

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

E. Ediz TÜTÜNCÜ

Tarihçe

- 12. yy'da bugünkü Tacikistan bölgesinde bir hemorajik sendrom tanımlanmış.
- Hastalık ilk kez klinik olarak 1944-45 yıllarında Kırım'da çiftçilere yardım eden Sovyet askerleri arasında görülmüş ve yaklaşık 200 kişiyi etkilemiştir.

Tarihçe

- 1967'de hastaların kan ve doku örneklerinin yenidoğan farelere inokülasyonu ile viral izolasyon yapılmıştır.

Tarihçe

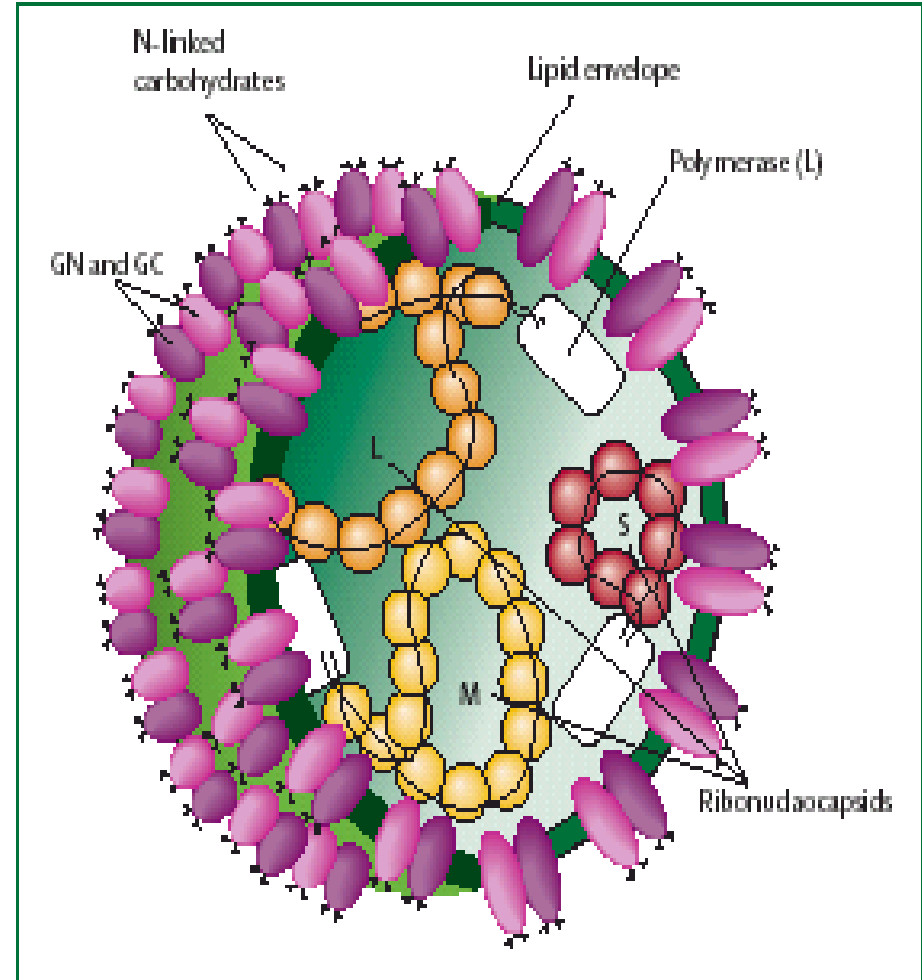
- “Kırım hemorajik ateşi” tablosundan sorumlu olan virüsün, Kongo’da 1956 yılında ateşli bir hastadan elde edilen virüsle aynı antijenik yapıya sahip olduğu saptanınca, virüs “Kırım Kongo Hemorajik Ateşi” etkeni olarak adlandırılmıştır.

Mikrobiyoloji

- Bunyaviridae Ailesi
 - Ortobunyavirus
 - Hantavirus
 - Phlebovirus
 - Tospovirus
 - Nairovirus *KKKA virüsü, Hazara virüs, *Nairobi koyun hastalığı virüsü, *Dugbe virüs

Mikrobiyoloji

- Bunyavirüsler,
negatif polariteli,
tek iplikçikli,
zarflı RNA virusu
- Yüzeylerinde
nötralizasyon ve
hemaglütinasyondan
sorumlu iki
glikoprotein bulunur.



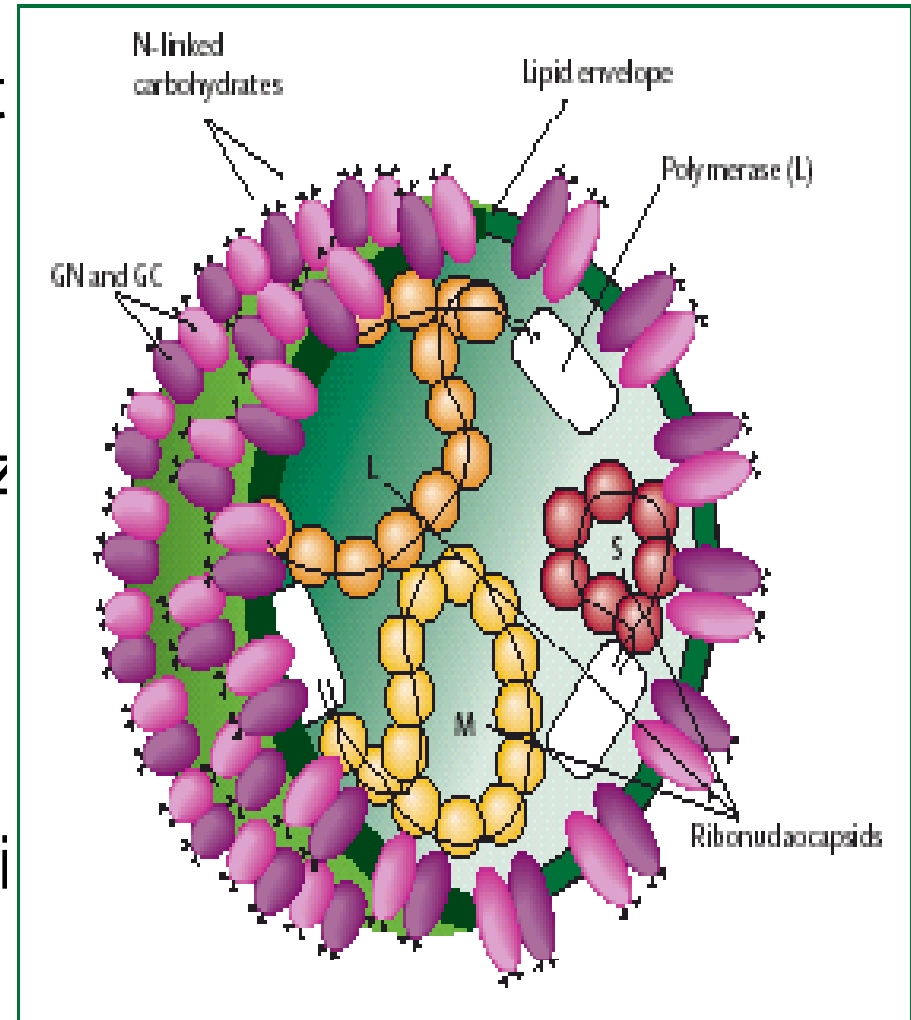
Mikrobiyoloji

- Genomdaki 3 segment 4 yapısal proteini kodlar.

L segmenti, RNA bağımlı RNA polimeraz

M segmenti, glikoproteinleri

S segmenti, nükleokapsid proteinini





Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Comparative Immunology, Microbiology
& Infectious Diseases 30 (2007) 375–389

C OMPARATIVE
I MMUNOLOGY
M ICROBIOLOGY &
I NFECTION
D ISEASES

www.elsevier.com/locate/cimid

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

Shigeru Morikawa*, Masayuki Saijo, Ichiro Kurane

*Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen,
Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan*

Received 17 January 2007

Abstract

Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a severe hemorrhagic fever in humans with a case fatality rate of up to 50%. A causative agent of CCHF is CCHF virus, which is a tick-borne

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

- KKKA virüsünün RNA genomundaki 3
segment (S, M, L)
viral nükleokapsid (N)
membran glikoprotein precursor (GPC)
RNA bağımlı RNA polimeraz (L)

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

- S RNA segmenti tarafından kodlanan N proteini nükleokapsidin major komponentidir.

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

- M RNA segmentinin GPC proteini, büyük bir poliproteindir.
- Bu protein, ER'da signalase aracılığıyla 140 kDa PreGn ve 85 kDa PreGc'ye ayrılır.
- PreGn'den, ER/cis Golgi ağında, SKI-1 proteaz ile Gn ve GP38 oluşur.

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

- PreGc'den, ER/cis Golgi ağında, SKI-1 benzeri proteaz ile Gc oluşur.
- Olgun Gn ve Gc glikoproteinler, virionun biraraya geldiği ve salındığı Golgide lokalize olur.

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

- L RNA segmenti ile ~4000 aa'ten oluşan RNA bağımlı RNA polimeraz kodlanır .

J Virol. 2007 Dec;81(23):13271-6. Sep 26.

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein processing by the endoprotease SKI-1/S1P is critical for virus infectivity.

Bergeron E, Vincent MJ, Nichol ST.

Special Pathogens Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-borne and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein processing by the endoprotease SKI-1/S1P is critical for virus infectivity

- KKKA virüsü M RNA segmenti, proteolitik olarak işlendikten sonra glikoprotein öncülleri PreGn ve PreGc'ye dönüşen bir poliprotein kodlar.
- Gn glikoproteinin oluşumunda “subtilisin kexin isoenzim-1/site-1 proteaz” (SKI-1/S1P) kilit rol oynar.
- SKI-1/S1P eksik hücreler, infeksiyöz virüs üretemezler.

Identification of a Novel C-Terminal Cleavage of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus PreG_N That Leads to Generation of an NS_M Protein[▽]

Louis A. Altamura,¹ Andrea Bertolotti-Ciarlet,¹ Jeffrey Teigler,² Jason Paragas,^{3†}
Connie S. Schmaljohn,³ and Robert W. Doms^{1*}

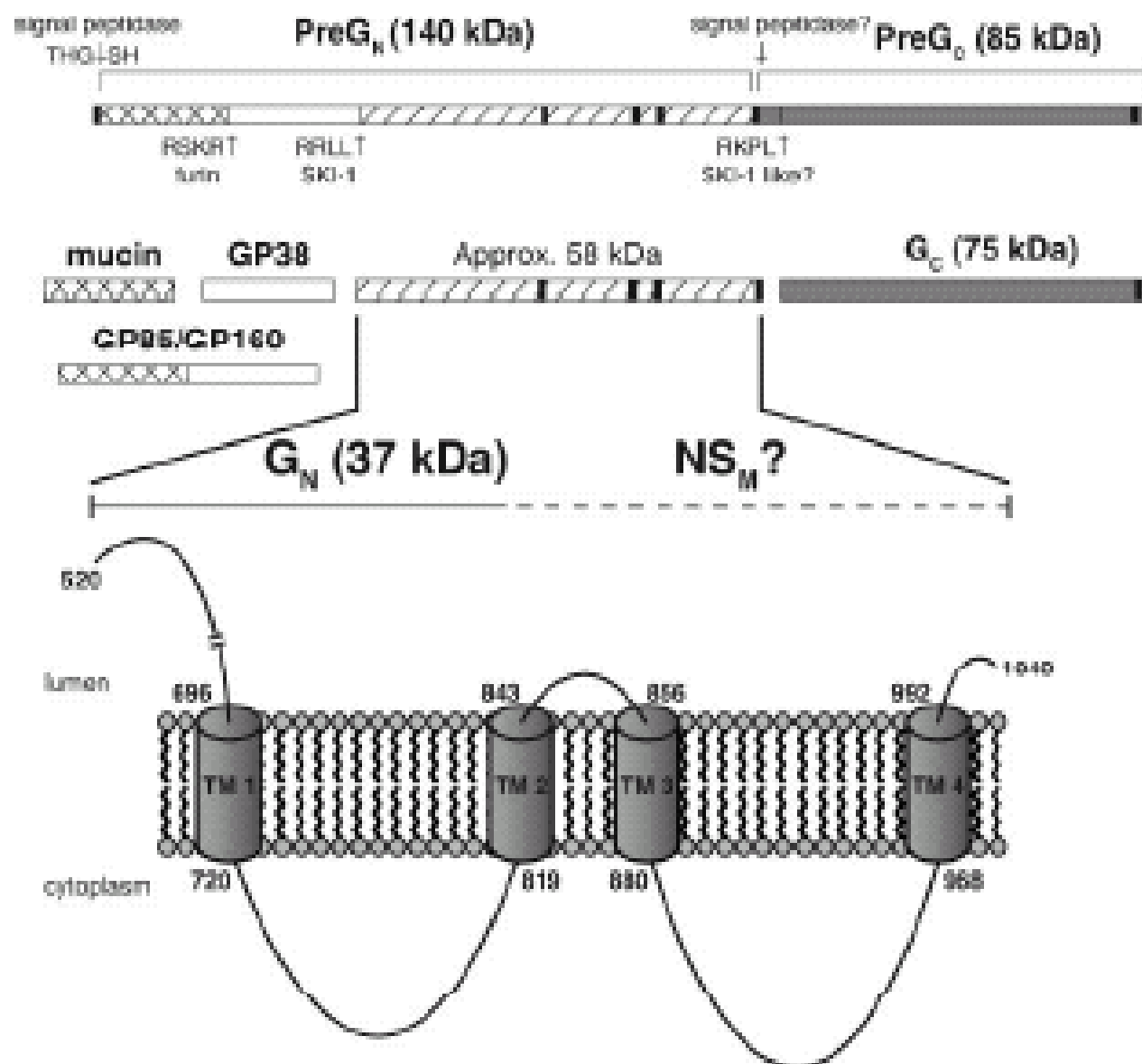
Department of Microbiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104¹; Ursinus College, Collegeville, Pennsylvania 19426²; and United States Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, Maryland 21702³

