



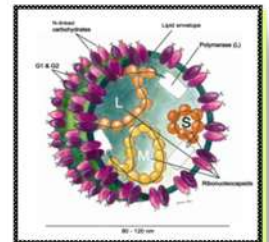
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı

Prof. Dr. Nurcan BAYKAM

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

nbaykam@yahoo.com



Sunuş

- **Epidemiyoloji**
- **Bulaş Yolları**
- **Patogenez**
- **Hastalığın Klinik Özellikleri**
- **Tanı**
- **Ciddiyet Kriterleri**
- **Tedavi ve Önleme**



Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1.Enf. Hast. ve Klin. Mikr. Kliniği (2002-2014)



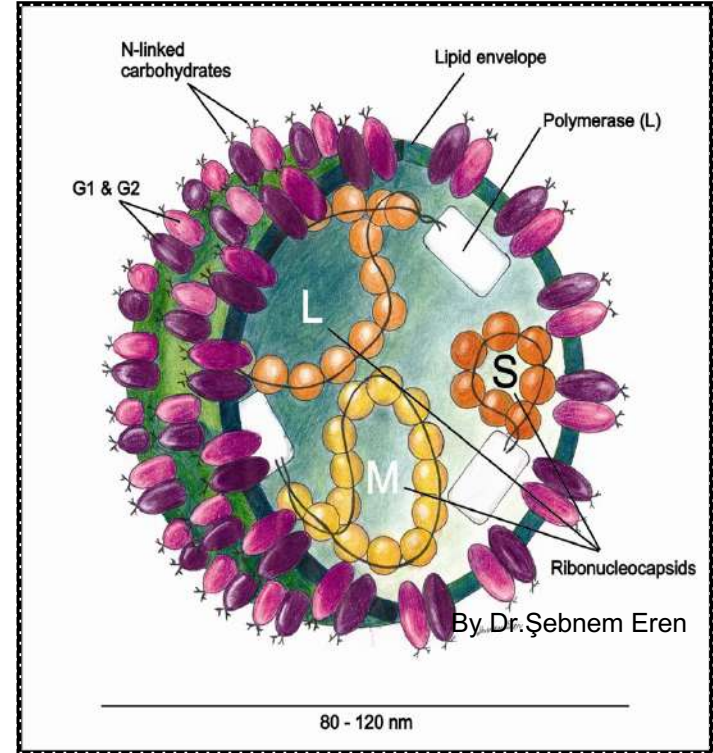
Hitit Üniversitesi, Çorum
(2014- halen)



Kırım-Kongo Kanamalı Ateş Virüsü

- **Negatif-sense**
- **Tek iplikli RNA virüsü**
- *Orthonairovirus* **genus**
- **Nairoviridae ailesi**

Mortalite: %5-30



Hastanede yatan hastalarda ölüm oranı %9-50 (CDC).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi



Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts

Worldwide, the number of potential pathogens is very large, while the resources for disease research and development (R&D) is limited. To ensure efforts under WHO's R&D Blueprint are focused and productive, a list of diseases and pathogens are prioritized for R&D in public health emergency contexts.

A WHO tool distinguishes which diseases pose the greatest public health risk due to their epidemic potential, where there is no or insufficient countermeasures.

At present, the priority diseases are:

- COVID-19
- Crimean-Congo haemorrhagic fever
- Ebola virus disease and Marburg virus disease
- Lassa fever
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome
- Nipah and henipaviral diseases
- Rift Valley fever
- Zika
- "Disease X"*

WHO Teams

R&D Blueprint

WHO R&D Blueprint listesinde yüksek öncelikli patojenler

- **Yüksek ölüm oranına sahip**
- **Nozokomiyal salgınlar için potansiyel**
- **Tedavisi ve korunması zor**



Published in final edited form as:

Curr Opin Virol. 2019 February ; 34: 70–78. doi:10.1016/j.coviro.2018.12.002.

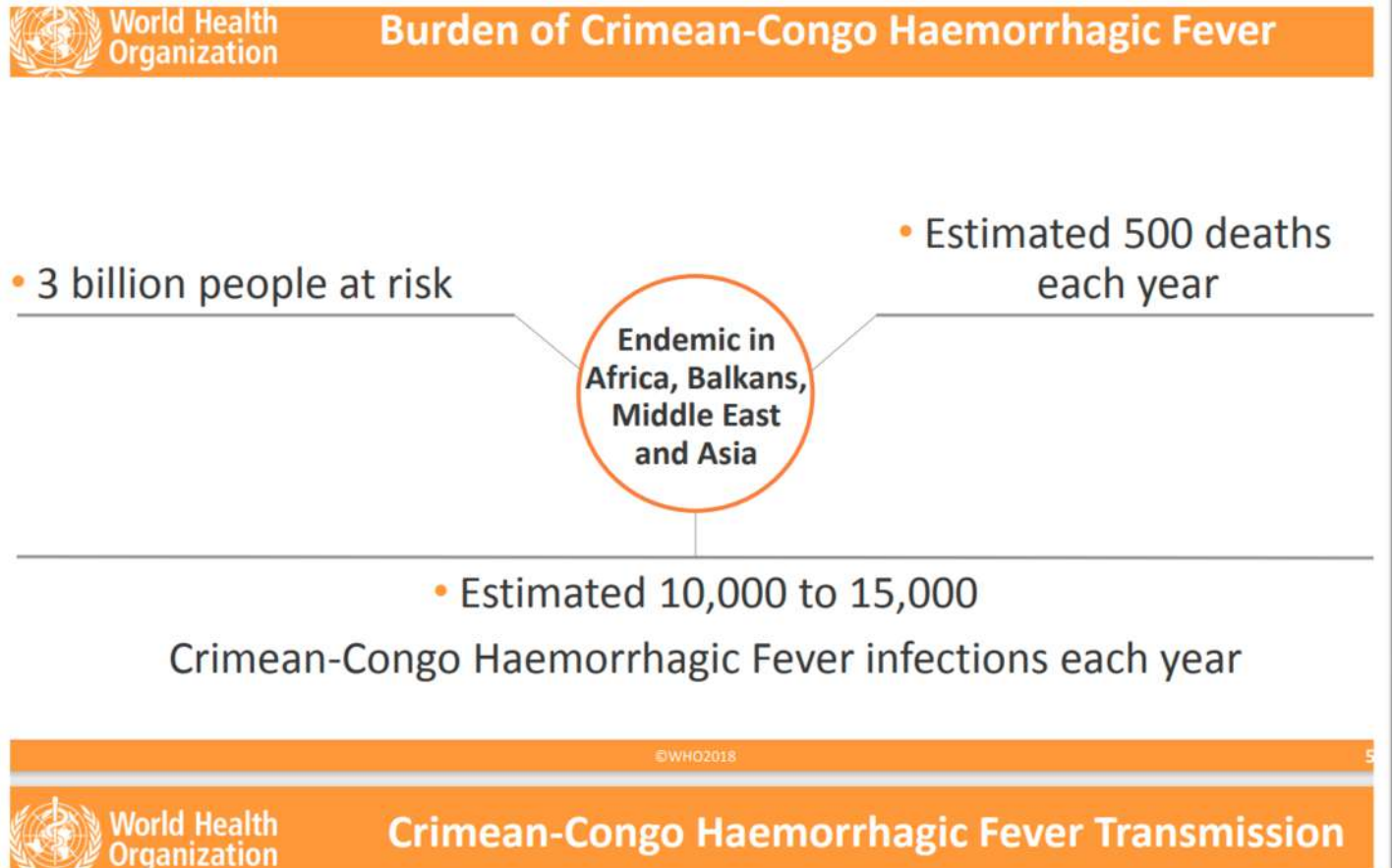
Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions

Jessica R Spengler, Éric Bergeron, and Christina F Spiropoulou

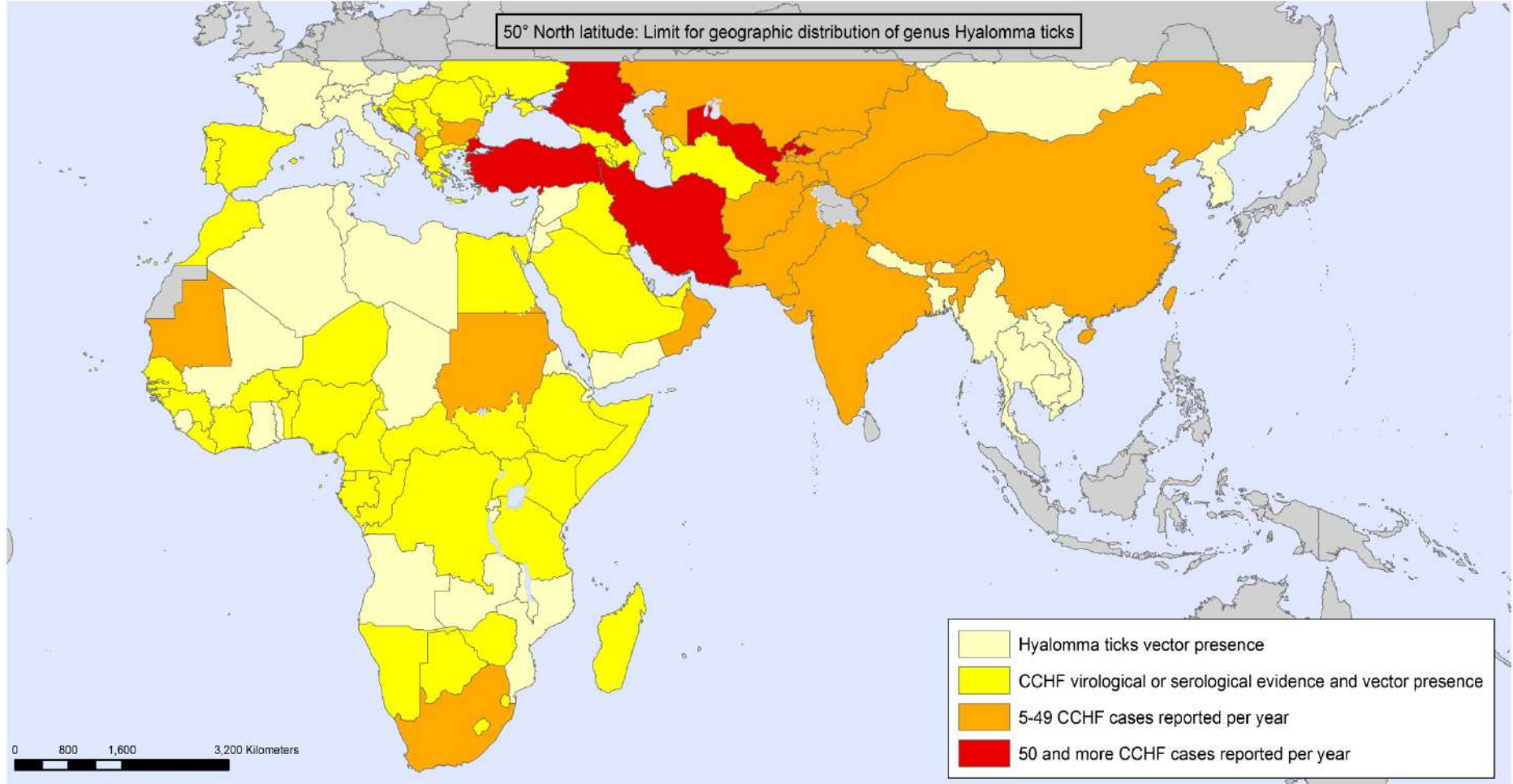
Viral Special Pathogens Branch, Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA

Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral zoonosis that has expanded over a wide geographic region. Improved surveillance networks have improved our understanding of CCHF, including defining the distribution of hemorraghic fever virus (CCHFV) and identifying a variety of means, including animal and human-to-human, as potential contributors to expansion. Distant locations are reviewed on known characteristics of CCHFV and explored. Furthermore, this



Dünyada KKKA'nın Dağılımı



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Information, Evidence
and Research (IER)
World Health Organization



© WHO 2017. All rights reserved.

