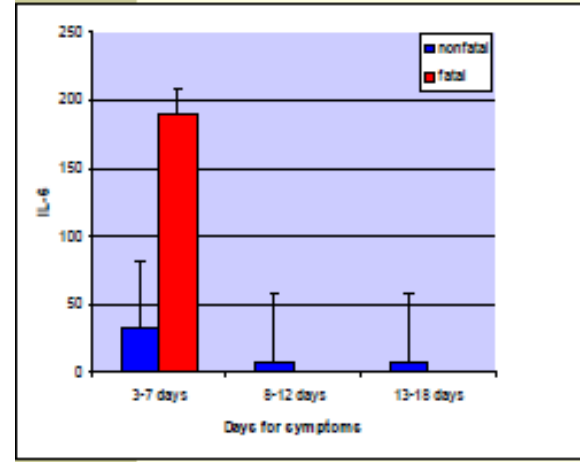
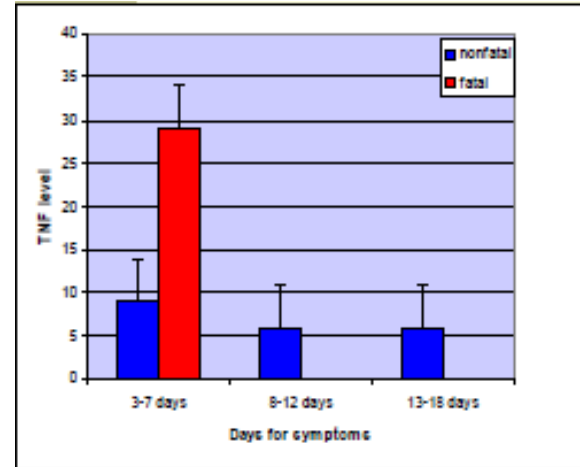
Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)–6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor– α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Onder Ergonul,¹ Semra Tuncbilek,² Nurcan Baykam,¹ Aysel Celikbas,¹ and Basak Dokuzoguz¹

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, and ²GENOM Laboratories, Ankara, Turkey

SONUÇ

- Proinflatuvar sitokin IL-6, TNF- α ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek
- Antiinflatuvar sitokin IL-10 ölen ve yaşayan hastalar arasında fark yok



Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Anna Papa^{a,*}, Silva Bino^b, Enkelejda Velo^b, Arjan Harxhi^c,
Majlinda Kota^b, Antonis Antoniadis^a

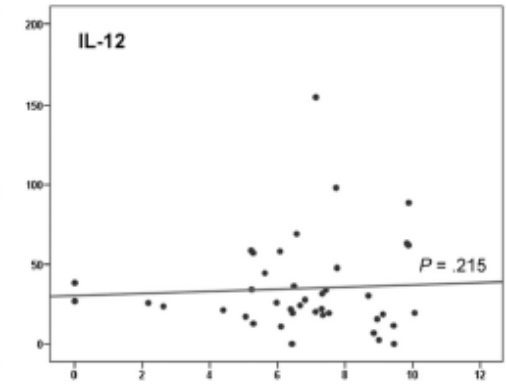
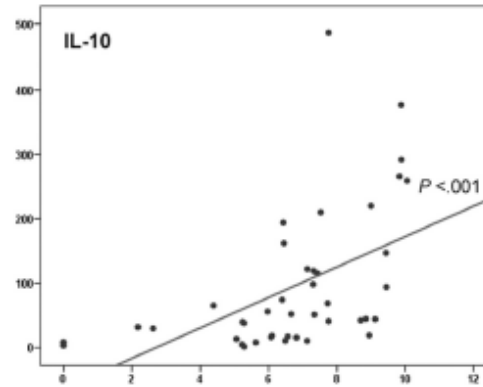
- **Amaç:** KKKA hastalarda TNF- α , sTNF-R, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ölçülmesi ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi
- **Hasta sayısı:** 51

- **Sonuç:**
 - Ölen bir hastada tüm sitokin düzeyleri yüksek
 - TNF- α ve IL-6 hastalık seyrinde yükselen sitokinler
 - TNF- α , hastalığın ciddiyeti ile ilişkili
 - IL-6 ağır ve hafif olgularda da yükselmekte

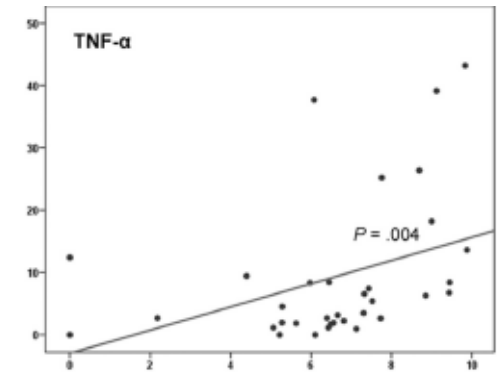
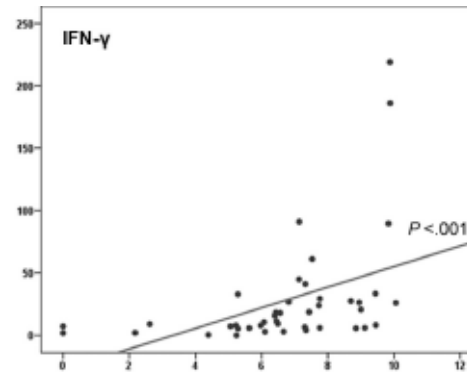
Interacting Roles of Immune Mechanisms and Viral Load in the Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever[▽]

Ana Saksida,¹ Darja Duh,¹ Branka Wraber,¹ Isuf Dedushaj,²
Salih Ahmeti,³ and Tatjana Avšič-Županc^{1*}