Received 12 December 2006/Accepted 29 March 2007

The structural glycoproteins of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV; genus *Nairovirus*, family *Bunyaviridae*) are derived through endoproteolytic cleavage of a 1,684-amino-acid M RNA segment-encoded polyprotein. This polyprotein is cotranslationally cleaved into the PreG_N and PreG_C precursors, which are then cleaved by SKI-1 and a SKI-1-like protease to generate the N termini of G_N and G_C, respectively. However, the resulting polypeptide defined by the N termini of G_N and G_C is predicted to be larger (58 kDa) than mature G_N (37 kDa). By analogy to the topologically similar M segment-encoded polyproteins of viruses in the *Orthobunyavirus* genus, the C-terminal region of PreG_N that contains four predicted transmembrane domains may also contain a nonstructural protein, NS_M. To characterize potential PreG_N C-terminal cleavage events, a panel of epitope-tagged PreG_N truncation and internal deletion mutants was developed. These constructs allowed for the identification of a C-terminal endoproteolytic cleavage within, or very proximal to, the second predicted transmembrane domain following the G_N ectodomain and the subsequent generation of a C-terminal fragment. Pulse-chase experiments showed that PreG_N C-terminal cleavage occurred shortly after synthesis of the precursor and prior to generation of the G_N glycoprotein. The resulting fragment trafficked to the Golgi compartment, the site of virus assembly. Development of an antiserum specific to the second cytoplasmic loop of PreG_N allowed detection of cell-associated NS_M proteins derived from transient expression of the complete CCHFV M segment and also in the context of virus infection.

Identification of a Novel C-Terminal Cleavage of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus PreG_N That Leads to Generation of an NS_M Protein^v

- Orthobunyavirüs cinsinde Gn glikoproteininin C terminalinden de bir “cleavage” olur ve bir “yapısal olmayan membran proteini” oluşur (NSm)
- Bu NSm proteinleri viral glikoproteinlerle birlikte Golgide birikir, virüsün bir araya gelmesinde rol oynayabilir.



Identification of a Novel C-Terminal Cleavage of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus PreG_N That Leads to Generation of an NS_M Protein^V

- Gn glikoproteininin oluşmasından hemen önce C terminalinden bir kırılma olduğu ve kalan parçanın Golgiye taşındığı gösterilmiş.
- Bu çalışma Nairovirüs cinsinde NSm proteininin olduğunun ilk kez gösterildiği çalışma...



Available online at www.sciencedirect.com



Virology 361 (2007) 348–355

VIROLOGY

www.elsevier.com/locate/yviro

N-linked glycosylation of Gn (but not Gc) is important for Crimean Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein localization and transport

Bobbie R. Erickson, Varough Deyde, Angela J. Sanchez, Martin J. Vincent, Stuart T. Nichol *

*Special Pathogens Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention,
1600 Clifton Road MS G-14, Atlanta, GA 30329, USA*

Received 18 August 2006; returned to author for revision 8 September 2006; accepted 14 November 2006
Available online 2 January 2007

Abstract

The mature Gn glycoprotein of Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus contains two predicted glycosylation sites (557N and 755N). Of these, N-glycans are added only at 557N, as evidenced by abrogation of Gn-glycosylation by mutation of 557N but not 755N site. Mutational block of Gn-glycosylation at 557N did not significantly affect Gn proteolytic processing but did result in mislocalization and retention of Gn and other proteins synthesized from the virus M segment ORF (GP160, GP85, GP38 and Gc) in the endoplasmic reticulum. In contrast to Gn, similar mutational analysis demonstrated that, while N-glycosylation occurs at the two predicted sites in Gc, abrogation of their glycosylation did not alter localization of any of the CCHF virus glycoproteins. Studies of Gn expressed in the absence of Gc demonstrate that, while Gn processing and localization are independent of Gc, all the CCHF virus glycoproteins appear dependent on N-glycosylation of Gn for correct folding, localization and transport.

Published by Elsevier Inc.

N-linked glycosylation of Gn (but not Gc) is important for Crimean Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein localization and transport

- Bunyavirüslerde glikoproteinlerin biyogenezinde, N-glikosilasyonun önemli olduğu düşünülmekte...
- Gn ve Gc'nin üç noktadan glikosile olduğu gösterilmiş.
- Gn'in glikosilasyonunun engellenmesi ile Gn ve Gc'nin lokalizasyonu bozulmuş ve ER'da birikme saptanmış...

Mikrobiyoloji

- Viral glikoproteinler, duyarlı hücrelerdeki reseptör bölgelerin tanınmasından sorumludur.
- Attachmenttan (bağlanma) sonra virüsler endositoz yoluyla hücre içine alınır.
- Replikasyon stoplazmada gerçekleşir.

Mikrobiyoloji

- Nükleokapsid proteini ile viral RNA biraraya gelir ve viral ribonükleopartikül Golgiye gider.
- Golgide glikoproteinlerle birleşir.
- Virionlar Golgi bölgesinde ER'dan tomurcuklanarak matür hal alır.
- Sitoplazmik veziküllerle hücre membranına ulaşır.

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

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) is an etiological agent of a disease with mortality rates in patients averaging 30%. The disease is characterized by fever, myalgia, and hemorrhage. Mechanisms underlying the hemorrhage have to our knowledge not been elucidated for CCHFV. Possibly, a direct or indirect viral effect on tight junctions (TJ) could cause the hemorrhage observed in patients, as TJ play a crucial role in vascular homeostasis and can cause leakage upon deregulation. Moreover, there is no knowledge regarding the site of entry and release of CCHFV in polarized epithelial cells. Such cells represent a barrier to virus dissemination within the host, and as a site of viral entry and release, they could play a key role in further spread. For the first time, we have shown preferential basolateral entry of CCHFV in Madin-Darby canine kidney 1 (MDCK-1) epithelial cells. Furthermore, we demonstrated basolateral release of CCHFV in polarized epithelial cells. Interestingly, by measuring transepithelial electrical resistance, we found no effect of CCHFV replication on the function of TJ in this study. Neither did we observe any difference in the localization of the TJ proteins ZO-1 and occludin in CCHFV-infected cells compared to mock-infected cells.

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

- Epitelyal hücrelerin asimetrik plazma membranları vardır; birbirinden farklı apikal ve basolateral kısımları bulunur.
- “Tight junction”/sıkı bileşkeler, parasellüler permeabiliteyi ve vasküler homeostazı regüle eder.

Basolateral Entry and Release of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Polarized MDCK-1 Cells^v

- KKKA virüsünün epitelyal hücrelere girdiği ve bu hücrelerden salındığı bölgeler bilinmemektedir.
- “Tight junction”/sıkı bileşkelere, direkt ya da indirekt etki hastalardaki hemorajinin nedeni olabilir.

Basolateral Entry and Release of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Polarized MDCK-1 Cells^v

- MDCK-1 epitel hücreleri ile yapılan bu çalışmada, ilk kez, KKKA virüsünün epitel hücrelerine basolateral kısımdan girdiği gösterilmiştir.
- KKKA virüsünün kullandığı reseptörler basolateral yerleşimli olmalıdır.
- Bunyavirüslerin kullandığı spesifik reseptörler bilinmemektedir.

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

- Benzer biçimde KKKA virüsü, MDCK-1 epitel hücrelerinin basolateral yüzünden salınmaktadır.

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

- KKKA virüsünün MDCK-1 hücrelerine sitopatik etkisi ve TJ'lara etkisi saptanmamıştır.

Filogenetik

- Nükleik asit sekans analiz tekniklerinin gelişmesiyle, farklı coğrafi bölgelerdeki virüsler arasında genetik değişkenlik olduğu fark edilmiştir.
- Filogenetik analizlerde S RNA segmentinin bir sekansı kullanılmıştır.

Filogenetik

- 1- Yunan AP92 suşu hariç Avrupa suşları, Güneydoğu Rusya suşları, Türk KKKA virüs izolatları
 - 2- AP92 suşu
 - 3- Orta Asya, Kazakistan, Tacikistan, Özbekistan ve Çin
 - 4- İran, Madagaskar ve Pakistan izolatları
 - 5- İran'dan izole edilen ikinci bir grup suş ile Senegal ve Moritanya
- Afrika'da üç farklı klad vardır. Senegal, Moritanya ve Güney Afrika 1, Nijerya ve Orta Afrika Cumhuriyeti 2, ve Uganda suşları 3. kladı

Recent progress in molecular biology of Crimean–Congo hemorrhagic fever

- M RNA segment sekansları ile yapılan filogenetik topoloji ile 6 klad saptanmaktadır
- Klad M4

Mikrobiyoloji

- KKKA virüsü,
Dayanıksızdır, konakçı dışında yaşayamaz.
Ultraviyole ile hızla ölür.
%1 hipoklorit ve %2 gluteraldehite duyarlıdır.
56 derecede 30 dakikada inaktif olur.

Ex Vivo Stability of the Rodent-Borne Hantaan Virus in Comparison to That of Arthropod-Borne Members of the *Bunyaviridae* Family[†]

J. Hardestam,^{1,2*} M. Simon,^{1,2} K. O. Hedlund,¹ A. Vaheri,³ J. Klingström,^{1,2} and Å. Lundkvist^{1,2}

Swedish Institute for Infectious Disease Control, S-171 82 Solna, Sweden¹; Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm, Sweden²; and Department of Virology, Haartman Institute, P.O. Box 21, FIN-00014 University of Helsinki, Finland³

Received 11 December 2006/Accepted 15 February 2007

The possible effect of virus adaptation to different transmission routes on virus stability in the environment is not well known. In this study we have compared the stabilities of three viruses within the *Bunyaviridae* family: the rodent-borne *Hantavirus* Hantaan virus (HTNV), the sand fly-borne *Phlebovirus* sandfly fever Sicilian virus (SFSV), and the tick-borne *Nairovirus* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV). These viruses differ in their transmission routes: SFSV and CCHFV are vector borne, whereas HTNV is spread directly between its hosts, and to humans, via the environment. We studied whether these viruses differed regarding stability when kept outside of the host. Viral survival was analyzed at different time points upon exposure to different temperatures (4°C, 20°C, and 37°C) and drying at 20°C. We observed clearly different stabilities under wet conditions, particularly at 4°C, where infectious SFSV, HTNV, and CCHFV were detectable after 528, 96, and 15 days, respectively. All three viruses were equally sensitive to drying, as shown by drying on aluminum discs. Furthermore, HTNV and SFSV partially survived for 2 min in 30% ethanol, whereas CCHFV did not. Electron microscopy images of HTNV, SFSV, and CCHFV stored at 37°C until infectivity was lost still showed the occurrence of virions, but with abnormal shapes and densities compared to those of the nonincubated samples. In conclusion, our study points out important differences in ex vivo stability among viruses within the *Bunyaviridae* family.

Ex Vivo Stability of the Rodent-Borne Hantaan Virus in Comparison to That of Arthropod-Borne Members of the *Bunyaviridae* Family^v

- Bunyavirüs ailesinden
 - Hantavirüs / Hantaan virüs (HTNV)
 - Phlebovirüs / sandfly fever Sicilian virus (SFSV)
 - Nairovirüs / KKKA virüsü (CCHFV)

Ex Vivo Stability of the Rodent-Borne Hantaan Virus in Comparison to That of Arthropod-Borne Members of the *Bunyaviridae* Family^v

- Nem varlığında ısı ile stabilite arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiş.