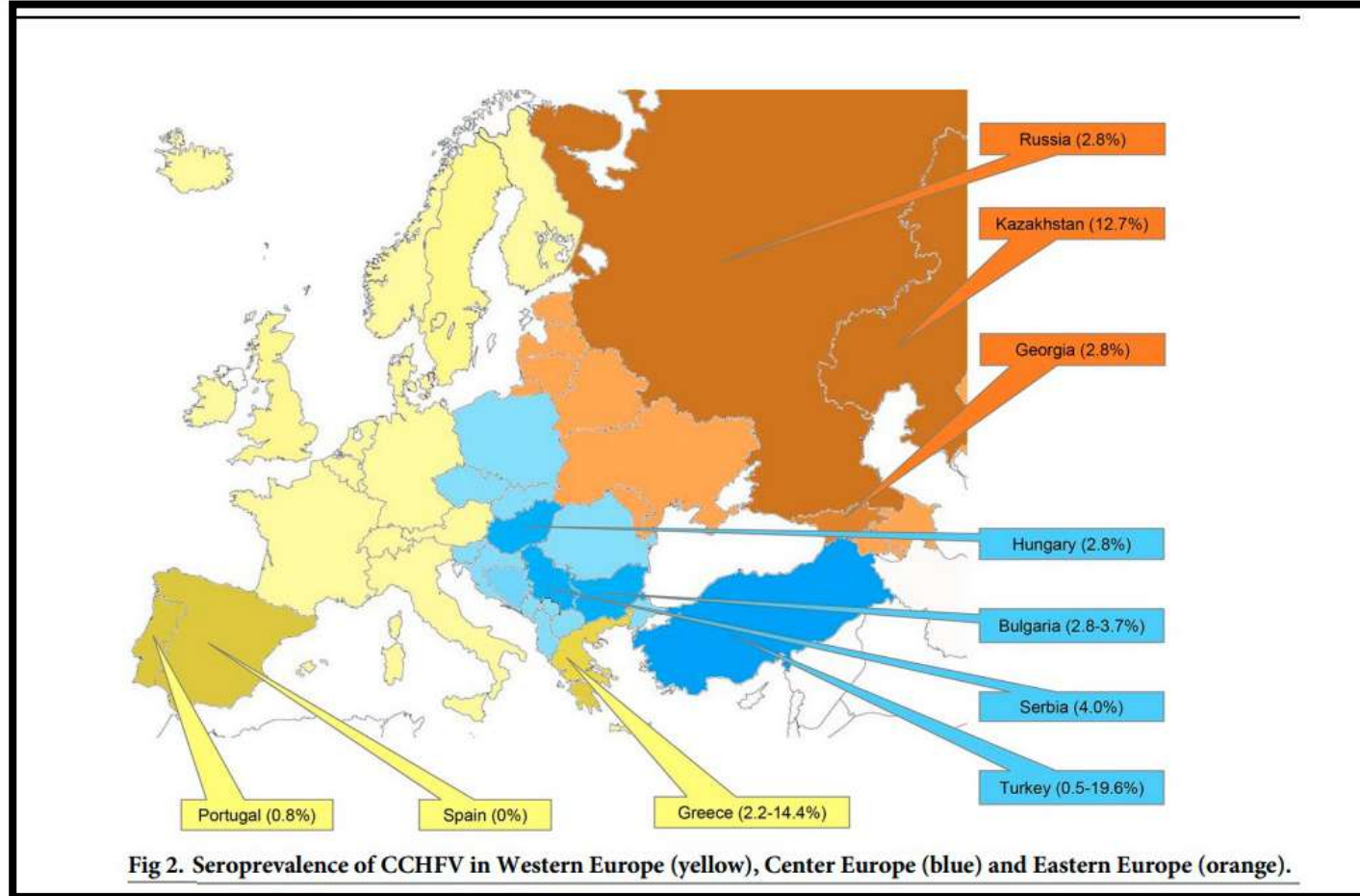
RESEARCH ARTICLE

Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans in the World Health Organization European region: A systematic review

Lía Monsalve-Arteaga^{1,4}, Montserrat Alonso-Sardón^{2,4}, Juan Luis Muñoz Bellido^{3,4,5}, María Belén Vicente Santiago¹, María Carmen Vieira Lista¹, Julio López Abán¹, Antonio Muro¹, Moncef Belhassen-García^{1,6*}

DSÖ'nün Avrupa bölgesinde IgG antikorlu bakılarak tespit edilen seroprevalans verilerinin yayınlandığı makaleler değerlendirilmiştir

- En yüksek seroprevalans: Orta ve Doğu Avrupa ülkeleri
- Yunanistan ve İspanya, iklim değişiklikleri ile ilişkili olarak endemik olma açısından dikkatle izlenmeli.
- Daha geniş seroprevalans çalışmalarına ve aksiyon planlarına ihtiyaç var



EMERGING INFECTIOUS DISEASES®



From: *Emerg Infect Dis*. 2012 April; 18(4): 640–642.

doi: 10.3201/eid1804.111374

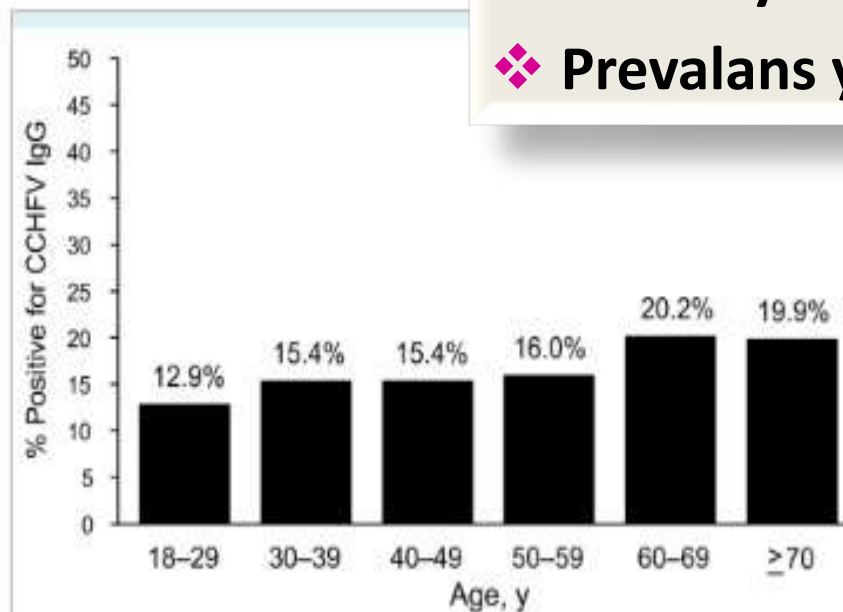
[Copyright/License](#) ▶

[Request permission to reuse](#)

09668

- ❖ Endemik Bölgede seroprevalans %10
- ❖ Enfeksiyonun %88'i asemptomatik
- ❖ Prevalans yaşla artıyor

Figure 2



Distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV)–positive persons, by age group, Turkey, January–April 2009.

Go to:

ologic
outbreak
Turkey.

ises,

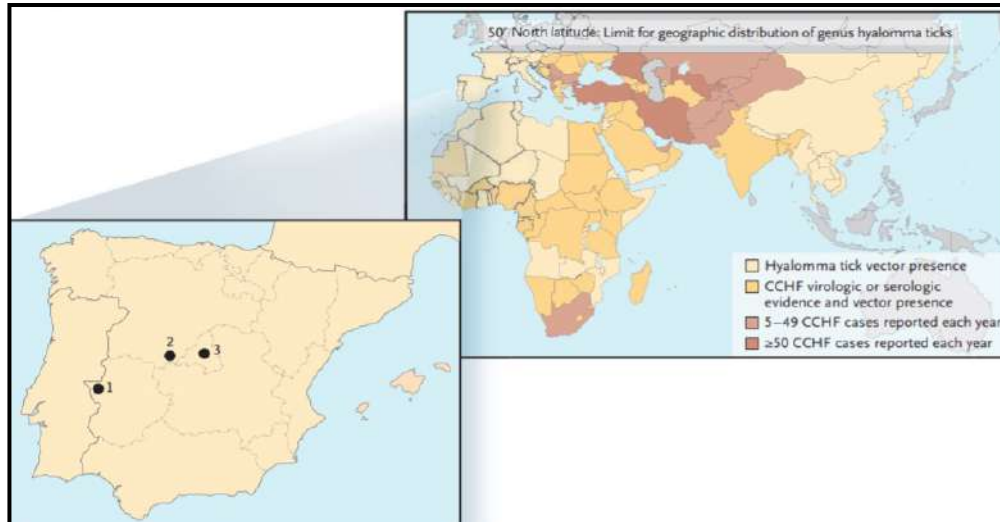
2016 AGUSTOS

BRIEF REPORT

Autochthonous Crimean–Congo Hemorrhagic Fever in Spain

A. Negrodo, F. de la Calle-Prieto, E. Palencia-Herrejón, M. Mora-Rillo, J. Astray-Mochales, M. P. Sánchez-Seco, E. Bermejo Lopez, J. Menárguez, A. Fernández-Cruz, B. Sánchez-Artola, E. Keough-Delgado, E. Ramírez de Arellano, F. Lasala, J. Milla, J.L. Fraile, M. Ordobás Gavín, A. Martínez de la Gándara, L. López Perez, D. Diaz-Diaz, M.A. López-García, P. Delgado-Jimenez, A. Martín-Quirós, E. Trigo, J.C. Figueira, J. Manzanares, E. Rodríguez-Baena, L. Garcia-Comas, O. Rodríguez-Fraga, N. García-Arenzana, M.V. Fernández-Díaz, V.M. Cornejo, P. Emmerich, J. Schmidt-Chanasit, and J.R. Arribas, for the Crimean Congo Hemorrhagic Fever@Madrid Working Group*