- **Amaç:** 46 KKKA hastada IL-10, IFN- μ , TNF- α , IL-12 ve viral yük düzeyleri ve sitokinlerle viral yük arasındaki ilişki
- Hastalar hafif, ciddi ve ölen olarak sınıflandırılmış

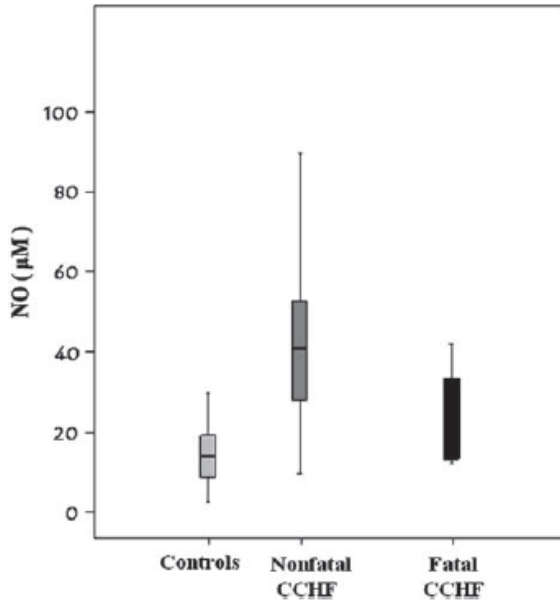


- **Sonuç:**
 - IL-10, IFN- μ , TNF- α ölen hastalarda belirgin olarak yüksek
 - IL-12 hafif hastalarda ciddi hastalara göre belirgin olarak yüksek



Serum nitric oxide levels in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever

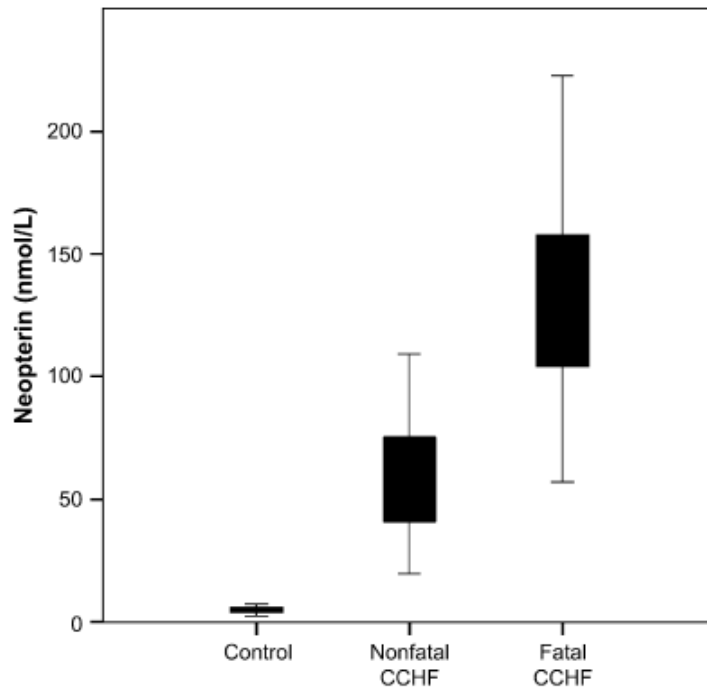
E. EDİZ TÜTÜNCÜ, YUNUS GURBUZ, BARIS OZTURK, FERIT KUSCU & IRFAN SENCAN



- Nitrik oksid düzeyleri KKKA hastalarda (n:62), kontrol grubuna (n:31) göre anlamlı olarak yüksek, ölen hastalarda yaşayan hastalara göre düzey daha düşük
- NO KKHAV inhibe etmesi yanında, $\text{TNF-}\alpha$ salınımını ve trombosit agregasyonu ve adezyonunu inhibe ederek, endotel hasarını önleyerek hastalık seyrini hafifletebilir

High serum levels of neopterin in patients with Crimean–Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality

Onguru Pınar^{a,*}, Akgul Emin Ozgur^b, Akıncı Esragul^a, Yaman Halil^b, Kurt Yasemin Gulcan^b, Erbay Ayse^a, Bayazıt Fatma Nurhayat^a, Bodur Hurrem^a, Erbil Kemal^b, Acıkel Cengiz Han^c, Cevik Mustafa Aydın^a



Hasta sayısı:51
Ölen hasta sayısı:9
Kontrol grubu:30
Neopterin düzeyi (Kontrol grubu/KKKA):
4.78/73.22 (p<0.0001)

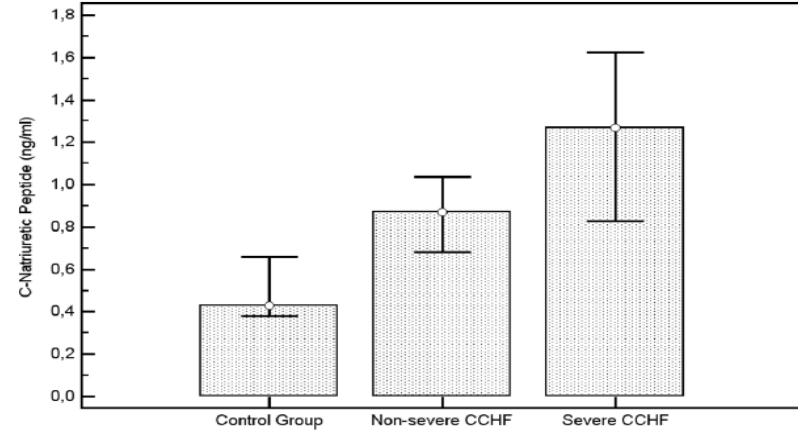
Figure 1 Serum neopterin levels in fatal and nonfatal CCHF patients compared with control cases.