Virüs	37°C	20°C	4°C
HTNV	8 gün	9 gün	96 gün
SFSV	18 gün	40 gün	528 gün
CCHFV	7 saat	11 gün	15 gün

Ex Vivo Stability of the Rodent-Borne Hantaan Virus in Comparison to That of Arthropod-Borne Members of the *Bunyaviridae* Family^v

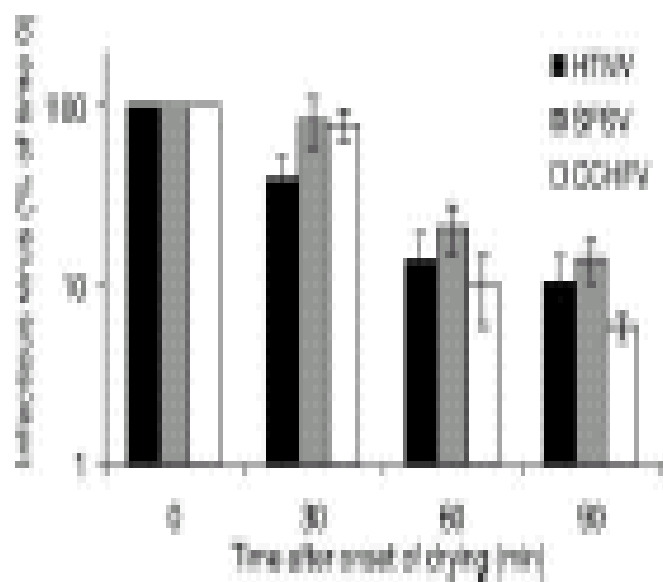


FIG. 2. Survival of virus dried on stainless steel. Viruses were thawed, streaked on sterile stainless steel, and left to dry. After 0, 30,

- Kuruluğa dayanıklılık açısından virüsler arasında belirgin fark gözlenmemiş.
- 90 dakika sonunda CCHFV'nün %6'sı canlılığını koruyor...

Ex Vivo Stability of the Rodent-Borne Hantaan Virus in Comparison to That of Arthropod-Borne Members of the *Bunyaviridae* Family^v

- CCHFV, %30 ve %20 etanol içinde 2 dakikada yok oluyor.
- HTNV ve SFSV %40 etanolde 2 dakikada saptanamaz hale geliyor.

Ekoloji

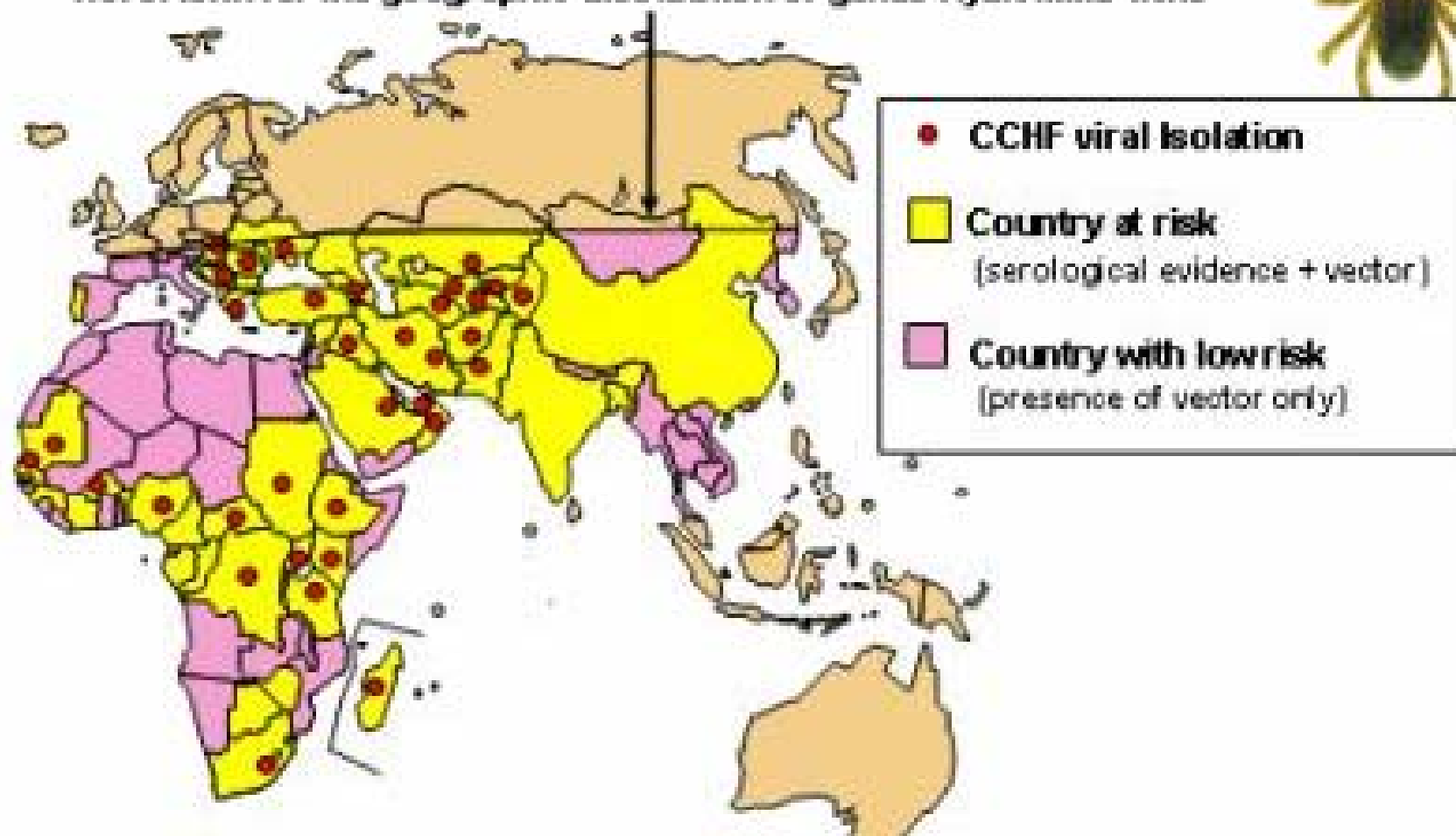
- KKKA virüsü, kene-vertebrali-kene siklusu ile dolaşımda kalır ve hayvanlarda hastalık yaptığına dair hiçbir bulgu yoktur.
- KKKA virüsü Hyalomma cinsi kenelerle bulaştırılır.
- KKKA virüsü Hyalomma cinsi yetişkin kenelerden, araziden toplanan yumurtalardan ve *H. marginatum*'un beslenmemiş immatür evrelerinden izole edilmiştir.

Ekoloji

- KKKA tablosunun Avrupa, Asya ve Afrika'daki varlığı, hyalomma kenelerinin global dağılımı ile örtüşür.
- Hyalomma marginatum marginatum Akdeniz hyalomması olarak da bilinir ve KKKA'nın Avrupa'daki esas vektörüdür.
- KKKA virüsü ayrıca Hyalomma anatolicum anatolicum ve diğer Hyalomma türlerinde de izole edilmiştir

CCHF: geographic distribution

North limit for the geographic distribution of genus *Hyalomma* ticks



Ekoloji

- İklim koşullarındaki değişikliklerin kene popülasyonunun çoğalmasını kolaylaştırarak kene kökenli infeksiyon hastalıklarının sıklığını arttırdığı öne sürülmüştür.

Ekoloji

- Türkiye’de salgından etkilenen bölgelerde, Nisan ayında ısıнын 5 °C’nin üzerinde olduğu günlerin sayısı ile nisan ayı ortalama günlük sıcaklığının salgından önceki yıllara göre arttığı rapor edilmiştir.

Global warming may increase the incidence and geographic range of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

To the Editor,

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) has recently come to the attention of the scientific community because of an increase in outbreaks, particularly in Turkey. CCHF generally results in a grave outcome in those affected. Patients become infected through tick bites, or contact with infected blood or tissue. Healthcare professionals are also at great risk in endemic areas. Causative agent is a virus which belongs to the genus *Nairovirus* of the *Bunyaviridae* family. *Hyalomma* genus ticks specifically *Hyalomma marginatum* play an

Global warming is the reality observed in recent decades. The future will hold many painful consequences of this phenomenon beyond the Earth's physical changes.

CCHF has been reported with increasing frequency worldwide in recent years. Global warming may change the epidemiological behavior of many conditions with which the medical community is already familiar. Global warming may create a great problem in CCHF prevalent areas by altering the ticks' growth patterns, as well as in areas now free of CCHF, by redirecting the migration routes of birds which host the affected

Global warming may increase the incidence and geographic range of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- Küresel ısınma
 - kenelerin olgunlaşma özelliklerini değiştirerek
 - kuşların göç yollarını etkileyerek
 - ısınma ile birlikte keneler için yeni yaşam alanları yaratarak

Global warming may increase the incidence and geographic range of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- Küresel ısınma gelecekte tıbbi epidemiyoloji için major bir parametre olacak...

Detection of a questing *Hyalomma marginatum marginatum* adult female (Acari, Ixodidae) in southern Germany

Helge Kampen · Wolfgang Poltz · Kathrin Hartelt ·
Roman Wölfel · Michael Faulde

Received: 7 August 2007 / Accepted: 3 October 2007 / Published online: 19 October 2007
© Springer Science+Business Media B.V. 2007

Abstract The first finding of a questing *Hyalomma marginatum marginatum* female tick in Germany is described. The tick was found in May 2006 on the clothing of a person who had spent the preceding day in rural surroundings in southern Germany. As the infested person had also been visiting Spain where *H. m. marginatum* is known to occur some weeks prior to finding the tick, it is not clear whether the tick had been imported by him as a female or by another host in a preimaginal stage and succeeded to develop to an adult in Germany. *H. m. marginatum* is a thermophilic tick species usually occurring in relatively dry and warm regions of southern Europe, northern Africa and some parts of Asia. It is a vector of several disease agents of human relevance including Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Although, by PCR examination, the female was found neither infected with this virus nor with *Rickettsia aeschlimannii*, another human pathogen which has been found in Spanish *Hyalomma* ticks, its mere finding should be taken seriously and draw

Detection of a questing *Hyalomma marginatum marginatum* adult female (Acari, Ixodidae) in southern Germany

- Güney Almanya'da ilk kez saptanan *Hyalomma marginatum marginatum* türü kene rapor ediliyor.
- Yapılan PCR incelemesinde, kenenin KKKA virüsü taşımadığı saptanıyor.

REVIEW ARTICLE

Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting humans in Europe

R. M. VOROU^{1*}, V. G. PAPAVALASSIOU¹ AND S. TSIODRAS^{1,2}

¹ *Hellenic Center for Disease Control and Prevention, Athens, Greece*

² *Fourth University Department of Internal Medicine, University of Athens Medical School, Athens, Greece*

(Accepted 22 March 2007; first published online 20 April 2007)

SUMMARY

The purpose of this study was to assess and describe the current spectrum of emerging zoonoses between 2000 and 2006 in European countries. A computerized search of the Medline database from January 1966 to August 2006 for all zoonotic agents in European countries was performed using specific criteria for emergence. Fifteen pathogens were identified as emerging in Europe from 2000 to August 2006: *Rickettsiae* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* spp., *Francisella tularensis*, Crimean Congo Haemorrhagic Fever Virus, *Hantavirus*, Toscana virus, Tick-borne encephalitis virus group, West Nile virus, Sindbis virus, Highly Pathogenic Avian influenza, variant Creutzfeldt–Jakob disease, *Trichinella* spp., and *Echinococcus multilocularis*. Main risk factors included climatic variations, certain human activities as well as movements of animals, people or goods. Multi-disciplinary preventive strategies addressing these pathogens are of public health importance. Uniform harmonized case definitions should be introduced throughout Europe as true prevalence and incidence estimates are otherwise impossible.

REVIEW ARTICLE

Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting humans in Europe

- Avrupa'da 2000-2006 arasında daha sık görülmeye başlanan 15 hastalık gözden geçiriliyor.

Ekoloji

- Ixodidae cinsi keneler genellikle ilkbahar ve sonbahar arasında aktiftirler.
- *H. marginatum marginatum*, ilkbaharda artan ısı ile birlikte Nisan Mayıs aylarında aktive olur.

Ekoloji

- Keneler, hayatları boyunca geçirdikleri her dönemde (larva-nimf-olgun) mutlaka kan emmek zorundadırlar.
- Erkek ve dişiler kan emme sırasında çiftleşirler.
- Dişiler 3000-15000 civarında yumurta bırakarak ölürlər.

Ekoloji



- Yumurtadan çıkan larvalar 3 çift bacaklıdır.
- Türlerine göre farklı sürelerle konaklardan kan emerler ve yine farklı sürelerde gömlek değiştirerek 4 çift ayaklı nimf olurlar.

Ekoloji



- Aç nimfler kan emer, doyar, gömlek değiştirerek aç olgun haline gelir.
- Erkek ve dişi olgun keneler kan emerken çiftleşir.