- Avrupa'nın ilk yerel vakası İspanya, Ávila bölgesinden (2010 yılında ilk KKKAV RNA'nın kenede tespit edildiği yere 300 km uzakta)
- 2. vaka indeks hastaya bakım veren hemşire



İspanya da Durum

**01/09/16: Madrid de 2
CCKF vaka**

- 1. Olgu: 62 yaş,9. günde ex
- 2. Olgu: 50 yaşında sağlık çalışanı. İyileşti

**3. Olgu:(08/18): 74
yaşında erkek avcı.
8. günde
kaybedildi**

**4. Olgu: (05/19):
Hafif bir olguya
retrospektif tanı
(2018)**

**5,6 & 7. Olgular:
2020 yazı.
Salamanca
bilgesinde 1 kayıp**

**8. Olgu: 05/2021.
Salamanca
bölgesi. İyileşti**

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV): A Silent but Widespread Threat

Paul A. Kuehnert¹ · Christopher P. Stefan¹ · Catherine V. Badger¹ 144

Curr Trop Med Rep (2021) 8:141–147

Curr Trop Med Rep (2021) 8:141–147

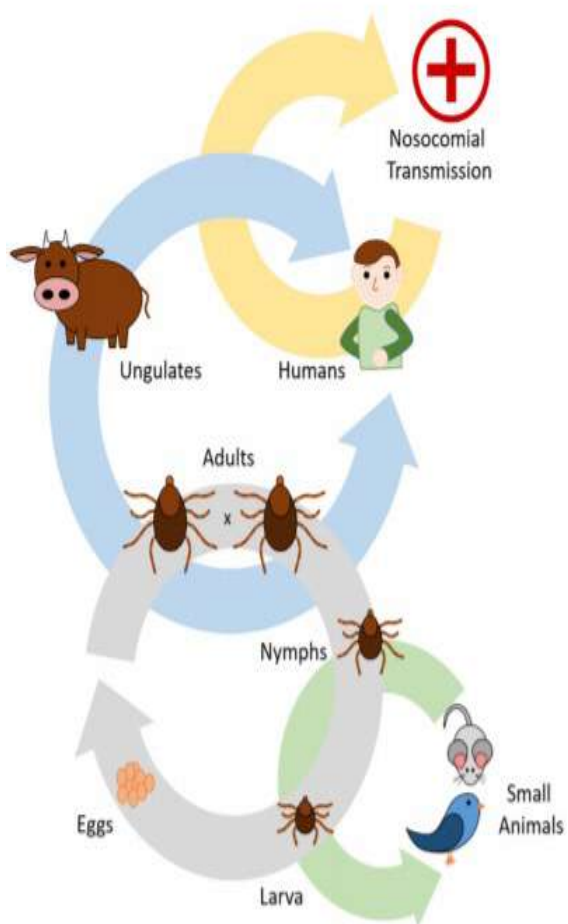


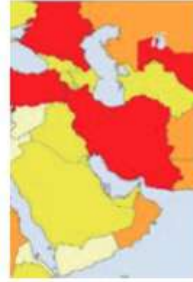
Table 1 CCHF Human Cases and Vector Evidence from 2019 to 2020. ProMed was queried for any posts reporting on CCHF cases and/or *Hyalomma* tick identification from a period of 1/1/2019 to 12/31/2020

Country	Year	Case number (deaths)	Notes
Bulgaria	2020	1	Ministry of Health announced one case of CCHF, no other details available
India	2019	37 (19)	Majority of cases from the Gujarat region in west India, near Pakistan
	2020	4 (1)	
Iran	2019	119 (11)	
	2020	38 (5)	Represents cases from March to August
Kazakhstan	2020	1	
Mali	2020	14 (7)	
Namibia	2019	1	6 additional cases were deemed presumptive but tested negative
Oman	2019	1	Ministry of Agriculture and Fisheries imposed quarantine of farm where case originated
Pakistan	2019	51 (19)	Only cases of Karachi and Balochistan regions are represented.
	2020	7 (2)	Low numbers possibly represent a decrease in reporting on CCHF cases during COVID-19 pandemic
Russia	2019	38	Reported from the Stavropol region
	2020	1	
Senegal	2019	1	
	2020	1	
South Africa	2019	3	Northern Cape, North West, and Free State each reported one case
	2020	1	
Spain	2020	2(1)	Both cases from the Salamanca region and correspond to the 3rd and 4th cases in Spain
Turkey	2020	480(15)	Cases reported for only the first half of 2020
Uganda	2019	2(2)	
	2020	1	4 other suspected cases at the time of the report
U.A.E.	2019	1	
Country	Year	Tick Count	Notes
Netherlands	2019	3	CCHFV negative
Germany	2019	50+	CCHFV negative; evidence that ticks are overwintering in Germany
England	2019	1	First evidence of <i>Hyalomma</i> spp. in the UK

► Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) est l'agent étiologique d'une fièvre hémorragique grave affectant l'Afrique, l'Asie et le sud de l'Europe. Les modifications climatiques de ces dernières décennies induisent depuis peu une remontée de l'aire de distribution de ce virus. Encore peu de données scientifiques sont disponibles sur les interactions avec son vecteur, la tique, ou sur sa biologie propre. Cependant, la présence avérée d'infections humaines en Espagne et des sérologies positives dans le cheptel corse pourraient bien concentrer l'attention sur ce pathogène. Cette revue fait le point sur l'évolution des connaissances éco-épidémiologiques de ce virus, notamment en Europe et plus particulièrement en France. ◀

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ?

Olivier Reynard, Maureen Ritter, Baptiste Martin, Viktor Volchkov



CIRI, Centre international de recherche en infectiologie, Bases moléculaires de la pathogénie virale, Univ Lyon, Inserm U1111, université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS de Lyon, 21 avenue Tony-Garnier, 69365, Lyon, France. olivier.reynard@inserm.fr

- İklim değişikliği KKKAV nün yaygınlaşmasına katkı sağlıyor
- İspanya da görülen olgular Avrupa için uyarıcı olmalı
- Fransa başta olmak üzere Avrupa konuyla ilgili hazırlıklı olmalı!



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2002-2003)