C-type natriuretic peptide is associated with the severity of Crimean-Congo hemorrhagic fever

Kenan Ahmet Turkdogan ^a, Ali Zorlu ^{b,*}, Aynur Engin ^c, Fatma Mutlu Kukul Guven ^a, Muhammed Mirhan Polat ^c, Okan Onur Turgut ^d, Mehmet Birhan Yilmaz ^d

- C-tip natriüretik peptid çoğunlukla endotel hücrelerinde üretilir ve vasküler tonüsün sağlanmasında kritik rol oynar
- Proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınır
- Üç grup
 - Ciddi KKKA
 - Hafif KKKA
 - Kontrol



Sonuç

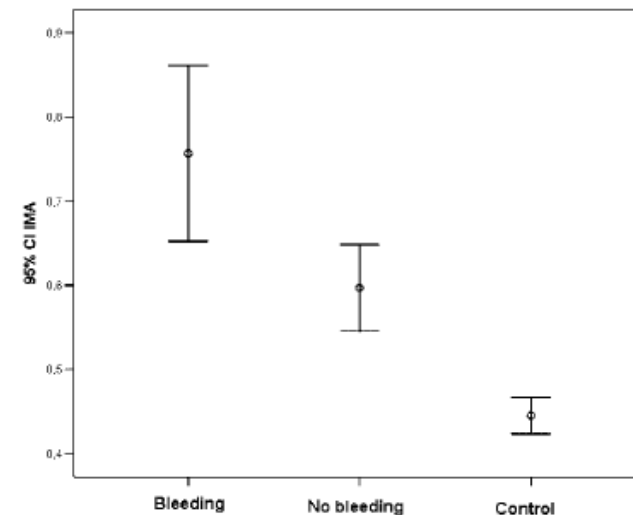
- Artmış CNP, endotel hasarının önemli bir göstergesi
- KKKA takibinde CNP düzeyleri hastaya uygulanacak yoğun bakım şartları ve agresif tedavide yol gösterici olabilir

Diagnostic and Prognostic Value of Ischemia-Modified Albumin in Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Ahmet Mentese,^{1*} İftihar Koksak,² Aysegül Uzun Sumer,³ Mustafa Arslan,² S. Caner Karahan,³ and Gürdal Yılmaz²

- **Amaç**

- İskemik modifiye albumin (İMA) iskemisinin erken saptanmasında önemli gösterge
- KKKA tanı ve prognostik faktör olarak yeri
- Hasta sayısı: 152



- **Sonuç**

- İMA düzeyleri KKKA hastada kontrol grubuna göre yüksek
- Prognostik faktör olarak iyi bir gösterge olabilir



Plasma activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Mehmet Sonmez ^{a,*}, Kemalettin Aydın ^b, Ahmet Durmus ^a, Nurgul Sucu ^b, Mustafa Yilmaz ^a, Elif Akdogan ^a, Iftihar Koksak ^b, Ercument Ovali ^a, Serdar Bedii Omay ^a

- Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI)
 - Karaciğerde sentezlenen plazma prokarboksipeptidaz benzeri bir proenzim
- Fibrinolitik sistem, fibrin oluştuktan sonra, plazminojen ve doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) fibrin yüzeyine bağlanması ile aktive olur
- Aktive TAFI, fibrinin C terminal lizin ve arginin rezidülerine bağlanır ve fibrinolizi down regüle eder



Plasma activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Mehmet Sonmez ^{a,*}, Kemalettin Aydın ^b, Ahmet Durmus ^a, Nurgul Sucu ^b, Mustafa Yilmaz ^a, Elif Akdogan ^a, Iftihar Koksall ^b, Ercument Ovali ^a, Serdar Bedii Omay ^a

• 21 KKKA hastası ve kontrol

Grup	TAFI
KKKA	7.2±2.3 µg/ml (0.95-10.31 µg/ml)
Kontrol	11.7±4.1 µg/ml (3.07-23.9 µg/ml)

• Sonuç

- Plazma TAFI aktivitesindeki azalma, olasılıkla karaciğerdeki sentezin azalması ile ilişkili
- TAFI aktivitesindeki azalma, fibrinolizis dengesini bozarak kanama komplikasyonlarına yol açan ek faktör olabilir

KKKA ve DİK

- Dissemine intravasküler koaglüsyon, intravasküler fibrin oluşumu ve mikrodolaşımda ortaya çıkan bozukluk olarak tanımlanmakta
- Hemostazı, fibrinolisisi ve inflamasyonu içeren karmaşık bir durum
- The International Society for Thrombosis and Haemostasis tarafından yapılan skarlama sistemi
 - Protrombin
 - Fibrinojen
 - Fibrin yıkım ürünleri
 - Trombosit

Değerlendirme Parametreleri	Skor
<u>Trombosit sayısı</u> ▶ >100 000/mm³ ▶ 50 000-100 000/mm³ ▶ <50 000/mm³	0 1 2
<u>Fibrin yıkım ürünleri</u> ▶ D-dimer artış yok ▶ D-dimer orta düzeyde artış ▶ D-dimerde ciddi artış	0 2 3
<u>PT</u> ▶ < 3 sn ▶ 3-6 sn ▶ > 6 sn	0 1 2
<u>Fibrinojen düzeyi</u> ▶ >1 g/L ▶ <1 g/L	0 1

Skor≥5

KKKA ve DİK

- DİK skorunda aPTT'nin yeri
- KKKA'de uzamış aPTT'nin değerlendirilmesi

Research Article

DIC Score: Statistical Relationship with PT, APTT, and Simplified Scoring Systems with Combinations of PT and APTT

TABLE 1: Conditions associated with DIC.