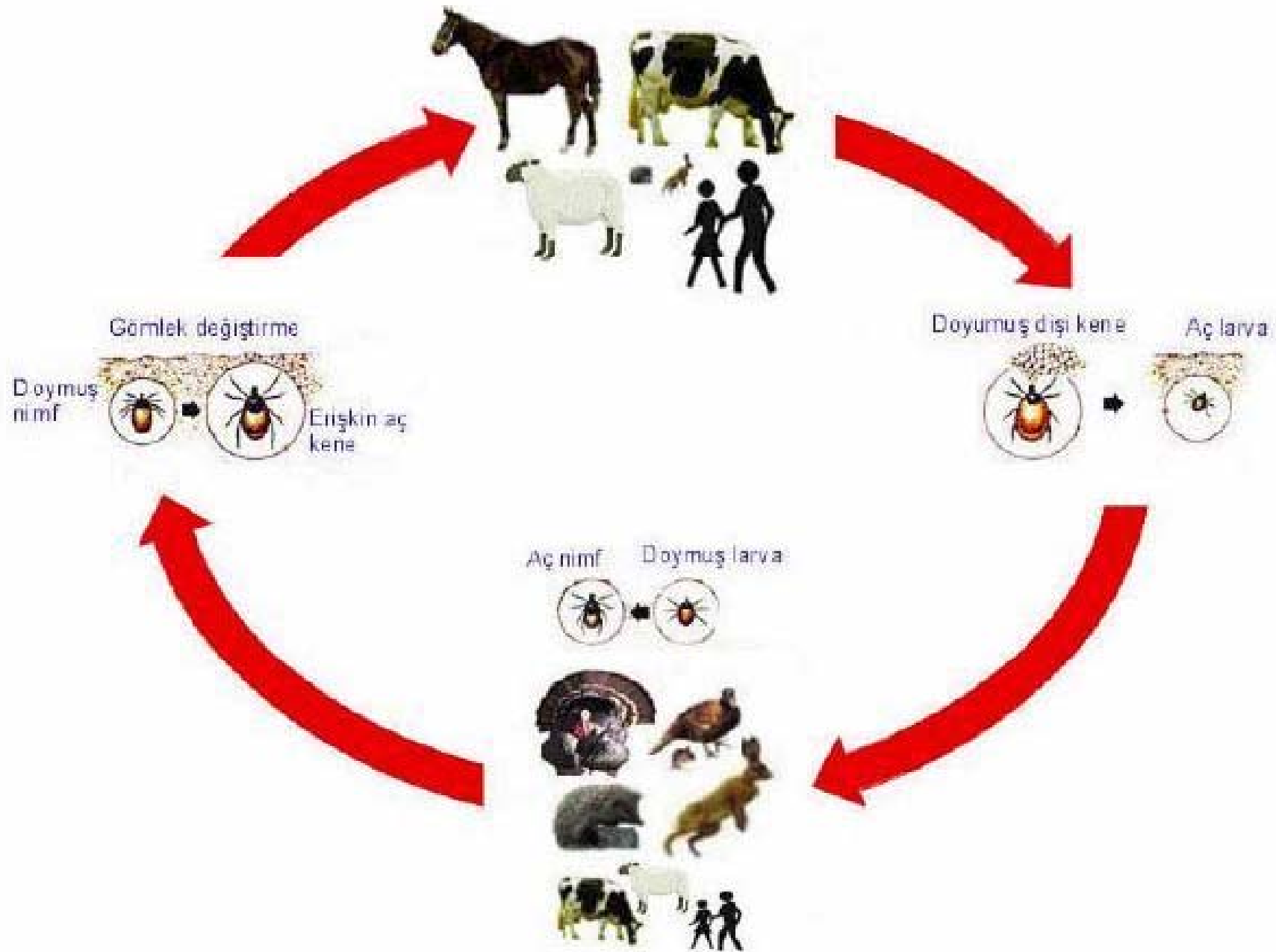
Ekoloji



- Keneler, bir, iki ya da üç konaklı olabilir.
- Hyalomma türleri, larva ve nimf dönemini bir konakta geçirir. Nimfler doyunca konak hayvanı terkeder ve doğada aç olgun haline gelerek ikinci bir hayvana yapışır.

Ekoloji

- H.m.marginatum'un genç gelişme dönemleri çoğunlukla küçük hayvanları (tavşan, kirpi, fare, yabani memeliler, kuşlar), erişkinleri ise çoğunlukla evcil memelileri (sığır, at, koyun, keçi, köpek) ve nadiren de insanı tercih etmektedir.
- H.a.anatolicum'un hem larva ve nimfleri hem de erişkinleri evcil ruminantları (özellikle sığırları) tercih ederler.



Hyalomma m. marginatum'un yaşam döngüsü. (Konak hayvanların büyüklükleri kenenin tercih sırasına göre orantılanmıştır).

Ekoloji

- Virüs büyük ve küçük memeli hayvanlarda belirtisiz infeksiyon ve bir hafta kadar süren viremi yapar.
- Erişkin keneler kan emerlerken virüsü enfekte hayvanlardan alırlar.
- Virüs kenede 36 saat içinde replike olmaya başlar, 3-5 günde maksimum düzeylere ulaşır.
- Virüs titresi aylarca azalarak devam eder, enfekte kene aylarca virüsü bulaştırabilir.

Bulaş

- Virüs insanlara tesadüfi olarak bulaşır ve KKKA hastalığını oluşturur.
- İnsanlara bulaş,
 - Kenelerin ısırmasıyla
 - Viremik hayvanların kesilmesi sırasında kan ve doku temasıyla
 - Nosokomiyal yolla

Bulaş

- KKKA için risk grupları,
 - Tarım çalışanları
 - Hayvancılıkla uğraşanlar (çobanlar, çiftlik çalışanları, kasaplar, mezbaha çalışanları)
 - Veterinerler
 - Askeri personel
 - Kamp yapanlar

Bulaş

Location and reference	Year of outbreak	Number of cases	Fatal cases
Bulgaria ¹	1953-65	42	17
Pakistan ²¹	1976	11	3
Iraq ²²	1979	2	2
Dubai ²³	1979	5	2
South Africa ²⁴	1984	8	2
Pakistan ²⁵	1994	3	Not known
Pakistan ²⁶	2002	2	1
Albania ²⁰	2002	1	0
Mauritania ²⁰	2003	5	5
Turkey (unpublished data)	2005	2	0

Table 2: Nosocomial Infections of health-care workers during outbreaks of CCHF

- Salgınlarla paralel biçimde sağlık çalışanlarında KKKA bulaşı ve ölümler bildirilmiştir.
- Bir hastane salgınında, infekte kana maruz kalanların %8.7'si, iğne ucu yaralanması olanların %33'ü hastalığa yakalanmıştır.

Am J Trop Med Hyg. 2007 Mar;76(3):443-5

Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions.

Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, Rostami M, Shahri MH.

Infectious Disease and Tropical Medicine Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) has repeatedly caused nosocomial outbreaks among hospital staff. In the summer of 2003, we studied the seroprevalence of anti-CCHF IgG among health care workers who had come in contact with Crimean-Congo hemorrhagic fever patients from three referral hospitals in endemic regions of Iran. A total of 223 eligible staff were examined. Whereas 5 of 129 (3.87%) exposed health care workers tested positive, none of the 94 in the unexposed group did ($P=0.075$). Seropositivity was more frequent among those whose intact skin had come in contact with nonsanguineous body fluids (9.52%) and those who had had percutaneous contacts (7.14%). Health care workers exposed to Crimean-Congo hemorrhagic fever patients, those who live in Sistan-Baluchestan province, and older health care workers were more prone to seropositivity. Where introduction of high-risk modes of contact cannot be confined, we propose that health care workers take all the protective measures when handling Crimean-Congo hemorrhagic fever patients, particularly their blood and other body fluids.

Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran

- İran'da 3 referans hastaneden toplam 223 (129/94) sağlık çalışanı taranmış.
- Riskli temas tarifleyen 129 çalışanın 5'inde IgG pozitifliği saptanmış (%3,87).



ELSEVIER



<http://intl.elsevierhealth.com/journals/ijid>

The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region

Onder Ergonul^{a,*}, Herve Zeller^b, Aysel Celikbas^a, Basak Dokuzoguz^a

^a *Department of Infectious Diseases, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey*

^b *The Pasteur Institute, Lyon, France*

Received 19 May 2005; received in revised form 25 September 2005; accepted 6 October 2005

Corresponding Editor: Jane Zuckerman, London, UK

KEYWORDS

Crimean-Congo
hemorrhagic fever;
Healthcare workers;
Antibody

Summary We aimed to detect antibodies against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) in healthcare workers (HCWs) in an endemic region. The study was conducted in a tertiary care hospital that had cared for CCHFV infected patients in the period 2002–2003. The sera from the HCWs were collected one month after the last admitted hospital case (October 2003), and sent to the Pasteur Institute, Lyon, France to be studied for CCHF IgM and IgG by ELISA. The total number of HCWs included in the study was 75; the median age was 30, 68% of the subjects were female, and 83% of the HCWs were at risk of exposure to the body fluids of patients. Only one HCW from the group without risk of exposure was CCHF IgG positive. The adherence rate

The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an

- KKKA yüksek mortalite ile seyreden hastane salgınları yapmıştır ve bulaş için en yüksek risk perkütan temastır.
- Toplam 75 sağlık çalışanı (62/13)
- ELISA ile KKKA IgM ve IgG
- Risk altında olmayan gruptan bir hemşire IgG pozitif bulunmuş.

The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an

- Sonuçlar standart önlemlerin hastalığın bulaşını önlemede yeterli olduğu görüşünü destekliyor.

The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an

- ...temas söz konusu olan sağlık çalışanlarının günlük kan sayımı ve biyokimyasal testlerle yakından izlemi...
- Ribavirin profilaksisinin perkütan temas gibi yüksek riskli durumlarda önerilmesi...

Bulaş

- Hava yoluyla bulaştan Rusya'da bir kaç olguda şüphelenilmiş ancak kanıtlanamamıştır.
- Anneden bebeğe horizontal bulaş da bildirilmiştir.

Scand J Infect Dis. 2007 Oct 12;:1-2 [Epub ahead of print]

Breastfeeding in Crimean-Congo
haemorrhagic fever.

Erbay A, Cevik MA, Onguru P, Gözel G,
Akinci E, Kubar A, Bodur H.

From the Department of Infectious Diseases and Clinical
Microbiology, Ankara Numune Education and Research
Hospital, Ankara.

Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever

- KKKA tanısı alan iki emziren anne
- RT- PCR sütte negatif
- Bebeklerde hastalık gelişmemiş

Epidemiyoloji

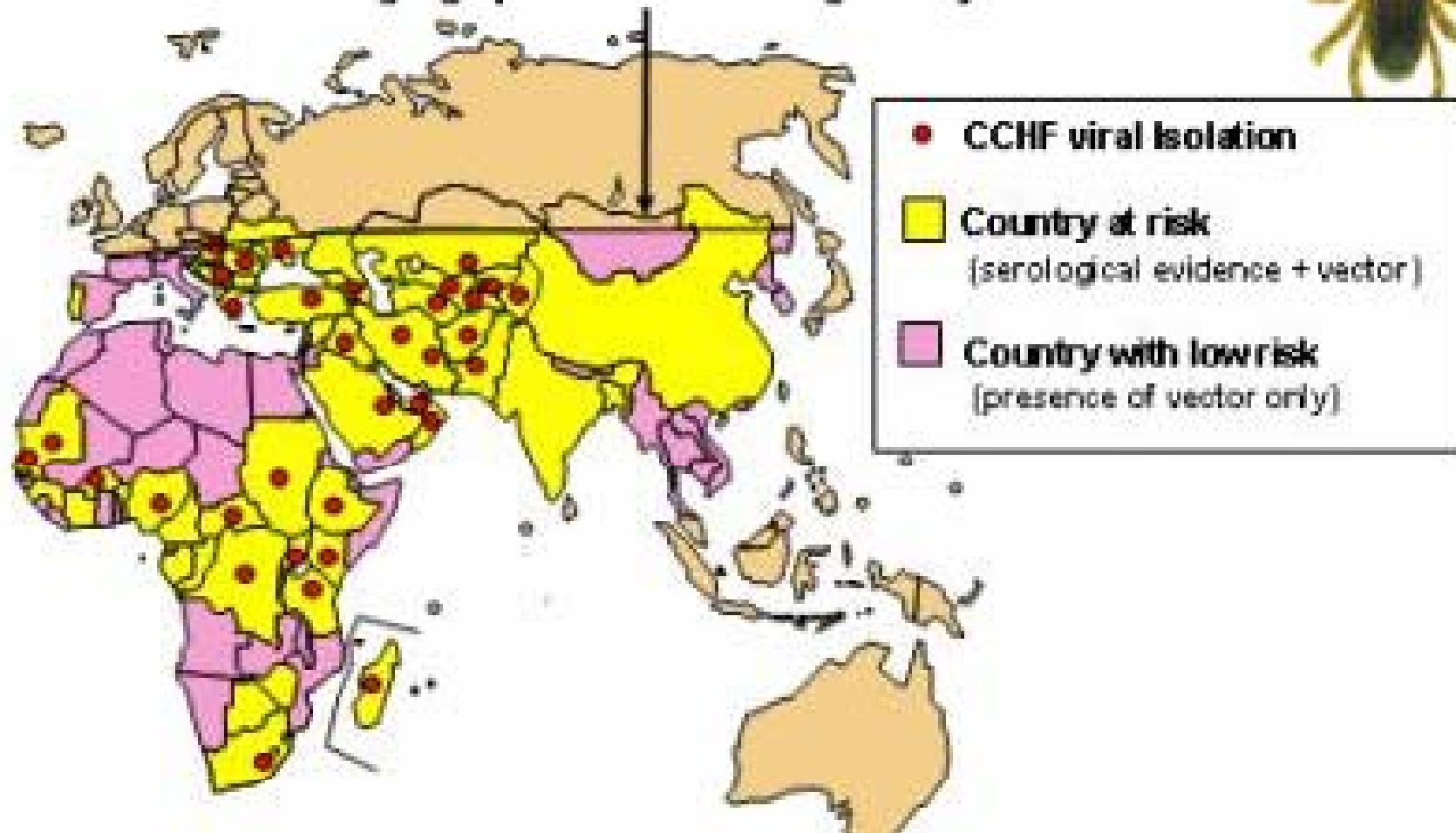
- KKKA için serolojik kanıtlar, Yunanistan, Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa, Benin, Bulgaristan, eski Yugoslavya, Arnavutluk, Türkiye'de saptanabilir.
- Eski Sovyetler Birliği, Kongo, Uganda, Çin, Güney Afrika, Moritanya, Burkino Faso, Tanzanya, Senegal, Irak, BAE, S. Arabistan, Pakistan, Umman, İran