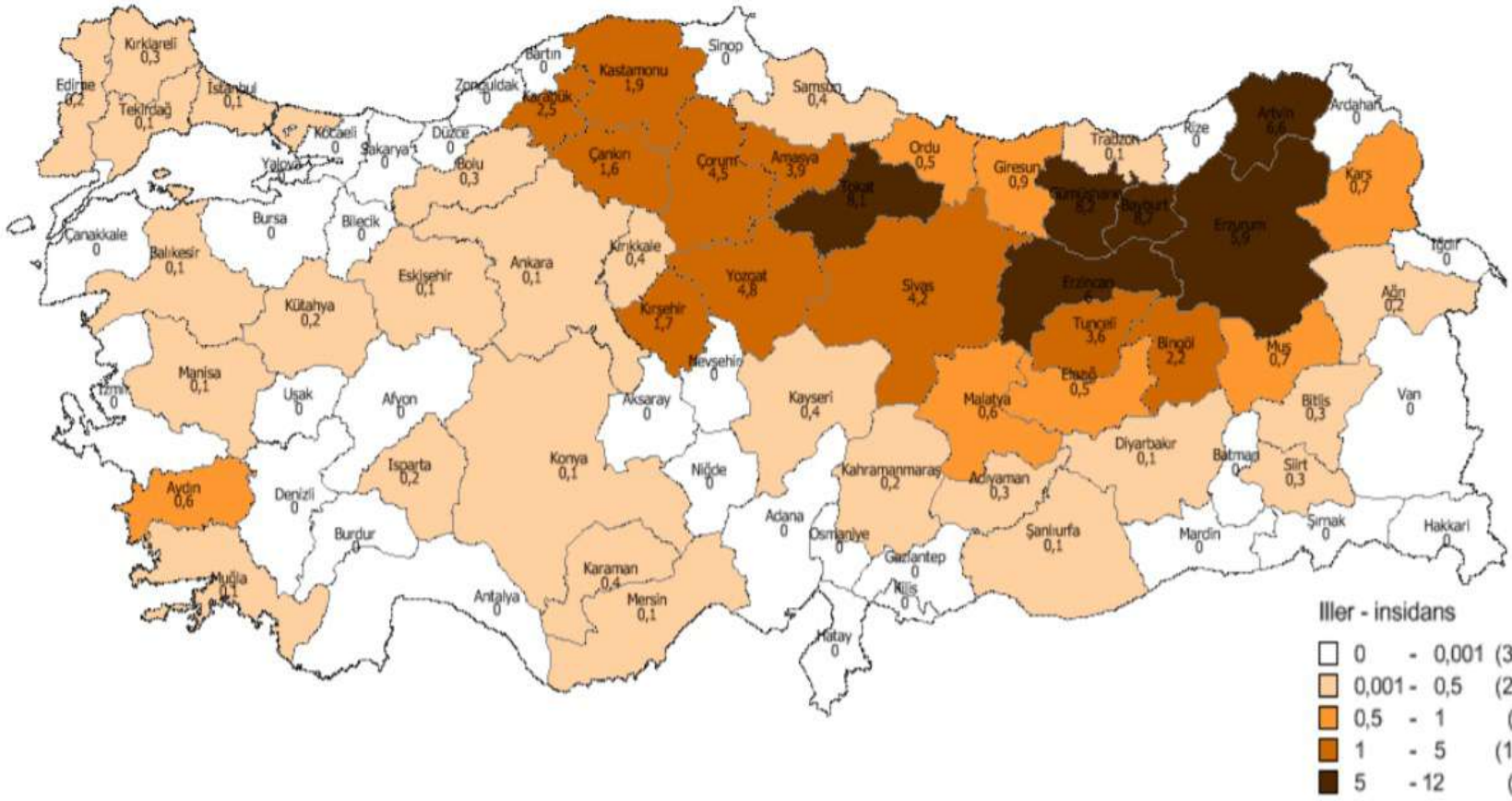




T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

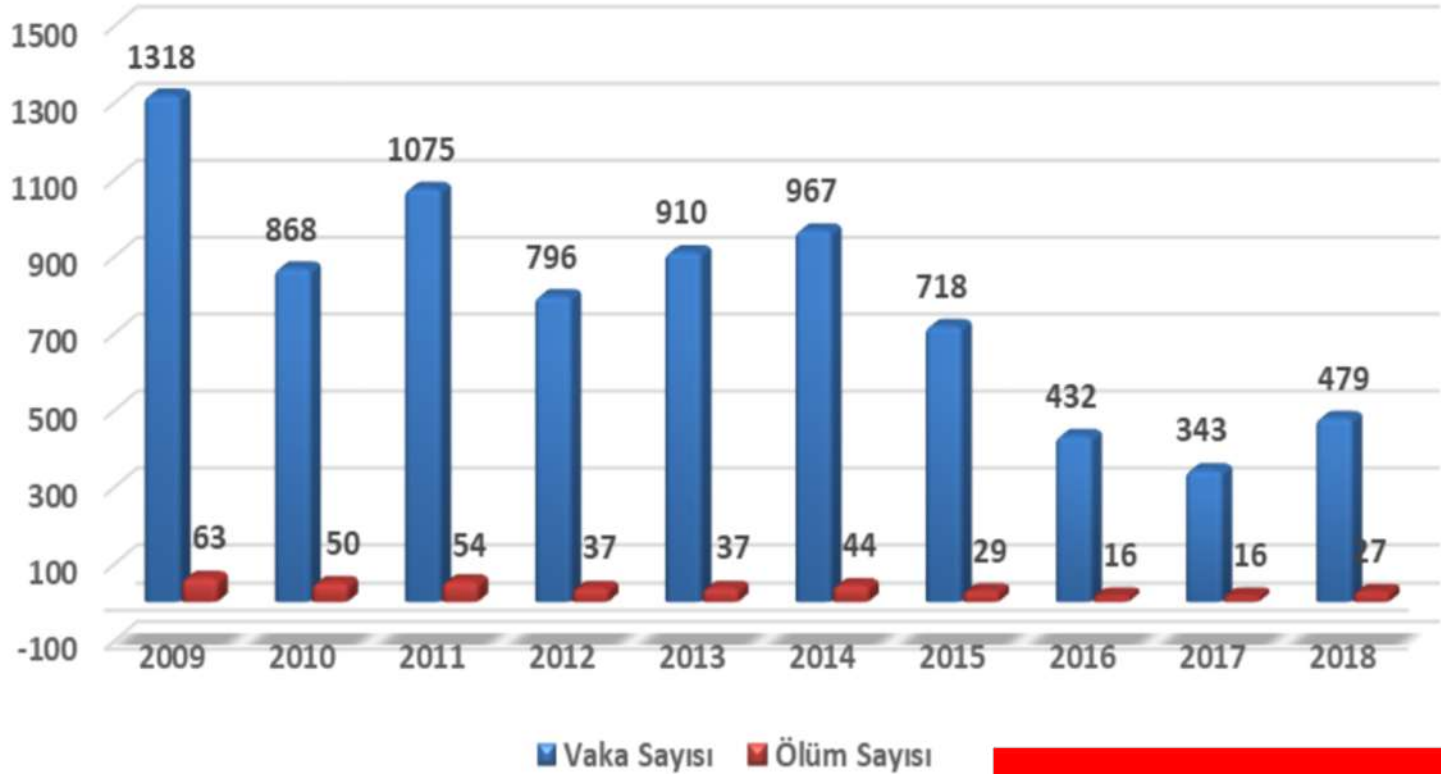
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2017)



Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı



Ülkemizde Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vaka ve Ölüm Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı 2002-2018



**2002-2018 arasında;
11.041 olgu
528 ölüm
Vaka-ölüm oranı % 4,78**



Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yıl	Total	KKKA (PCR / IgM +)	Mortalite
2011	184	92	7
2012	113	52	5
2013	108	54	5
2014	135	63	3
2015	97	44	-
2016	48	22	-
2017	57	22	2
2018	88	33	3
2019	98	45	2
2020	110	74	2
2021	163	112	4
Toplam	1201	613	33 (% 5.3)