Associated condition	Number of patients
Sepsis	26
Trauma	6
Severe hepatic failure	12
Massive blood loss	3
After surgery	2
Leukemia	1

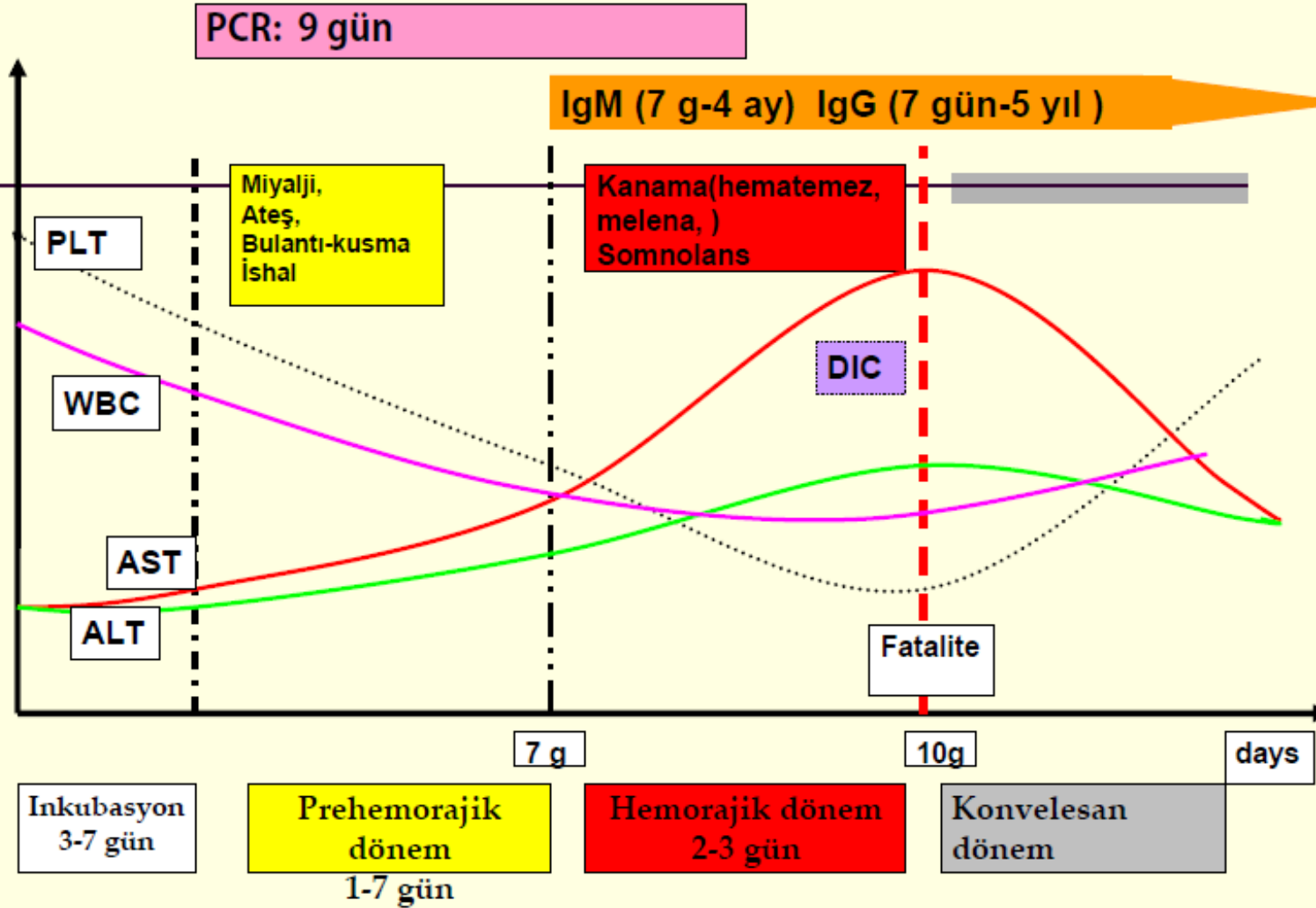
- PT: 46 hastada ↑
(1-169 sn)
- aPTT: 41 hastada ↑
(2-152 sn)
- PT+aPTT: 41 hastada ↑

SONUÇ

aPTT DİK skorlamasında tek başına anlamlı bulunmamış, ancak özellikle PT+aPTT birlikteliği önemli

Klinik

- **İnkübasyon dönemi:1-9 gün**
 - **Hastaneye yatmadan önce geçen hastalık süresi**
 - **Türkiye-5.5 gün**
 - **Birleşik Arap Emirlikleri-3.5 gün**
- **Prehemorajik dönem: 1-7 gün**
- **Hemorajik dönem: Hastalığın 3.-5. günü**
- **Konvelesan dönemi: Hastalık başlangıcından 10-20 gün sonra**