The worldwide geographical
distribution of CCHFV and cases

CCHF: geographic distribution

North limit for the geographic distribution of genus *Hyalomma* ticks



Location	Years	Number of cases ^a	Case fatality rate (%)	Occupation
Southeast Europe				
Crimea	1944-45 ^c	200	10	Military members
Astrakhan	1953-63 ^c	104	17	Agricultural workers
Rostov	1963-69 ^c	323	15	Agricultural workers
Bulgaria	1953-74 ^c	1105	17	Agricultural workers, health-care workers
	1975-96 ^{ac}	279	11	Agricultural workers
	1997-03 ^{ac}	138	21	Agricultural workers
Albania	2001 ^c	7	0	Agricultural workers, health-care workers
Kosovo	2001 ^{ac}	18	33	Agricultural workers
Turkey	2002-05 ^c	500	5	Agricultural workers
Asia				
China	1965-94 ^{ac}	260	21	Agricultural workers
	1997 ^{ac}	26	24	Agricultural workers
Kazakhstan	1948-68 ^c	75	50	Agricultural workers
Tajikistan	1943-70 ^c	97	23	Agricultural and laboratory workers
Pakistan	1976 ^{ac}	14	29	Shepherd, health-care workers
	1994 ^{ac}	3	Not known	Health-care workers
	2000 ^{ac}	9	55	Agricultural workers, health-care workers

Middle east				
United Arab Emirates (UAE)	1979 ^{25,26}	6	50	Health-care workers
	1994-95 ²⁴	11	73	Agricultural workers
Sharjah, UAE	1980 ²	1	0	Storekeeper
Iraq	1979-80 ^{25,28}	55	64	Agricultural workers
Saudi Arabia	1990 ²⁷	7		Agricultural workers
Oman	1995-96 ²²	4	Not known	Agricultural workers
Iran	2003 ²⁰	81	18	Agricultural workers
Africa				
Zaire ¹	1956 ¹	2	0	Physician
Uganda	1958-77 ¹	12	8	Laboratory workers
Mauritania	1983 ^{7,18}	1	0	Camel herd owner
	2004 ¹²	38	29	Agricultural workers, health-care workers
Burkina Faso	1983 ⁷	1	0	..
South Africa	1981-86 ²	32	31	Farmers, health-care workers
Tanzania	1986 ²	1	0	Student
Southeast Africa	1986 ²	1	0	..
Kenya	2000 ¹⁷	1	100	Agricultural worker

Epidemiyoloji

- SB verilerine göre,

Yıl	Olgu	Ölüm
2002	17	0
2003	133	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
Toplam	1103	59
2007/5	>100	13

Epidemiyoloji



Scand J Infect Dis. 2007;39(4):332-6.

Original Article

Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey.

[Gozalan A](#), [Esen B](#), [Fitzner J](#), [Tapar FS](#), [Ozkan AP](#), [Georges-Courbot MC](#),
[Uzun R](#), [Gumuslu F](#), [Akin L](#), [Zeller H](#).

Department of Communicable Diseases Research, Refik Saydam National Hygiene Centre, Ankara, Sihhiye, Turkey. agozalan@yahoo.com

Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is an arbovirus infection, which is transmitted through ticks or via blood and secretions. Until recently, human cases of CCHF were unknown in Turkey; however, several acute disease cases were reported in 2002. We report on the investigation of a cluster of suspected CCHF cases in the middle part of the Black Sea from May 2002 to October 2003. The medical charts that we reviewed were obtained from all local physicians and our field investigations. 'Suspected case' was defined with regard to time, place, and both clinical and laboratory characteristics. A total of 108 patients were defined as suspected case. Among them 36 patients were reached and blood samples taken for examination for CCHF by using ELISA and RT-PCR. According to the laboratory analysis, 80.6% (29/36) were acute cases and 8.3% (3/36) were past CCHF infections. The overall mortality rate was 5.6%. There was no nosocomial infection; however, there were 2 family clusters. Tick exposure was the most prevalent risk factor (74.2%). A multidisciplinary collaboration should be developed in order to understand the magnitude of the disease and also to keep it under control.

Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey

- Mayıs 2002 Ekim 2003 arasında Tokat bölgesinde KKKA salgınının ilk tespit edildiği dönemde yürütülen retrospektif saha çalışması.

Research article

Open Access

Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul

Kenan Midilli¹, Ayşen Gargılı¹, Onder Ergonul^{*2}, Gönül Şengöz³,
Recep Ozturk⁴, Mehmet Bakar³ and Frans Jongejan^{5,6}

Address: ¹Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Microbiology and Clinical Microbiology Department, Istanbul, ²Marmara University, School of Medicine, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Istanbul, ³Ministry of Health of Turkey, Istanbul Unit, ⁴Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Istanbul, ⁵Utrecht Centre for Tick-borne Diseases (UCTD), Department of Infectious Diseases and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, the Netherlands and ⁶Department of Veterinary Tropical Diseases, Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria, South Africa

Email: Kenan Midilli - kmidilli@istanbul.edu.tr; Ayşen Gargılı - agargili@yahoo.com; Onder Ergonul^{*} - onderergonul@yahoo.com; Gönül Şengöz - drgonul@hasekihastanesi.gov.tr; Recep Ozturk - ozturkrecep@superonline.com; Mehmet Bakar - mehmetbakar@yahoo.com; Frans Jongejan - F.Jongejan@vet.uu.nl

^{*} Corresponding author

Published: 6 June 2007

Received: 15 January 2007

BMC Infectious Diseases 2007, **7**:54 doi:10.1186/1471-2334-7-54

Accepted: 6 June 2007

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/54>

© 2007 Midilli et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

We described a series of imported cases of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Istanbul and investigated the genetic diversity of the virus. All the suspected cases of CCHF, who were applied to the health centers in Istanbul, were screened for CCHF virus (CCHFv) infection

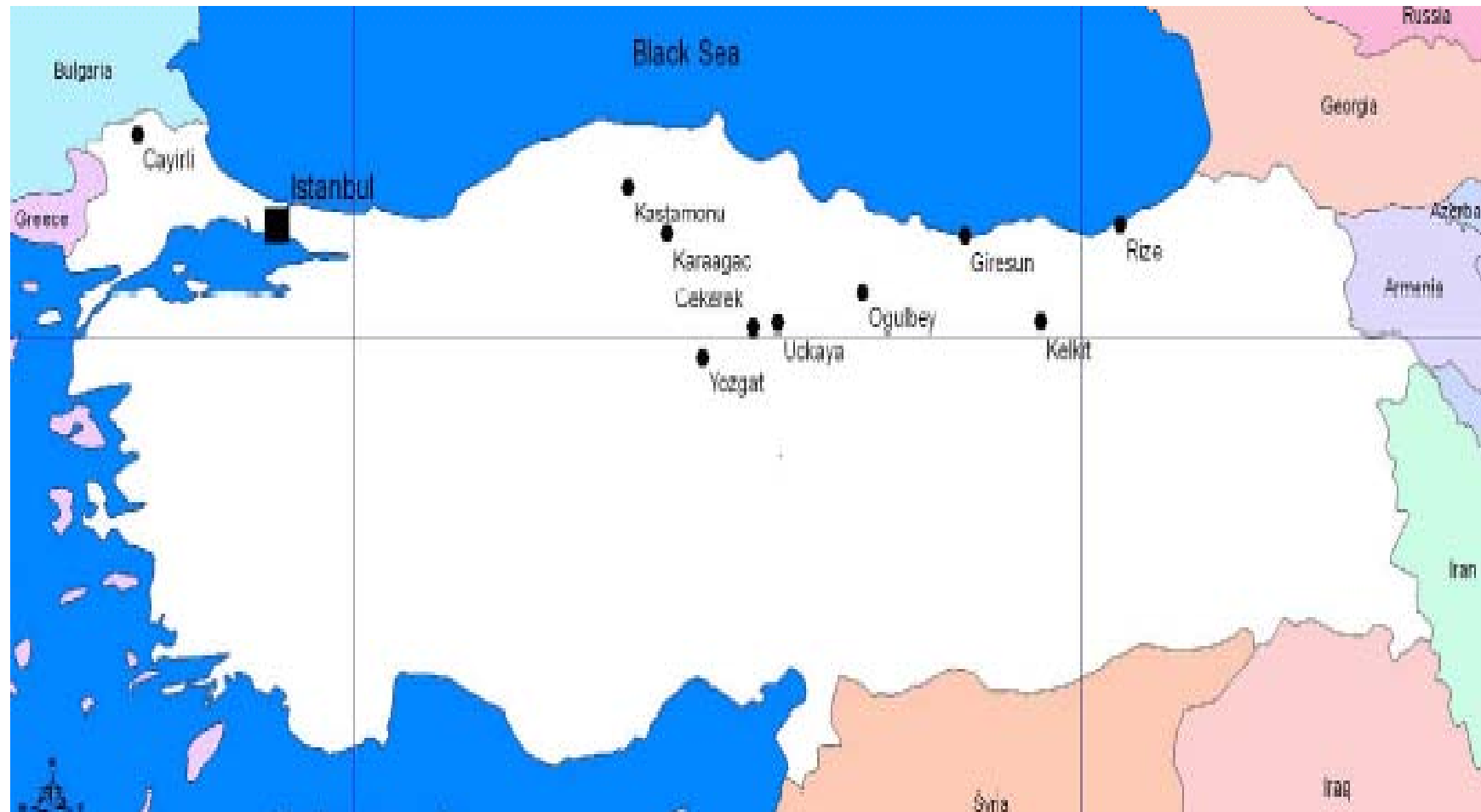
Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul

- İstanbul'dan köken alan olgu henüz yok.
- Şüpheli 91 olgudan 10'u PCR ile konfirme edilmiş.
- Kırklareli'den bir olgu bildirilmiş.
- Tüm hastalara KKKA enfeksiyonu için virolojik kanıt beklenmeksizin ribavirin başlanmış.

Research article

Ope

Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul



Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul

- Tüm viral izolatların sekans incelemeleri aynı kladdan olduklarını göstermiş.
- Türkiye’de KKKA olgularındaki artış, komşu ülkelere yeni suşların girmesinden çok, doğal yaşamdaki lokal viral izolatların amplifikasyonu ile ilişkili görünüyor.

Patogenezi

- KKKA'nin patogenezi aydınlatılmış değildir.
- Ancak endotelyum tutulumunun, KKKA patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.
- Endotelyum
 - direkt olarak virüs tarafından hasara uğratılabilir
 - viral faktörlerin aracı olduğu bir immün mekanizma söz konusu olabilir.

Patogenez

- Endotelyal hasar, trombosit agregasyonu ve degranülasyonu üzerine etki ederek intrinsik koagülasyon mekanizmasını harekete geçirir.
- Viral glikoproteinlerin patojenitede rolü olduğu düşünülmektedir.

Haemophagocytosis in a patient with Crimean–Congo haemorrhagic fever

Atahan Cagatay,¹ Mahir Kapmaz,¹ Asli Karadeniz,¹ Seniha Basaran,¹ Mustafa Yenerel,² Selim Yavuz,² Kenan Midilli,³ Halit Ozsut,¹ Haluk Eraksoy¹ and Semra Calangu¹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

³Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF) is a severe disease with a case fatality of 2.8 to 80 %. A patient dwelling in an endemic region for CCHF was admitted with fever preceding bleeding diathesis and pancytopenia. Despite no history of tick exposure, CCHF was highly suspected. With an oral ribavirin therapy, clinical and laboratory improvements were obtained. The diagnosis was confirmed by detection of IgM antibody to CCHF virus and positive RT-PCR. Although the main pathogenesis of CCHF infection is not elucidated yet, haemophagocytosis, a symptom rarely reported in viral haemorrhagic fevers, was observed in this case.