REVIEW

Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks

Barbara Bartolini¹, Cesare EM Gruber¹, Marlon Koopmans², Tatjana Avšič³, Sylvja Blin⁴, Iva Christova⁵, Roland Grunow⁶, Roger Hewson⁷, Gulay Korukluoglu⁸, Cinthia Menel Lemos⁹, Ali Mirazimi^{10,11,12}, Anna Papa¹³, Maria Paz Sanchez-Seco¹⁴, Aisha V. Sauer¹⁵, Hervé Zeller¹⁶, Carla Nisli¹, Maria Rosaria Capobianchi¹, Giuseppe Ippolito¹, Chantal B. Reusken^{2,17,18}, Antonino Di Caro^{1,18}

FIGURE 1
Maximum likelihood phylogenetic analysis for complete S segment of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (n = 65)

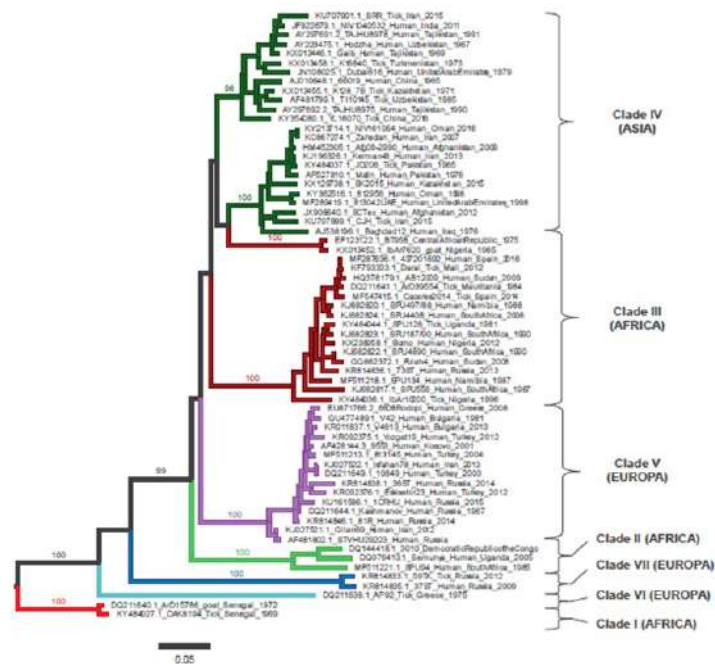
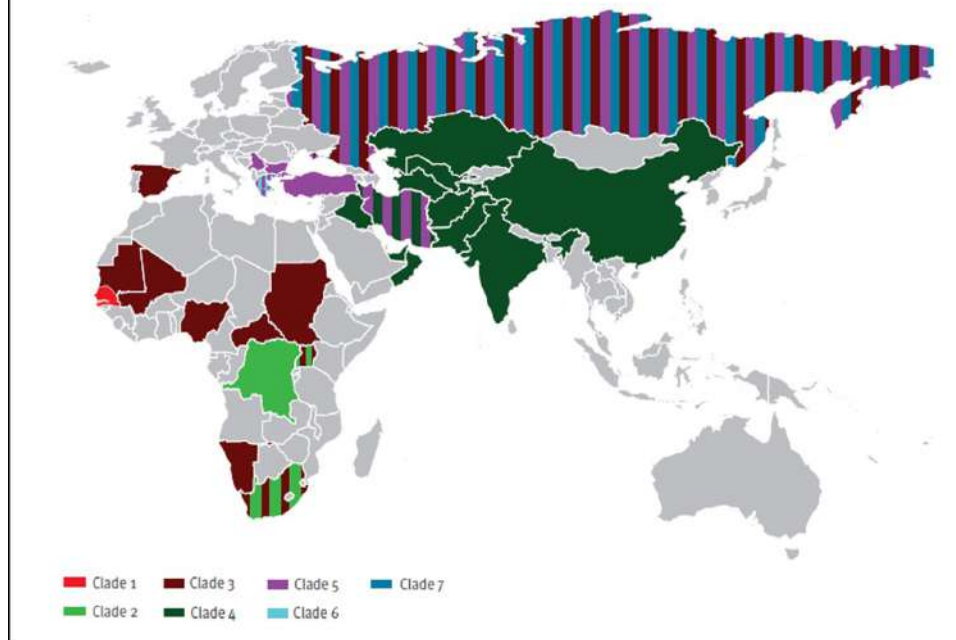


FIGURE 2
World map of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus distribution (n = 163)



TÜRKİYE'deki Vakalar: EUROPA, Clade V

Open camera or QR reader and
scan code to access this article
and other resources online.



Several Tick-Borne Pathogenic Viruses in Circulation in Anatolia, Turkey

Ender Dinçer,¹ Mehmet Özkan Timurkan,² Bekir Oğuz,³ İsmail Şahindokuyucu,⁴
Adem Şahan,⁵ Mustafa Ekinci,⁶ Ceylan Polat,⁷ and Koray Ergünay⁷



- CCHFV Europe 2 (Genotip VI) başlangıçta, ilgili ortonairovirüslerin daha önce kaydedildiği Orta Anadolu bölgelerinden gelen kenelerde görüldü
- Devam eden aktivite ve daha geniş bir JMTV ve TcTV2 dağılımı gözlemlendi.
- Bu virüsler, kene ısırıklarıyla ilişkili insan enfeksiyonlarında potansiyel etiyolojik ajanlar olarak taranmalıdır.



Original article

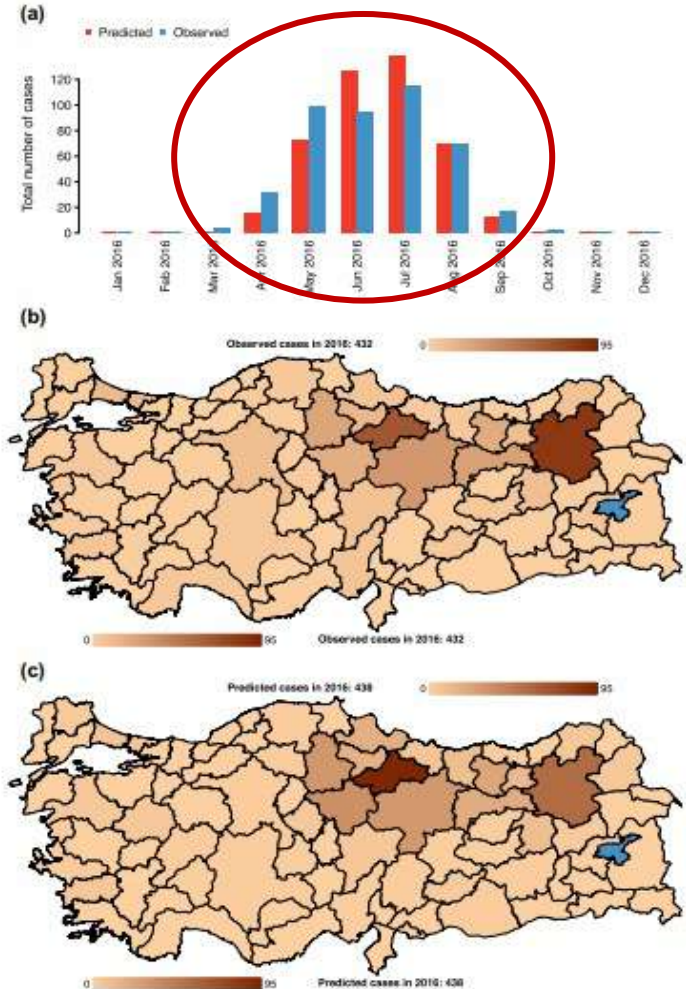
A prospective prediction tool for understanding Crimean–Congo haemorrhagic fever dynamics in Turkey