Ergönül Ö. Lancet ID 2006; 6: 203-214

Congo-Crimean Hemorrhagic Fever and Diffuse Alveolar Haemorrhage

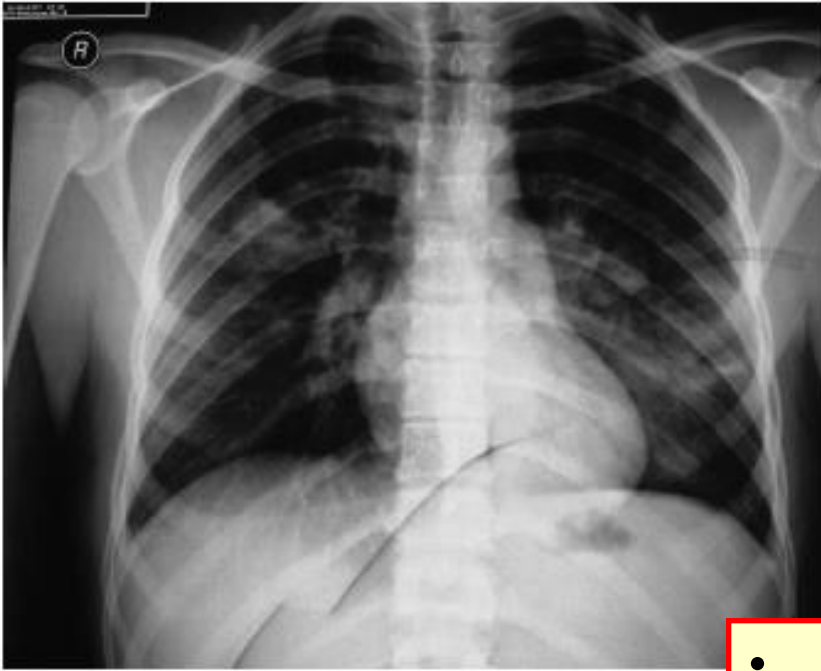
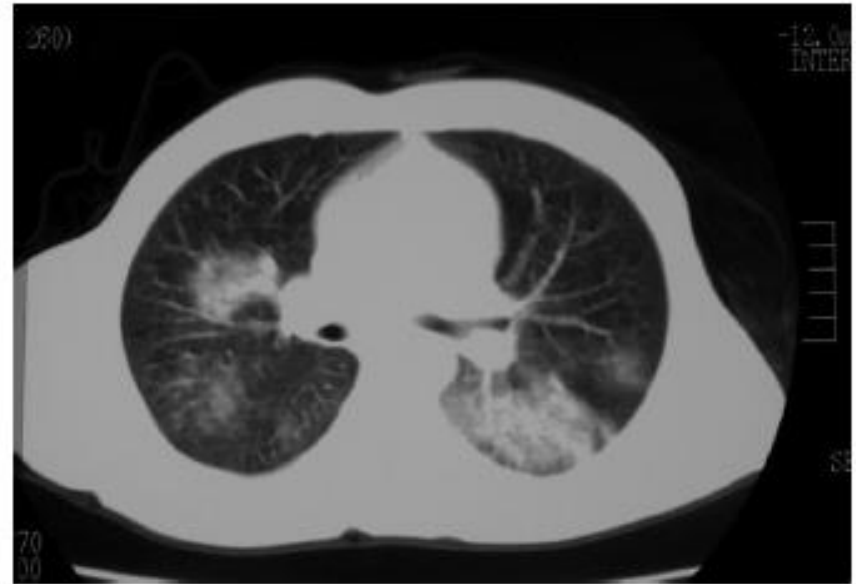


Figure 1 A chest X-ray showing bilateral patchy alveolar infiltrates



- **Olgu sunumu: Belirgin hemoptizi olmadan diffüz bilateral alveolar hemoraji ile seyreden oral ribavirin tedavisi sonrasında klinik ve radyolojik olarak hızla düzelen olgu**
- **Alveoler hemoraji endotel hasarına bağlanmış**

Respiratory Lesions in Congo-Crimean Hemorrhagic Fever

- **Amaç: KKKA hastalarında akciğer tutulumunun akciğer grafisi, laboratuvar ve klinik ile değerlendirilmesi**
 - **Hasta sayısı:283**
-
- **Sonuç:**
 - **KKKA'indeki akciğer lezyonları akut respiratuar distres sendromu ile karakterize**
 - **Hastalığın hemorajik döneminde hemoptizi, pulmoner hemoraji ve plevral kanama görülür**
 - **KKKA'indeki akciğer bulguları her dönemde görülebilir. ARDS hastalığın hemorajik döneminde sistemik inflamasyonda eşlik ettiği durumda ortaya çıkar**

Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı

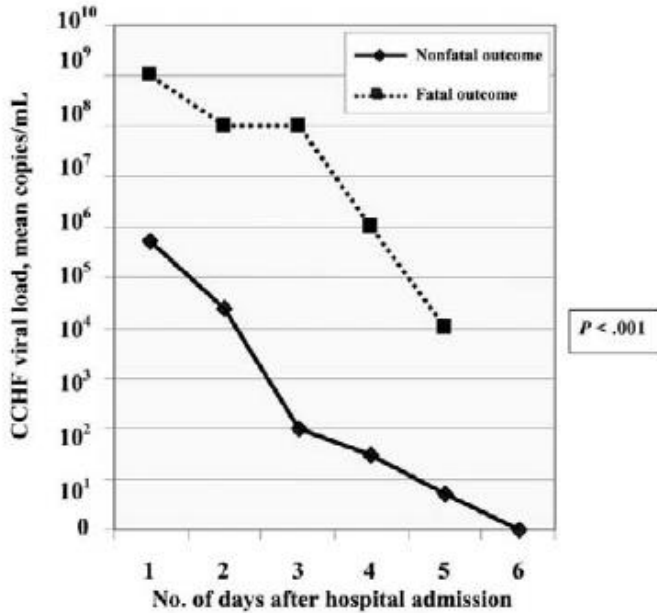
- Transfüzyon başladıktan sonraki ilk 4 saatte ortaya çıkar
- Ateş, hipotansiyon, taşipne, dispne ve grafide diffüz pulmoner infiltratlar saptanır

- Çoğu olguda ventilasyon desteği
- Mortalite %5-10
- Steroid kullanımı???