Haemophagocytosis is suggested to have a role in the development of pancytopenia in CCHF, the mechanism of which still needs to be investigated, probably with cytokine studies. Together with clinical symptoms and patient history, haemophagocytosis may be an indicator for CCHF.

Haemophagocytosis in a patient with Crimean–Congo haemorrhagic fever

- Hematolojik malignite öntanısı ile refere edilen bir hastada yapılan kemik iliği yaymasında hemofagositoz saptanıyor.
- Klinik ve epidemiyolojik olarak düşünülen KKKA tanısı serolojik olarak doğrulanıyor.

Haemophagocytosis in a patient with Crimean–Congo haemorrhagic fever

- KKKA'nin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır.
- Pansitopeninin patogenezinde hemofagositoz rol oynayabilir.

Haemophagocytosis in a patient with Crimean–Congo haemorrhagic fever

- Klinik semptomlar ve hastanın öyküsü ile birlikte, hemofagositoz KKKA'nin bir göstergesi olabilir.

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome

Nuriye Tasdelen Fisgin,^{1*} Tunc Fisgin,² Esra Tanyel,¹ Levent Doganci,¹ Necla Tulek,¹
Nil Guler,³ and Feride Duru²

¹ Department of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Ondokuz Mayıs University, Medical School, Samsun, Turkey

² Department of Pediatric Hematology, Ondokuz Mayıs University, Medical School, Samsun, Turkey

³ Department of Hematology, Ondokuz Mayıs University, Medical School, Samsun, Turkey

Three pediatric and two adult Turkish patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) induced hemophagocytic syndrome (HPS) were admitted to Ondokuz Mayıs University Hospital, which is in the Middle Black Sea Region of Turkey. All of them had remarkable hemophagocytosis in the bone marrow with severe bleeding symptoms along with the other known clinical and laboratory findings of CCHF. We would like to present these patients and to discuss the pathophysiology and the effect of acquired HPS on the severity of the disease. Am. J. Hematol. 00:000–000, 2007. © 2007 Wiley-Liss, Inc.

Introduction

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) is a tick-borne virus of genus *Nairovirus* within the family

(mean 30 ± 29 years). Four of five patients were referred to our center from Amasya (another city in Black Sea region of Turkey) and one from Samsun. All of them had high

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome

- 5 hastada KKKA tarafından indüklenen hemofagositik sendrom tanımlanmış.
ateş, pansitopeni, kanama bulguları,
KKKA serolojik olarak gösterilmiş,
kemik iliği aspirasyon yaymalarında
belirgin hemofagositoz gösterilmiş.

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome

- Hemofagositik sendrom (HPS)
ateş, HSM, sitopeni
ferritin, LDH, trigliserid düzeylerinde
kemik iliği, karaciğer ve lenf nodlarında
hemofagositoz
hiperaktif T helper lenfositler ve
makrofajlardan aşırı sitokin salınımı ile
ilişkili

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome

- HPS

primer / genetik defektler

sekonder / bakteriyel, viral, fungal,
paraziter infeksiyonlar

malignite, kollajen doku

- Hemorajik virüs infeksiyonlarında ölüme yol açabilen bu tablo “virüs ilişkili HPS / VAHPS” olarak adlandırılmakta.

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome

- Sitokin fırtınasına sekonder gelişen VAHPS tablosunun varlığı, KKKA'nin önemli ve ölümcül bir özelliği olabilir.
- DIC ve ciddi kanama bulgularına yol açan vasküler endotelial hasar, bu aşırı sitokin salınımı ile ilişkili olabilir.



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

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

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

^a Department of Haematology, Karadeniz Technical University, School of Medicine, Trabzon 61080, Turkey

^b Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Karadeniz Technical University,
School of Medicine, Trabzon 61080, Turkey

Accepted 19 February 2007
Available online 6 April 2007

KEYWORDS

Thrombin activatable
fibrinolysis inhibitor;
Crimean-Congo
hemorrhagic fever

Summary *Objectives:* Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a potentially fatal viral infection. The exact mechanism for hemorrhage remains unknown. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is a plasma procarboxypeptidase B-like proenzyme and synthesized in the liver, down-regulating fibrinolysis. In this study, we measured the TAFI activity in plasma of patients with CCHF to examine the relationship between hemorrhage and the pathogenesis

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

- Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI)

Plazma prokarboksipeptidaz B benzeri bir proenzim

karaciğerde sentezlenir

Tripsin, plazmin, trombin, trombomodulin gibi pek çok faktörle aktive olur.

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

- Aktive olunca aktif karboksipeptidaz enzimine döner.

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

- Fibrinolitik sistem, fibrin oluştuktan sonra, plazminojen ve doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) fibrin yüzeyine bağlanmasıyla aktive olur.
- Bu bağlanma, kısmen degrade olmuş fibrinin C terminal lizin residüleri ile gerçekleşir.
- 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

- 21 KKKA hastası ve kontrol grubu
- TAFI düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük...
- Plazma TAFI aktivitesiyle PT, INR, CRP düzeyleri ters ilişkili saptanmış...

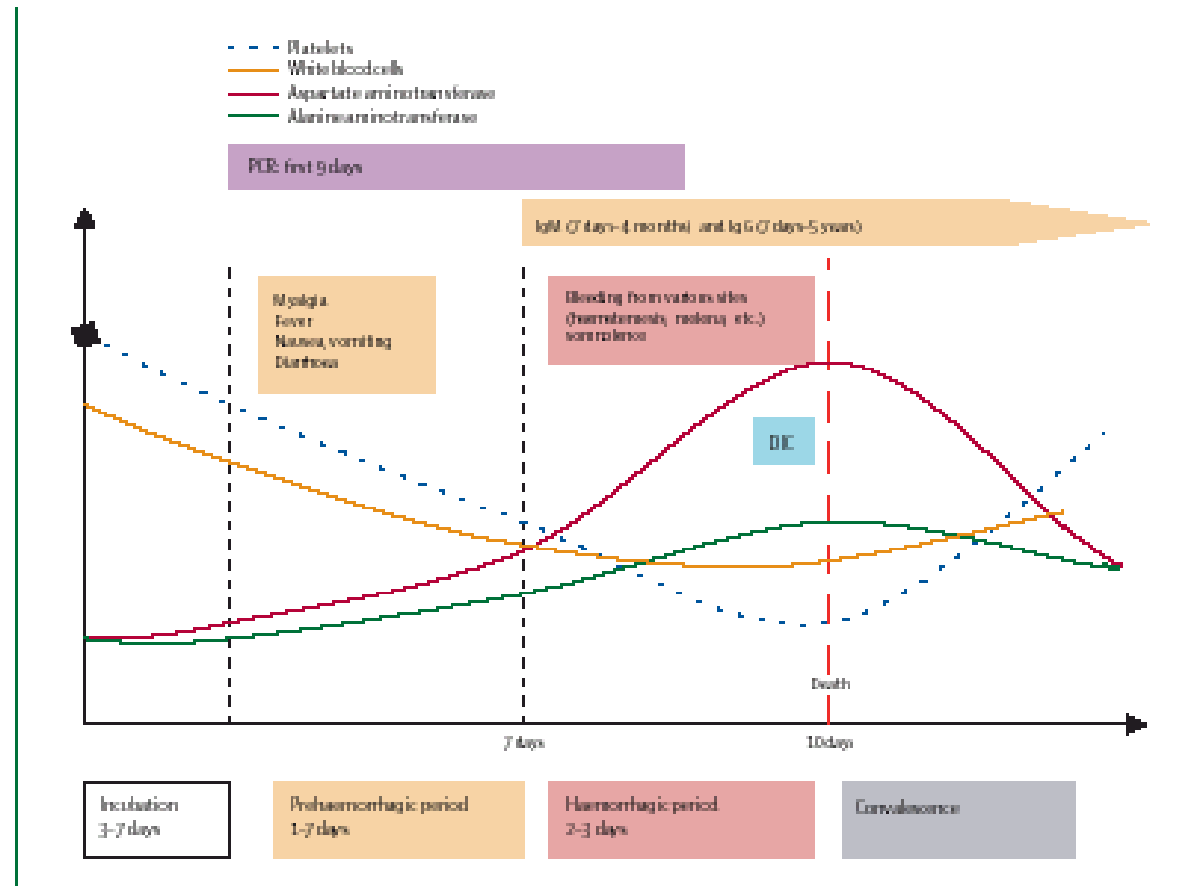
Plasma activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Crimean-Congo hemorrhagic fever

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

Klinik

- KKKA virüsünün hastalık yaptığı tek konak insandır.
- Virüsle karşılaşanlarda hastalık gelişme olasılığı $1/5$ olarak hesaplanmıştır.

Klinik



Klinik

- KKKA'nın tipik seyrinde 4 dönem izlenir.
- İnkübasyon periodu
kene ısırığını takiben 3-7 gündür.
hayvan kan ve dokularıyla temastan sonra ortalama 5 gün, enfekte insanların kanıyla temastan sonra ortalama 5.6 gün sürmüştür.
(enfekte kan ile temas sonrası 4-13 gündür.)
Türkiye'de 5,5 gün

Klinik

- Prehemorajik period
ani başlayan ateş ($39-41^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, myalji, aşırı halsizlik ve yorgunluk ile karakterizedir.
ateş ortalama 4-5 gün devam eder.
bazı olgularda ek olarak diare, bulantı, kusma görülebilir.
Yüz, boyun ve gövdede hiperemi, konjonktivit saptanabilir.
Bu period ortalama 3 (1-7) gün sürer.

Klinik

- Hemorajik period
 - genellikle hastalığın 3-5. gününde aniden başlar ve kısa sürer (2-3 gün)
 - hastanın ateşi ile hemoraji arasında bir ilişki yoktur
 - hemorajik bulgular peteşilerden geniş hematomlara kadar değişir
 - en sık olarak burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena), uterus (menometroraji), üriner sistem (hematüri) ve solunum sistemi kanamaları (hemoptizi) görülür.

Klinik

hastaların 1/3'ünde hepatomegali ve splenomegali bildirilmektedir.

mortalite % 30 dolayındadır.

Klinik

- Konvalesan period

yaşayanlarda hastalığın
başlangıcından 10-20 gün sonra başlar.

taşikardi, nabız düzensizlikleri, polinörit,
hafıza kaybı, bradikardi, tansiyon
düşüklüğü gibi durumlar bildirilmiştir.

hastalığın relapsı yoktur.

Int J Infect Dis. 2007 Aug 20 [Epub ahead of print]

Clinical investigation of the transient evoked otoacoustic emission test in Crimean-Congo hemorrhagic fever.

[Engin A](#), [Yildirim A](#), [Kunt T](#), [Bakir M](#),
[Dokmetas I](#), [Ozdemir L](#).

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,
Cumhuriyet University School of Medicine, Sivas 58140, Turkey

Clinical investigation of the transient evoked otoacoustic emission test in Crimean-Congo hemorrhagic fever

- 32 KKKA tanılı hasta, 13 kontrol
- KKKA seyrinde kohlear hasar?
- “transient evoked otoacoustic emission test” (TEOAE)
- KKKA hastalığı, ateşten bağımsız olarak, kohlear fonksiyonları bozar.

Biyokimyasal testler

- KKKA'nın en belirgin laboratuvar bulgularının başında trombositopeni gelir.
- Lökopeni, ALT, AST, LDH ve CPK düzeylerinde yükselme görülür.
- PT ve aPTT süreleri uzar, fibrinojen düzeylerinde düşme, fibrin yıkım ürünlerinde artış görülebilir.
- Laboratuvar değerleri yaşayan hastalarda 5-9 günde normal sınırlara döner.

Mortalite

- Swanepoel kriterleri
 - Lökosit sayısı $> 10 \times 10^9 / L$
 - Trombosit sayısı $< 20 \times 10^9 / L$
 - AST $> 200 \text{ IU} / L$
 - ALT $> 150 \text{ IU} / L$
 - aPTT $> 60 \text{ sn}$
 - Fibrinojen düzeyi $< 110 \text{ mg} / \text{dl}$
- Hastalığın ilk 5 gününde herhangi biri varsa % 90'ın üzerinde fatal seyire işaret eder.

Mortalite

- Türkiye'den yapılan bir çalışmada daha yüksek AST ve ALT düzeylerinin (700 ve 900 IU/L), ciddi vakalar için daha sensitif olduğu ortaya konmuştur.
- Hematemez, melena ve somnolansın fatal seyirli hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır.

Int J Infect Dis. 2007 Dec 4 [Epub ahead of print]

Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality.

Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, Akinci E.