Ç. Ak¹, Ö. Ergönül², M. Gönen^{3,4,*}

- CCHF dinamiklerinin ana itici faktörleri:
 - Kırsal alanlarda risk altındaki insan nüfusu,
 - Coğrafik etki
 - İklim değişiklikleri
- KKKA vakalarının sayısını prospektif olarak tahmin edebildi.
- Bulaşıcı hastalıkların olası mekanizmalarını anlama konusunda fikir verdi
- Bulaşıcı hastalıklarla mücadeleye yönelik farklı uygulama ve politikalar geliştirmeye yol açtı

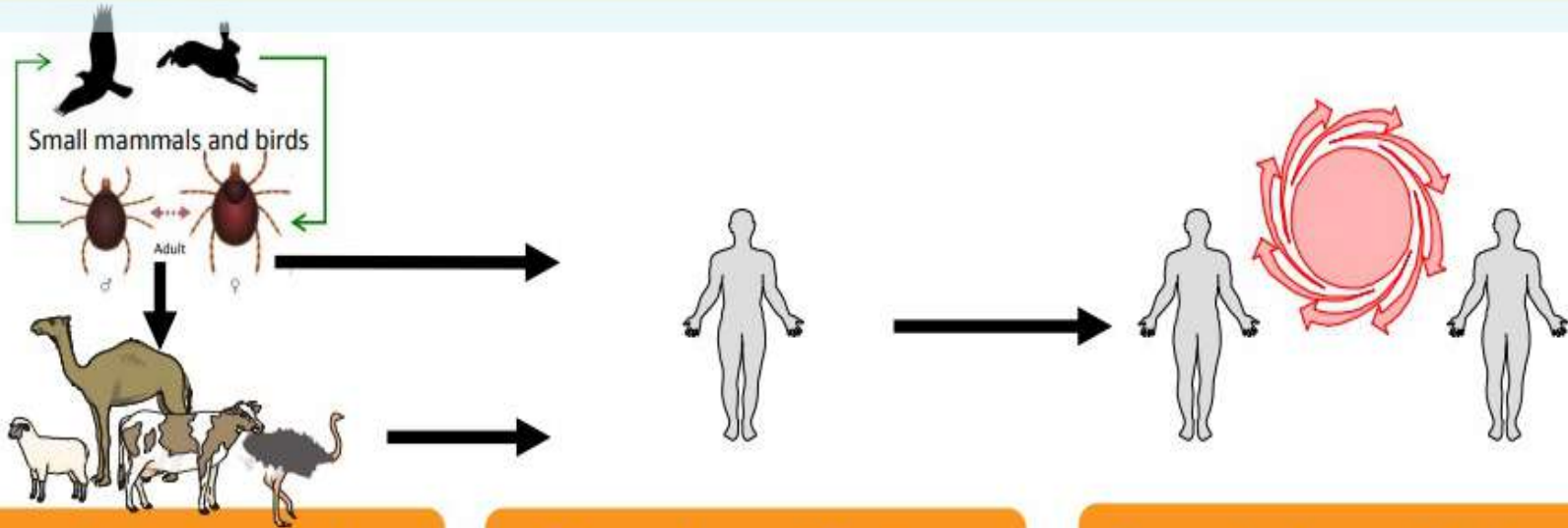
Yapay zeka: Gaussian process regression is a machine-learning algorithm

2004 ve 2015 yılları arasında aylık gözetim verilerini kullanarak 2016 ve 2017 arasındaki vaka sayımlarını ileriye dönük olarak tahmin etmek için Sağlık Bakanlığı tarafından toplanan 10 411 CCHF vakası surveyans verileri üzerinden zaman-mekan dinamikleri, iklim, arazi kullanımı ve hayvan ve insan popülasyonları hakkında potansiyel açıklayıcı değişkenler toplandı.



KKKA Bulaşma Yolları

HUMANS are the only host of CCHFV in which **DISEASE** manifested



Reservoir *Hyalomma* ticks

- In nature, CCHF virus maintains itself in a cycle involving ticks and vertebrate.
- Most animals don't show symptoms.

Primary human infections

- 80 to 90 % of humans are infected through:
- tick bite or direct contact with blood of infected ticks;
 - direct contact with blood/tissues of infected wild animals and livestock.

Secondary human infections

- Secondary human-to-human transmission occurs through direct contact with the blood, secretions, organs or other body fluids of infected persons.
- High transmission risk when providing direct patient care or handling dead bodies (funerals).

Bulaş Yolları

Enfekte olmuş hayvandan insana



- Kene tutması
- Enfekte hayvan kanı veya dokusu ile doğrudan temas

Bulaş Yolları

Enfekte olmuş insandan insana



KKKAV ile enfekte olmuş kan veya vücut sıvıları ile direkt temas:

- Nozokomiyal bulaşma
- Vertikal bulaşma



Monitoring Crimean-Congo haemorrhagic fever virus RNA shedding in body secretions and serological status in hospitalised patients, Turkey, 2015

www.eurosurveillance.org

Euro Surveill. 2020;25

Dilek Yagci-Caglayik^{1,2,3}, Bircan Kayaaslan⁴, Derya Yapar⁵, Aysel Kocagul-Celikbas⁶, Aslinur Ozkaya-Parlakay⁶, Mestan Emek⁷, Nurcan Baykam⁸, Hasan Tezer⁸, Gulay Korukluoglu², Aykut Ozkul^{1,9}

1. Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

2. Public Health General Directorate of Turkey, Virology Laboratory, Ankara, Turkey

3. Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Ankara, Turkey

4. Yildirim Beyazit University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

5. Hitit University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Corum, Turkey

6. Health Sciences University, Ankara Children's Hematology Oncology Training and Research Hospital, Department of Pediatric Infectious Diseases, Ankara, Turkey

7. Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Antalya, Turkey

8. Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Ankara, Turkey

9. Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara, Turkey

Amaç: Virüs serumda kaybolduktan sonra vücut sıvılarında (idrar, feçes, genital sürüntü) virüs RNA sının kalış süresi, Taburcu sonrası bulaşta rol oynayabilir mi?

Viral RNA clearance days in ribavirin-treated patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever, Turkey, 2015 (n =11)

Patient code	Ribavirin start (day after symptom onset)	Viral RNA clearance (day after symptom onset)						
		Serum	Nasal	Oral	Urine	Vaginal	Urethral	Faecal
C1	1	<3	<3	<3	<3	NA ^a	Not tested	<3
C3	1	<4	<4	<4	<4	NA ^a	Not tested	5
C2	1	6	5	4	<3	NA ^a	Not tested	<3
H3	2	5	5	5	<3	NA ^b	<4	<4
Y6	3	<6	<5	<5	<6	NA ^b	<7	<5
H1	4	8	<5	6	<5	NA ^b	<5	<5
H2	4	>14	11	10	>14	14	NA ^c	14
H5	5	13	12	8	>13	13	NA ^c	12
N1	6	>9	9	8	>9	NA ^b	>9	>9
N2	6	>9	>9	8	7	7	NA ^c	<6
H4	10	18	18	15	12	NA ^b	11	19

Patogenez

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

Infection is one of the important public health issues in Turkey, because of its high case fatality rate.