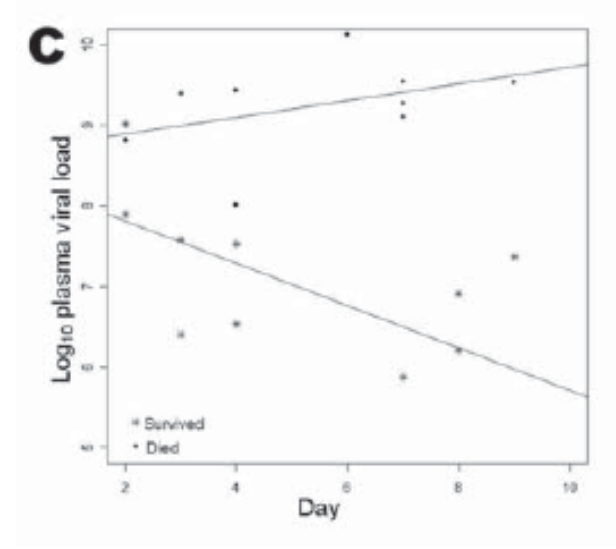
İmmünkomplekslerin oluşması ve pulmoner vasküler yatağa geçmesi sonucu vazoaktif maddeler salınır ve bunun sonucunda;

- Alveoler bölgeye sıvı kaçağı
- Kompleman aktivasyonu
- Lökositoz
- PNL aktivasyonu

Prognoz



- Ölen hastaların ortalama viral yükleri, yaşayanlardan 3 log yüksek
- Sonuç:
 - Yüksek viral yükü olan hastalarda kanama semptomları ve somnolans daha sık
 - 10⁹ kopya/ml üzerinde viral yük fatal sonucu öngörmede %88.9 sensitivite ve %92.6 spesifiteye sahip



- Ölen hastalarda ortalama viral 10⁹, yaşayanlarda 10⁶
- Sonuç:
 - Viral yükün 10⁸ ve üzerinde olması ölen hastalarla yaşayan hastalar arasında anlamlı olarak farklı
 - Kantitatif IgG değerleri viral yükle ters ilişkili



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: new suggestions

Baris Ozturk^{a,*}, Ediz Tutuncu^a, Ferit Kuscü^a, Yunus Gurbuz^a, Irfan Sencan^a, Hakan Tuzun^b

^aDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

^bMinistry of Health, Gaziantep Health Care Directorate, Gaziantep, Turkey

- **Amaç: KKKA hastalığı prognostik parametrelerinin araştırılması**
- **2005-2008 tarihleri arasında**
- **70 hasta**
- **Ölen hasta sayısı:9**
- **Yaşayan hasta sayısı:61**

	Yaşayan hasta:61	Ölen hasta:9
Kanama semptomları	18 (%66.7)	9 (%100)
Melena	0	9 (%100)
Hematemez	1 (%1.1)	8 (%88.9)
Diş eti kanaması	2 (%3.27)	8 (88.9)
Cilt kanaması	2 (%3.27)	8 (%88.9)
PLT(/10⁹/L)	37.393±25.086	11.444±4.693
aPTT (s)	46.8±9.8	81.98±24.98

	Swanepoel-1989	Bakır-2005	Ergönül-2006	Çevik-2008	Fışgın-2009	Oztürk-2012
Cinsiyet	-	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
Yaş	-	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK
Ekimoz	YOK	YOK	YOK	VAR	-	YOK
Melena	YOK	-	VAR	VAR	-	VAR
Hematemez	YOK	-	VAR	VAR	-	VAR
Somnolans	YOK	-	VAR	VAR	YOK	-
AST ↑	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
ALT ↑	VAR	YOK	VAR	VAR	VAR	YOK
CPK ↑	YOK	VAR	YOK	VAR	VAR	YOK
LDH ↑	YOK	VAR	YOK	VAR	VAR	VAR
Fibrinojen	VAR	-	VAR	YOK	-	VAR
PT ↑	-	-	VAR	VAR	VAR	VAR
aPTT ↑	VAR	-	VAR	VAR	VAR	VAR
INR ↑	-	VAR	-	-	-	VAR
Trombositopeni	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR	VAR
D-dimer	-	-	-	-	-	VAR
CRP	-	-	-	-	-	VAR
Lökositoz	VAR	YOK	YOK	YOK	-	YOK
IgA	-	-	-	-	-	YOK
IgM	-	-	-	-	-	VAR
IgG	-	-	-	-	-	VAR
C3	-	-	-	-	-	VAR
C4	-	-	-	-	-	VAR

A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Mehmet Bakir¹, Aynur Engin¹, Mustafa Gokhan Gozel¹, Nazif Elaldi¹, Saadettin Kilickap² & Ziyet Cinar³

Parametreler	Sınıflama	CSS puanlama
AST	<5XNÜS	0
	≥5XNÜS	1
ALT	<NÜS	0
	≥NÜS	1
LDH	<3XNÜS	0
	≥3XNÜS	1
BK	<10 000 hücre/μl	0
	≥10 000 hücre/μl	1
Hepatomegali	YOK	0
	VAR	1
Organ yetm	YOK	0
	VAR	1
Kanama	YOK	0
	VAR	1
Yaş	<60	0
	≥60	1

Parametreler	Sınıflama	CSS puanlama
<u>DIC</u>		
PLT	≥100 000 hücre/μl	0
	50-100 000 hücre/μl	1
	<50 000 hücre/μl	2
PT uzaması	<3 sn	0
	3-6 sn	1
	≥6 sn	2
Fibrinojen	≥100 mg/dl	0
	<100 mg/dl	1
D-dimer	Normal	0
	>NÜS ve <10X NÜS	1
	≥10XNÜS	2

A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Mehmet Bakir¹, Aynur Engin¹, Mustafa Gokhan Gozel¹, Nazif Elaldi¹, Saadettin Kilickap² & Ziynet Cinar³

n:237

İlk günlük CSS			
	0-5	6-10	≥11
Yaşayan (n:224)	158 (100)	63 (90)	3 (33)
Ölen (n:13)	0 (0)	7 (10)	6 (67)

n:220

Üçüncü günlük CSS			
	0-5	6-10	≥11
Yaşayan (n:213)	142 (100)	71 (95)	0 (0)
Ölen (n:7)	0 (0)	4 (5)	3 (100)

6 hasta kaybedilmiş, 11 hasta taburcu

Lenfosit Subgrupları ve KKKA

Table 1 The lymphocyte subgroups in the CCHF patients (with normal ranges added to age).