Infectious Diseases and Clinical Microbiology
Department, Ankara Numune Education and
Research Hospital, Ankara, Turkey.

Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality

- 2003-2006 arası
- 69 hasta, 11 (%15,9) ölüm
- Hastalar sadece destek tedavisi almışlar.
- Fatal seyirli olgularda

ekimoz

hematemez

melena*

somnolans*

gingival kanama

Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality

	Fatal	Nonfatal olgular
Ort plt sayısı*	12,6	47,5x10 ⁹
Ort PT	18,4	13,4
Ort aPTT*	69,4	42,7
Ort ALT	1688	293
Ort AST	3028	634
Ort LDH	4245	1141
Ort CPK	3016	851

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Mustafa Aydın Çevik,¹ Ayşe Erbay,¹ Hürrem Bodur,¹ Selim Sirri Eren,¹ Esragül Akinci,¹ Kenan Şener,² Pinar Öngürü,¹ and Ayhan Kubar²

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Ankara Numune Education and Research Hospital, and ²Department of Virology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a potentially fatal disease affecting multiple organ systems. To determine the association between viral load and severity of CCHF infection, quantitative measurement of CCHF virus was performed using 1-step reverse-transcriptase polymerase chain reaction for 36 patients with CCHF infection. Viral loads

first reported in Turkey in 2002 [10–12]. By the end of 2006, there were 1103 confirmed cases and 59 deaths (a case-fatality rate of 5.4%) in Turkey [4].

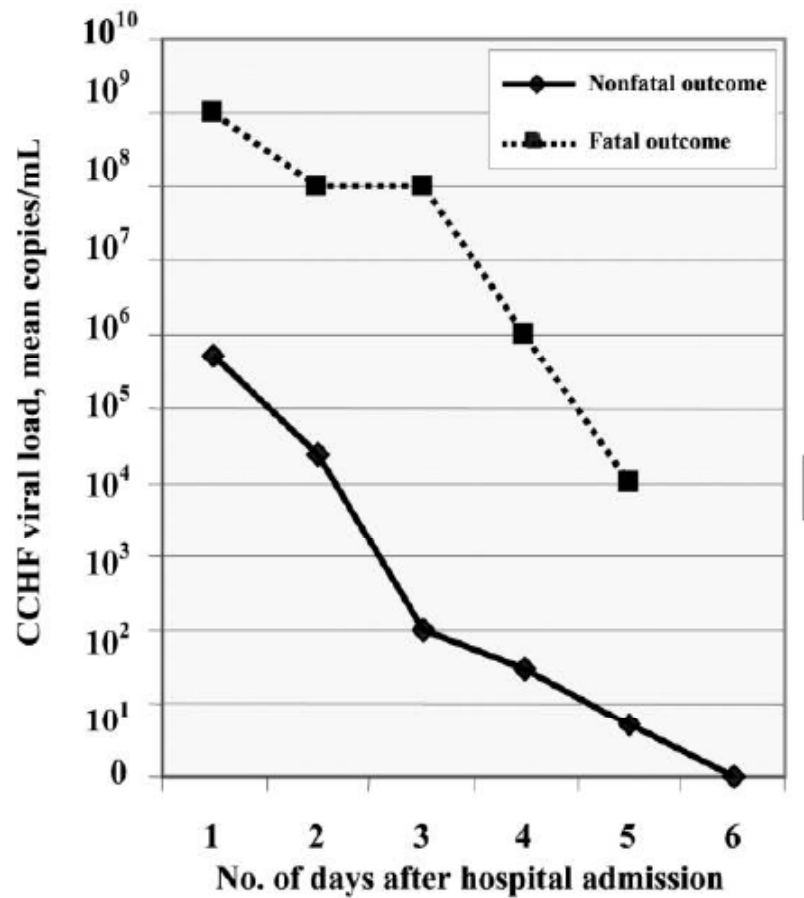
The usual approach for CCHF diagnosis combines the detection of the viral RNA genome and/or the antigen and the detection of specific IgM antibodies in human serum or blood samples. In the acute stage of the illness, serological tests are not suitable for patients who die before humoral immune response. To date, the most rapid and sensitive assay for detection of CCHF virus RNA has been based on RT-PCR for the early stage of infection [13]. This study aimed to determine the association between viral load and the severity of CCHF.

Patients and methods. A prospective study was performed at Ankara Numune Education and Research Hospital, a referral and tertiary-care hospital in Ankara, Turkey, during the spring

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- 36 hasta
- 9 ölüm
- TaqMan 1 step RT-PCR
- Ribavirin kullanılmamış.
- Ölen hastaların 8'inde viral yük $\geq 1 \times 10^9$ kopya/ml
- Yaşayan hastaların 25'inde $< 1 \times 10^9$ kopya/ml

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever



- Ölen hastaların ortalama viral yükleri, yaşayanlardan 3 log yüksek.

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- Ölen hastalarda semptomların süresi daha kısa.
- Yüksek viral yükü olan hastalarda kanama semptomları ve somnolans daha sık.
- Trombositopeni daha derin, beyaz küre daha yüksek, ALT, AST, LDH, CPK daha yüksek, PT, aPTT daha uzun

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- Yüksek viral yük daha fazla endotel hasarı ile ilişkili olabilir.
- $\geq 1 \times 10^9$ kopya/ml üzerinde viral yük fatal sonucu öngörmede %88,9 sensitivite ve %92,6 spesifiteye sahiptir.

Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome

**Darja Duh,* Ana Saksida,* Miroslav Petrovec,*
Salih Ahmeti,† Iusuf Dedushaj,‡
Marcus Panning,§ Christian Drosten,§
and Tatjana Avšič-Županc***

We used quantitative real-time reverse transcription-PCR to measure viral load in serum from 24 patients in Kosovo who had acute Crimean-Congo hemorrhagic fever. Viral load correlated with clinical disease and antibodies and could be used as a predictor of disease outcome.

The Study

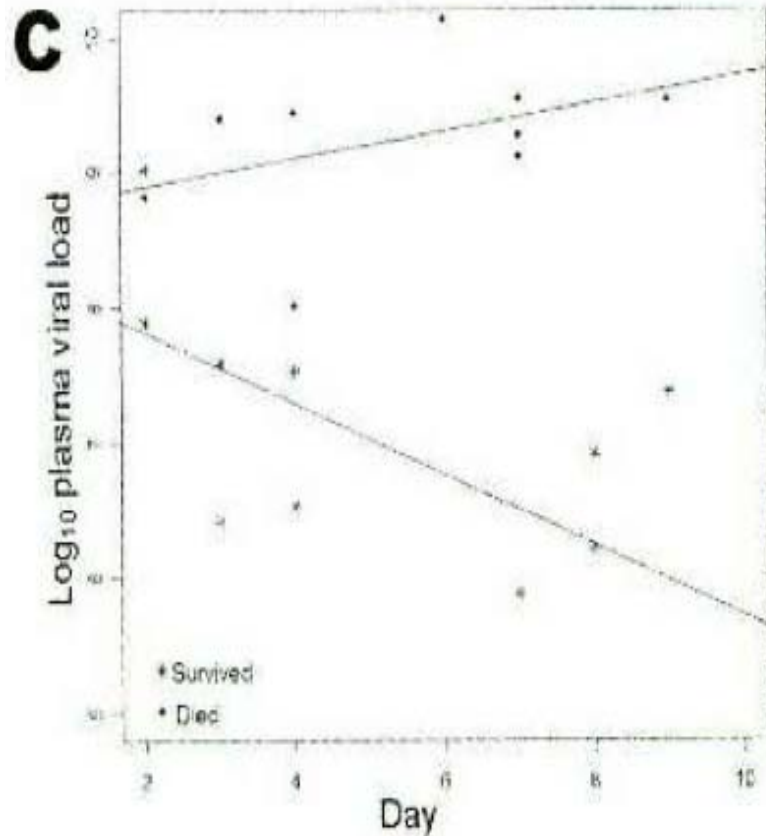
Serum samples were obtained from CCHF patients from Kosovo in 2001 (www.who.int/csr/don/2001_06_29/en), 2003, and 2005. Clinical and biochemical data were provided by the Clinic of Infectious Diseases, Pristina, Kosovo. Presence of an acute febrile syndrome characterized by malaise, nausea, fever, and bleeding from various sites was reported as well as possible modes of infection. Leukocyte and platelet counts, aspartate and alanine aminotransferase levels, activated partial thromboplastin times, and creatinine values were available for most patients. Patients were categorized into 3 groups according to disease severity: fatal, severe, or moderate cases. On the basis of classification by Swanepoel (4), severe cases were defined by the presence of hemorrhagic manifestations (epistaxis, hematemesis, and melena), lowered blood pressure (<100/60 mm Hg), and raised serum creatinine and transaminase levels.

Serologic testing for anti-CCHF virus immunoglobu-

Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome

- Real time RT-PCR
- Kosova, 24 hasta

Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome



- Ölen hastalarda ortalama viral yük 10^9 , kurtulanlarda 10^6

Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome

- KKKA hastalarında viral yükün 10^8 ve üzerinde olması ölen hastalarla yaşayanlar arasında anlamlı olarak farkı ortaya koymuş.
- Kantitatif IgG değerleri viral yükle ters ilişkili saptanmış.

Tanı

- Erken tanı, hem hasta sağkalımına etkisi hem de nosokomiyal infeksiyonların önlenebilmesi açısından önemlidir.

Ayırıcı tanı

- Bruselloz
- Q ateşi
- Riketsiyoz
- Lyme hastalığı
- Leptospiroz
- Salmonelloz
- Sıtma
- Viral hemorajik ateşler
 - Lassa ateşi
 - Rift vadisi ateşi
 - Hanta ateşi
 - Marburg ve Ebola
 - Sarı ateş
 - Deng
 - Kyasanur orman hast.
 - Omsk ateşi

Tanı

- 1- Klinik tanımlama

Ani başlayan ateş, baş ağrısı, myalji, halsizlik, bulantı, kusma, ishal

Lökopeni, trombositopeni, ALT, AST, LDH, CPK yükseklği

- 2- Epidemiyolojik öykü

Kene ısırması, keneye temas, hayvanlarla temas, kırsal alanda yaşama ya da bulunma, hayvan dokusu ya da kanı ile temas, hastaların kan ya da vücut sıvılarıyla temas, çevrede benzer vaka varlığı

Tanı

- 3- Destekleyici bulgular
 - Hemorajik ya da purpurik döküntü
 - Epistaksis
 - Hematemez
 - Hemoptizi
 - Melena
 - Diğer hemorajik semptomlar

Tanı

- Şüpheli vaka

Klinik tanıma uyan ve başka nedenle açıklanamayan hasta

- Olası vaka

Ek olarak epidemiyolojik öykü ya da destekleyici bulgulardan ikisinin olması
(bir bölgede birden fazla hasta varsa, destekleyici bulgular aranmaz)

Tanı

- Kesin vaka
Laboratuvar ile doğrulanmış hastalar
- Laboratuvar kriterleri
Kan, vücut sıvıları ya da doku örneklerinde viral izolasyon ya da viral RNA'nın gösterilmesi
Spesifik IgM pozitifliği
Akut / konvalesan serumlarda IgG titresinde 4 kat artış

Tanı / Laboratuvar

- Viral izolasyon

İleri derecede biyogüvenlik düzeyine sahip laboratuvarlarda yapılabilir.

Hücre kültüründe izolasyon hızlı ve basittir.

LLC-MK2, BHK-21, SW-13, Vero hücre serileri kullanılarak virüs üretilebilir.

Virüs sitopatik etki göstermez, spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak immünfloresan yöntemi ile tanımlanır.

Tanı / Laboratuvar

- Moleküler yöntemler

RT PCR, hızlı, sensitif ve spesifiktir.