Patient	Age (year)	T Cell		B Cell (CD19)	NK Cell (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺)
		CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺		
No 1	4	35 (26–49)	33 (9–35)	17 (11–31)	15 (5–28)
No 2	14	38 (26–48)	30 (16–32)	19 (10–30)	13 (8–30)
No 3	15	31 (26–48)	30 (16–32)	16 (10–30)	23 (8–30)
No 4	7	29 (24–47)	35 (17–37)	15 (10–27)	21 (8–28)
No 5	13	38 (26–48)	33 (16–32)	14 (10–30)	15 (8–30)
No 6	8	34 (24–47)	36 (17–37)	16 (10–27)	14 (8–28)
No 7	4	33 (26–49)	34 (9–35)	19 (11–31)	14 (5–28)
No 8	13	33 (26–48)	34 (16–32)	17 (10–30)	16 (8–30)
No 9	11	33 (26–48)	33 (16–32)	17 (10–30)	19 (8–30)

- CD3⁺CD4⁺ T hücrelerinde ve NK hücreleri normal düzeyde bulunurken CD3⁺CD8⁺ T hücrelerinde üst limitin üstünde saptanmış (9 çocuk hastada)
- Viral yükü yüksek olan ve mortal seyreden hastalarda CD3⁺CD8⁺ T hücreleri yüksek saptanmış
- Ölen hastalarda NK hücre sayısı yüksek bulunmuş, prognostik bir gösterge olabilir

Tedavi Yaklaşımı

- 1. Kanama diyatezinin kontrolü**
- 2. Destek tedavisi**
- 3. Antiviral tedavi**
- 4. Diğer tedavi yaklaşımları**

Kanama Diyatezinin Kontrolü

Dikkat edilmesi gereken durumlar

- Aspirin benzeri ilaçlar
- Antikoagülan tedavi
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verilmemeli
- İntramuskuler enjeksiyondan kaçınılmalı

Taze donmuş plazma desteği

- TDP 4 saat içinde santrifügasyonla ayrılmış ve donörden alınmayı izleyen 6 saat içinde hızlı bir şekilde dondurulmuş plazmadır

Trombosit desteği

- Aferez 6-8 adet random trombosit eş
- Trombosit ömrü 7-10 gün, alındıktan 4 gün sonra verilen trombositin %65'i tüketilmiştir

KKKA Destek Tedavi

Tedavi	Endikasyon	Doz
Trombosit	▶ Kanama (hematemez, melena, epistaksis gibi) ve $PLT < 50\ 000 /mm^3$ ▶ $PLT < 50\ 000 /mm^3$ ve invazif girişim ▶ $PLT < 20\ 000 /mm^3$ ve hemostaz parametrelerinde sorun, ateş ▶ $PLT < 10\ 000 /mm^3$ ve koagülasyon parametreleri normal, ateş yok	▶ 1 U aferez veya ▶ 1 U PLT/15 kg
Taze donmuş plazma	▶ $INR > 1.5$ ▶ aPTT'nin normal sınırların üzerinde olması	▶ 10-15 mL/kg/gün-iki dozda
Parasetamol	▶ Ateş	▶ 10 mg/kg, 4-6 saatte bir

KKKA Destek Tedavi

Tedavi	Endikasyon
Hızlı sıvı replasmanı ve eritrosit süspansiyonu	► Grade 4 Kan kaybı >%40 (>2000 mL)
Hızlı sıvı replasmanı ve eritrosit süspansiyonu	► Grade 3 Kan kaybı %30-40 (1500-2000 mL)
Sıvı replasmanı ve eritrosit süspansiyonu (anemi, devam eden kan kaybı, veya kardiyak yetersizlik)	► Grade 2 Kan kaybı %15-30 (750-1500 mL)
Eritrosit süspansiyonuna ihtiyaç yoktur (ancak anemi, sekonder sıvı kaybı, kardiyak ve respiratuvar komplikasyonlar dışlanmalı)	► Grade 1 Kan kaybı <%10 (<750 mL)

KKKA Destek Tedavi

Tedavi	Endikasyon
Hemodiyaliz	▶ Renal yetmezlik ▶ Hiperpotasemi ▶ Ciddi metabolik asidoz ▶ Üremik perikardit ▶ Sıvı yüklenmesi
Mekanik ventilasyon	▶ Respiratuvar yetmezlik ▶ $PAO_2 < 55 \text{ mm-Hg}$ ($FIO_2 \geq \%60 \text{ O}_2$) ▶ $PACO_2 > 45 \text{ mm-Hg}$ ▶ $pH < 7.3$

Reflakter Trombositopeni

- Trombosit alloimmünizasyonu
- Trombositlere karşı çapraz antikor oluşumu
- CCI: Collected count increment-düzeltilmiş sayı artışı ile değerlendirilir
- CCI transfüzyondan 1 saat ve 24 saat sonra değerlendirilmeli

CCI=Absolu trombosit artışı/Transfüze edilen trombosit sayısıXBSA

CCI

- 1. saatte $>7.5 \times 10^9/L$
- 24. saatte $>4.5 \times 10^9/L$

Antiviral Tedavi

Table 1

Summary of literature published since 1985 on the efficacy of ribavirin

Ribavirin

Country	Treated/total cases	Study type	Prophylaxis Treatment	Reference
South Africa	6/9	Observational		van de Wal et al. (1985)
Pakistan	2/2			Fischer-Hoch et al. (1995)
Pakistan				
Pakistan				
Pakistan				
Iran				
Turkey				
Iran				
Iran				
Turkey				
Turkey				
Turkey				
Turkey				
Turkey				
Turkey				
Iran				
Iran				
Iran				
Turkey				

- Ribavirin geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip pürün nükleozidi
- İndirekt etkisi
 - İnosine monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu
 - İmmünomodülatör etki
- Direkt etkisi
 - Polimeraz inhibisyonu
 - Letal mutasyon
 - mRNA engellenmesi
- İlk etkinlik 1989'da invitro tanımlanmış
- Son çalışmalarda (1993, 2004, 2010) ribavirinin etkinliği tanımlanmış-invitro

Diğer Tedaviler

- Steroid
- İmmün Serum
- İntravenöz immünoglobulin (IVIG)

The Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever With High-dose Methylprednisolone, Intravenous Immunoglobulin, and Fresh Frozen Plasma

Erol Erduran, MD, Ayseur Bahadir, MD,* Nil Palanci, MD,† and Yusuf Gedik, MD†*

- **Amaç:**
 - Makrofaj aktivasyonunun süpresyonu ve reaktif hemofagositik lenfohistiyositozisin (HLH) tedavisi amacıyla: yüksek doz metil prednizolon (MP) (5-30 mg/kg/gün)
 - DİK tedavisi amacıyla: taze donmuş plazma (TDP)
 - Makrofaj aktivasyonunun ve sitokin fırtınasının süpresyonu amacıyla: intravenöz immünoglobulin (IVIG)
- 17 hasta (15 aylık-17 yaş arasında)
- 12 hastada KKKA ilişkili reaktif HLH

İlaç uygulama süresi ve laboratuvar parametrelerinin normale dönme zamanı

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10	Olgu 11	Olgu 12
MP	20	15	16	8	7	7	5	-	15	-	9	10
IVIG	-	2	-	-	2	-	-	2	2	-	2	2
TDP	12	11	8	1	3	3	3	9	16	3	2	10
D- dimer	2	11	8	1	3	3	3	9	16	5	4	14
PLT	7	3	2	2	2	3	3	2	8	4	8	10
BK	4	4	2	2	2	3	3	2	8	5	8	3

The Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever With High-dose Methylprednisolone, Intravenous Immunoglobulin, and Fresh Frozen Plasma

Erol Erduran, MD, Aysemur Bahadir, MD,* Nil Palanci, MD,† and Yusuf Gedik, MD†*

- **Sonuç**
 - **KKKA ile ilişkili reaktif HLH tedavisinde MP, IVIG ve TDP etkilidir**
 - **MP ve TDP tanıdan kısa süre sonra başlanmalı, IVIG ise MP yanıt alınamadığı ciddi trombositopeni durumunda ve peteşi ve ekimoz olduğu durumlarda kullanılmalı**

Short Communication

Prompt Administration of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Virus Hyperimmunoglobulin in Patients Diagnosed with CCHF and Viral Load Monitorization by Reverse Transcriptase-PCR

Ayhan Kubar*, Mustafa Hacıomeroglu¹, Aykut Ozkul², Umit Bagriacik³,
Esragul Akinci⁴, Kenan Sener, and Hurrem Bodur⁴

*Gulhane Military School of Medicine, Ankara; ¹Refik Saydam Hygiene Center, Ankara;
²Ankara University, Ankara; ³Gazi University, Ankara; and
⁴Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

(Received May 10, 2011. Accepted August 9, 2011)

- Hasta sayısı 26
- Her hastaya 10 ml (400 KU) KKKAV hiperimmünoglobulin iv tek doz
- Viral yük monitorizasyonu

86.6% (15/15) and 2 patients died despite CCHFV hyperimmunoglobulin administration. CCHF is a very serious and highly fatal infection, particularly for patients in the defined high-risk group. Prompt administration of CCHFV hyperimmunoglobulin might be a very promising new treatment approach, especially for high-risk individuals.

- Spesifik hiperimmünoglobulin özellikle viral yükü düşürmede etkili bulunmuş



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



Review

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Current and future prospects of vaccines and therapies☆

Maryam Keshtkar-Jahromi^a, Jens H. Kuhn^b, Iva Christova^c, Steven B. Bradfute^d,
Peter B. Jahrling^b, Sina Bavari^{d,*}

- İlk 1970: inaktive aşı-Sovyet askerlerini KKKA'den korumada
- 1971: Aynı askerler tekrar aşılanmış
- 1974: Sovyet aşısı Bulgaristan'da onaylanmış
 - Gönüllülerde 15-20 yıldan beri 2 yıl aralarla yapılan aşılamada antikor düzeyi yüksek
- 2008: Bulgaristan'da üretici tarafından tanımlanan *Active substance*
- 2006: ABD'de KKKA genom M segmentini içeren DNA aşısı

SON SÖZ

Şüpheli olguların değerlendirilmesi

- Klinik bulgular
 - Ateş, miyalji, kanama
- Öykü
 - Endemik bölgeden başvurma
 - Endemik bölgede açık alanda yapılan aktivite (piknik, yürüyüş gibi)
 - Kene teması öyküsü
 - Endemik bölgede çiftçilik
- Laboratuvar testler
 - Trombosit ve beyaz küre düzeylerinde düşme
 - AST, ALT, LDH ve CPK düzeylerinde artış

Koruyucu önlemler

- Hastanın izole edilmesi
- Bildirimin yapılması
- Bariyer önlemlerinin uygulanması

Tanı koydurucu testlerin yapılması

- Serumda PCR ve ELISA
 - IgM veya PCR pozitifliği
 - Ayırıcı tanı testleri

Tedavi yaklaşımı

- Erken olgularda ribavirin tedavisi başlanması
- Hematolojik destek
 - Taze donmuş plazma
 - Trombosit solüsyonu
- Solunum desteği

Takip

- Herhangi bir rekürren olgu bildirilmemiştir. Bu nedenle takiple ilgili bir tanımlama yoktur

Temas sonrası profilaksi

- Yüksek risk durumunda ribavirin
- Düşük risk durumunda tam kan sayımı ve biyokimyasal testler 14 gün süreyle takip edilmeli