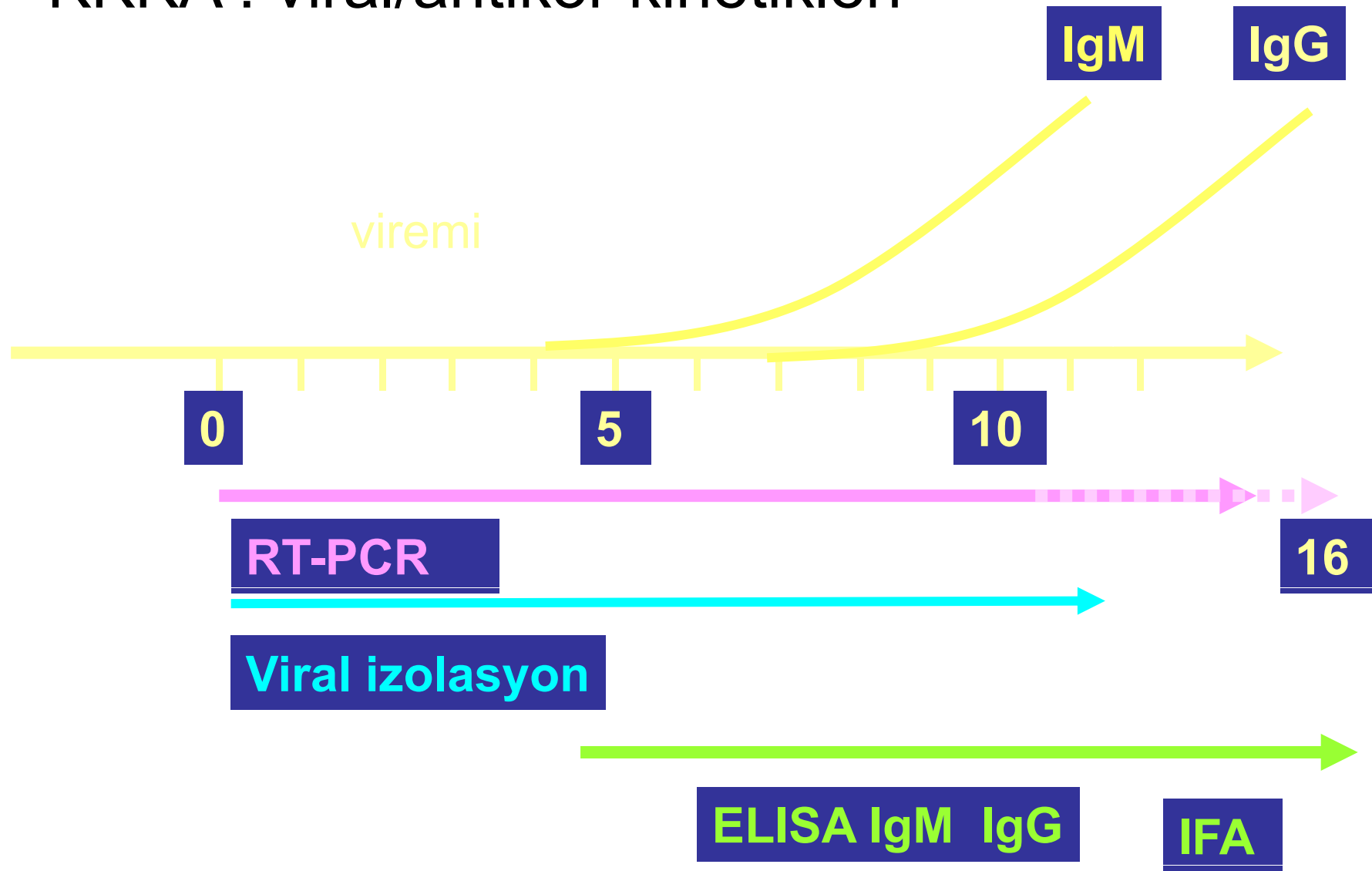
- Seroloji

Serumda IgM ve IgG, IFA ve ELİSA ile hastalığın 7. gününden itibaren saptanabilir.

ELİSA daha sensitiftir.

Serokonversiyon, antikor titresinde 4 kat artış ya da IgM'in gösterilmesiyle tanı konur

KKKA : viral/antikor kinetikleri



Viral Load and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

To the Editor: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a severe viral disease transmitted to humans by tick bite or contact with blood, excreta, or tissues of infected patients or livestock. The disease is endemic in many African, Asian, and European countries. Sporadic cases or outbreaks have been observed in the Balkan Peninsula (1–5). Prompt diagnosis of the disease is essential for preventing

genome region of the S RNA segment of CCHF virus on the basis of European sequences (Balkan and Russian strains available in GenBank): primers CCEuS 5'-TGACAGCATTTCTTTA-ACAGACATCA-3' and CCEuAs 5'-AAACACGGCAGCCTTAAGCA-3', and probe 5'-TCGCCAGGGACTT-TATATTCTGCAAGG-3'. A 25- μ L reaction was conducted in a LightCycler (Roche, Indianapolis, IN, USA) with 10 mmol/L of each deoxynucleotide triphosphate, 600 nmol/L of each primer, 200 nmol/L of probe, and 3 μ L of RNA. Cycling conditions were 50°C for 30 min and 95°C for 15 min, followed by 45 cycles at 95°C for 15

death of patient 23/03.

Viral load of secondary case-patients was <250 geqs/reaction, which was much lower than that of primary case-patients. This finding suggests that the disease is more severe in primary case-patients and becomes a milder form in secondary case-patients. Samples of secondary case-patients 24b/03 and 25b/03 were obtained on day 9 of illness, and patient 24b/03 had a 4 $\times$ higher viral load than patient 25b/03. A possible explanation might be that because patient 24b/03 had closer contact with the person who died, he received a higher dose of virus, which might affect severity

Viral Load and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- KKKA virüsünün saptanması ve quantifikasyonu için geliştirilen real time RT-PCR
- Arnavutluk'tan 16 hasta
- Ribavirin ??

Viral Load and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- En yüksek viral yük ölen tek hastada saptanmış.
- Tüm primer olgularda yüksek viral yükler tespit edilmiş.
- Tüm primer olgular ağır seyretmiş.
- Sekonder olgularda hastalık daha hafif..

Viral Load and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

- Sonuç olarak, tek basamaklı real time RT-PCR geliştirilmiştir.

Virus Detection and Monitoring of Viral Load in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Patients

**Roman Wölfel,*† Janusz T. Paweska,‡
Nadine Petersen,† Antoinette A. Grobbelaar,‡
Patricia A. Leman,‡ Roger Hewson,§
Marie-Claude Georges-Courbot,¶ Anna Papa,#
Stephan Günther,† and Christian Drosten†**

We developed a real-time reverse transcription—PCR that detected 1,164 copies/mL of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus per milliliter of serum at 95% probability (probit analysis) and was 100% concordant with nested PCR on 63 samples from 31 patients with confirmed infection. Infected patients who died appeared to have higher viral loads; low viral loads correlated with IgG detection.

was implemented to cover such high variability. Sensitivity was demonstrated by testing virus strain collections from several different Biosafety Level 4 laboratories, essentially covering the full range of global diversity of CCHFV (Figure 1). A comprehensive panel of original clinical samples from persons with confirmed cases of CCHF was used for clinical evaluation; the samples were collected by World Health Organization reference facilities.

The Study

Primers and probes were selected on the basis of an alignment of S segment sequences of 61 CCHFV isolates from all known CCHF-endemic regions worldwide (7) (representative sequences shown in expanded online version of Figure 2, available from www.cdc.gov/EID/content/13/7/1097-G2.htm). Oligonucleotide melting points, folding characteristics, and cross-hybridization properties were determined by using the Primer Express software package (Applied Biosystems; Foster City, CA, USA). Primers were selected to amplify a 181-bp region near the 5'-end of the S segment. The capability of these primers to amplify 12 representative CCHFV strains from distinct CCHF-endemic regions was confirmed initially by gel detection RT-PCR (data not shown) (Figure 2, expanded online version, panel B).

For real-time PCR, identifying a simple detection

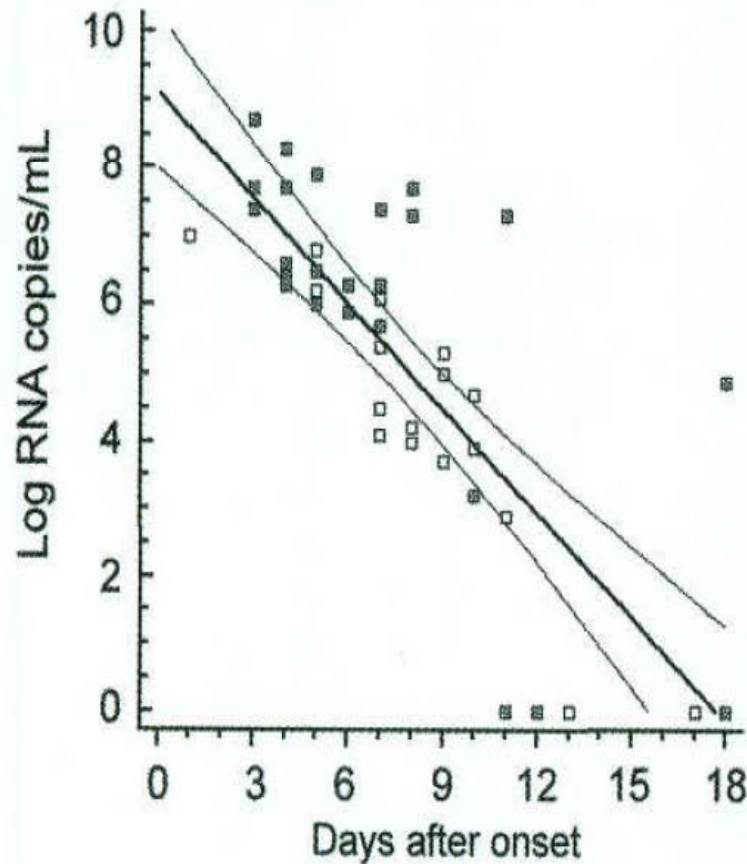
Virus Detection and Monitoring of viral load in CCHFV Patients

- Dünya üzerinde bilinen tüm endemik bölgelerden elde edilen 61 virüs izolatının S segment sekansları kullanılarak primer ve probelar hazırlanmış.
- RT PCR ile sonuç almak için daha az zamana ihtiyaç var...

Virus Detection and Monitoring of viral load in CCHFV Patients

- İlk kez, KKKA virüsünün tüm kladlarını tespit etme olanağı sağlayan realtime RT-PCR tanımlanmıştır.

Virus Detection and Monitoring of viral load in CCHFV Patients



- Klinik gidiş ile viral yük ilişkisi açıkça ortaya konamamış olsa da ölen hastaların daha yüksek viral yükleri olduğu...

Development of a TaqMan Minor Groove Binding Protein Assay for the Detection and Quantification of CCHFV

- TaqMan MGB teknolojisi ile S segmenti konsensus sekansları kullanılarak primerler hazırlanmış.
- Gerçek zamanlı RT-PCR testi, 3 saatten kısa sürede sonuç veriyor.

Yaklaşım

- Şüpheli ya da olası vaka düşünüldüğünde;
Hasta izole edilmelidir
Bölüm çalışanları bilgilendirilmelidir
Bariyer önlemler uygulanmalıdır
- PCR ve ELISA incelemeleri için serum
örneği alınmalıdır.
- Ribavirin kullanımına karar verilmelidir.

Tedavi

- Destek tedavisi

Trombosit, taze donmuş plazma, eritrosit ürünlerinin verilmesi

Olası kanama odaklarına karşı gereken önlemlerin alınması

Sıvı elektrolit dengesinin yakından izlenmesi

Tedavi

- Spesifik tedavi

Antiserum kullanılması

İyileşen hastalardan elde edilen serumun tedavide kullanılması denenmiştir.

Ribavirin

Etki mekanizması bilinmese de hastalarda önerilen antiviraldir.

Tedavi

- Ribavirin

İn vitro olarak viral aktiviteyi engellediği gösterilmiştir.

Hayvan deneylerinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

İnsanlarda KKKA'inde kullanımının yararını gösteren randomize klinik çalışma yoktur. Etkinliğine dair gözlemsel çalışmalar vardır.

Tedavi

- Ribavirin

Hafif olgularda ribavirin kullanımını destekleyecek veri yoktur.

Ağır olgular tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir.

Hastalar 10 gün süreyle tedavi edilmelidir.

Tedavi

- Ribavirin

30 mg/kg yükleme dozu

15 mg/kg 6 saatte bir, 4 gün

7,5 mg/kg 8 saatte bir, 6 gün

Korunma

- Endemik bölgelerde kişisel korunma önlemleri
Kenenin aktif olduğu dönemlerde kenelerin bol bulunabileceği alanlardan kaçınılmalıdır.
Kene ısırmasını önlemek için giysilere ve deriye repellent (sinek, böcek kovucular) uygulamalıdır.
Giysilerin ve cildin düzenli olarak kene açısından kontrolü yapılmalı ve kene varsa çıkarılmalıdır.

Korunma

- Endemik alanlarda çiftlik hayvanları ve bunların kanları ile temas olasılığı olan kişiler derinin, infekte doku ve kanla temasını önlemek için eldiven ve koruyucu giysiler giyinmelidir.
- Sağlık çalışanları için koruyucu önlemler
Standart önlemler ile temas izolasyonu uygulanmalıdır.

Korunma

Kimyasal madde kullanımı kenelerin kusmasına neden olacağından, keneler mekanik olarak yavaşça ve tek bir hareketle parçalanmadan çıkarılmalıdır.

Korunma

- KKKA tanısı olan hastanın kanı ile doğrudan temas eden ya da iğne yaralanması söz konusu olan kişilerde, ribavirin profilaksisi önerilebilir.
- Ancak bu olgularda dahi, 14 gün boyunca günlük CBC ve biyokimya takibi ile izlem yeterli görülmektedir.

Korunma

- 1974'te askeri personel için bir aşı geliştirilmiş ve etkin olduğu bildirilmiş ise de günümüzde kullanımı söz konusu olan bir aşı yoktur.