During viral hemorrhagic fevers, inflammatory processes are key elements of the immune response, and the release of proinflammatory cytokines—in particular, of interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α —have been suggested to be related to the disease course [6, 7]. However, studies of cytokines with respect to CCHF are lacking, and they are needed to achieve a better understanding of the pathogenesis of the disease caused by CCHFV infection [8]. To define the possible role that inflammatory responses play in the control of the infection, we examined serum levels of cytokines in patients

Case Report

Haemophagocytosis in a patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever

Atahan Cagatay,¹ Mahir Kapmaz,¹ Asli Karadeniz,¹ Seniha Basaran,¹ Mustafa Yenerel,² Seim Yavuz,² Keran Midilli,³ Halil Ozsu,¹ Haluk Eraksoy,¹ and Semra Calangu¹

Correspondence: Atahan Cagatay, acagatay@yahoo.com

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, Cumhuriyet Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Virus Research

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



The role of T_{reg} population in pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever

Umur Gazi,^a Derya Yapar,^b Djursun Karasartova,^c Ayse Semra Gureser,^c Ozlem Akdogan,^b Ozgur Unal,^d Nurcan Baykam,^{b,*} Aysegul Taylan Ozkan,^{b,c}

^aDepartment of Medical and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Cyprus

^bDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hitit University, Corum, Turkey

^cDepartment of Medical Microbiology, Hitit University, Corum, Turkey

^dInfectious Diseases and Clinical Microbiology, Hitit University End Ozkok Corum Training and Research Hospital, Corum, Turkey

Halen bilinmeyenler var... Çünkü

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

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients

- Hastalık için hayvan model çalışmalarında eksiklik vardır.
- Virüsle güvenli çalışmak için biogüvenlik seviyesi 4 olmalıdır.

Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever.

Papa A¹, Bino S, Veer F, Hoshi A, Kato H, Ahsanuddin A

Author information

Abstract

BACKGROUND: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) took place in Albania in 2004. The disease is caused by Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV).

Received: 20 April 2020 | Revised: 22 September 2020 | Accepted: 13 October 2020
DOI: 10.1002/jmv.25606

RESEARCH ARTICLE

JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY WILEY

Investigation of NEAT1, IFNG-AS1, and NRIR expression in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Burcu Bayyurt¹ | Mehmet Bakir² | Aynur Engin² | Caner Oksuz² | Serdal Arslan¹

Received: 25 January 2019 | Revised: 19 March 2019 | Accepted: 20 March 2019
DOI: 10.1002/jmv.25467

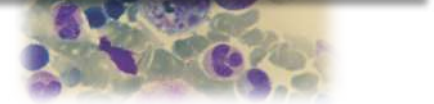
RESEARCH ARTICLE

WILEY MEDICAL VIROLOGY

Apoptosis and its relation with clinical course in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Aynur Engin¹ | Huseyin Aydin² | Zlynet Cinar³ | Seyit Ali Buyuktuna¹ | Mehmet Bakir¹

Apoptosis is a key event in the pathogenesis of CCHF in humans with its role involved and play

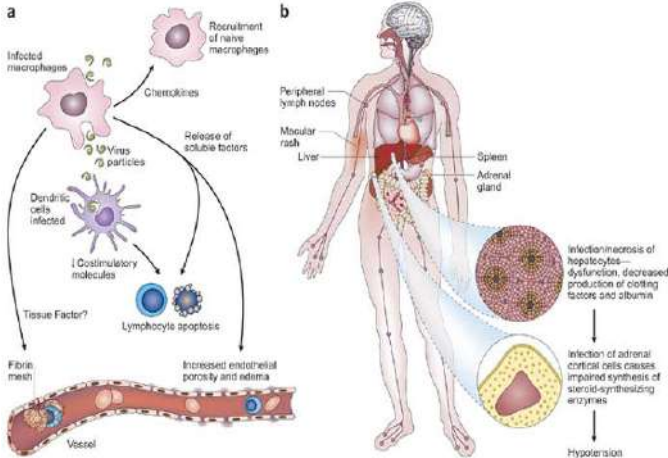


Patogenez

ENDOTELYUMDA ENFEKSİYON ve BOZULMUŞ İMMÜN YANIT
KKKA patogenezi için göstergelerdir.

- Endotel ve karaciğer hücrelerinde hasar
- Proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu
- Pıhtılaşma sürecinde düzensizlik

**Kanamalar
DIC**



- Virüsün immün cevabı bloke etmesi (pek çok yolla)
- Kontrolsüz viral replikasyon
- Virüsün vücutta sistemik yayılması

Çoklu Organ Yetmezliği

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response.

Andersson I, Karlberg H, Mousavi-Jazi M, Martínez-Sobrido L, Weber F, Mirazimi A.

KCB/Swedish Institute for Infectious Disease control, Solna, Sweden.

- Virüsle enfekte hücrelerden interferon salınımı gecikiyor ve...
- Doğal bağışıklığın antiviral etkinlik basamağı 48 saat kadar geç başlıyor



Patogenez

Viral sitopatik etkinin neden olduğu karaciğer fonksiyon bozukluğu, plazma pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalma ile sonuçlanır.

Endotel hasarı; intrinsik koagülasyon kaskadı, trombosit adezyon-agregasyon ve degranülasyonun aktivasyonuna neden olur ve hemostatik dengesizlikle sonuçlanır

Endotel hücreleri, KKKA virüsünün ana hedefleridir

Vasküler disfonksiyon; virüsün endotel hücrelerine doğrudan etkisine mi bağlı, yoksa sitokin fırtınasının bir sonucu mu?

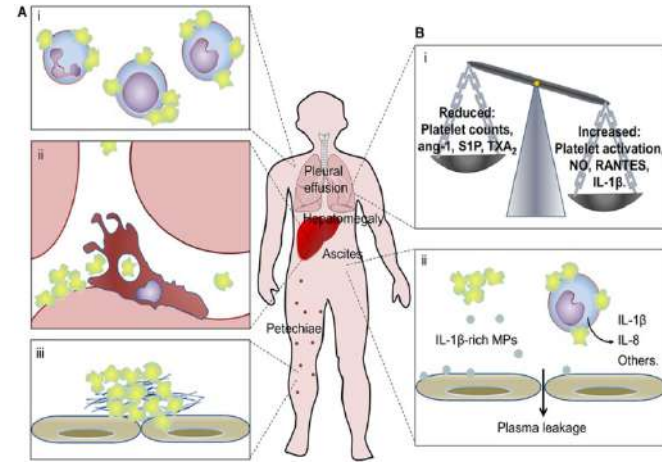
Sonuçta, aşırı pıhtılaşma faktörü tüketimine bağlı DIC ve yaygın kanamaya neden olur

Patogenez

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,³ and Basak Dokuzoguz⁴

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



Mortal olgularda daha yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyi.

IL-6, TNF-alfa ve DIK arasında korelasyon

- KKKA'nin akut fazı sırasında birçok sitokin salınır
- Hastalığın ilerlemesinde anahtar oyuncular (IL) -10, IL-1, IL-6 ve TNF-a
- Ölümcül KKKA vakalarında, pro-inflamatuar mediatörlerin (TNF-a, IL-6 gibi) ve vasküler aktivasyonun serum belirteçleri (sICAM-1 ve sVCAM-1) artmakta

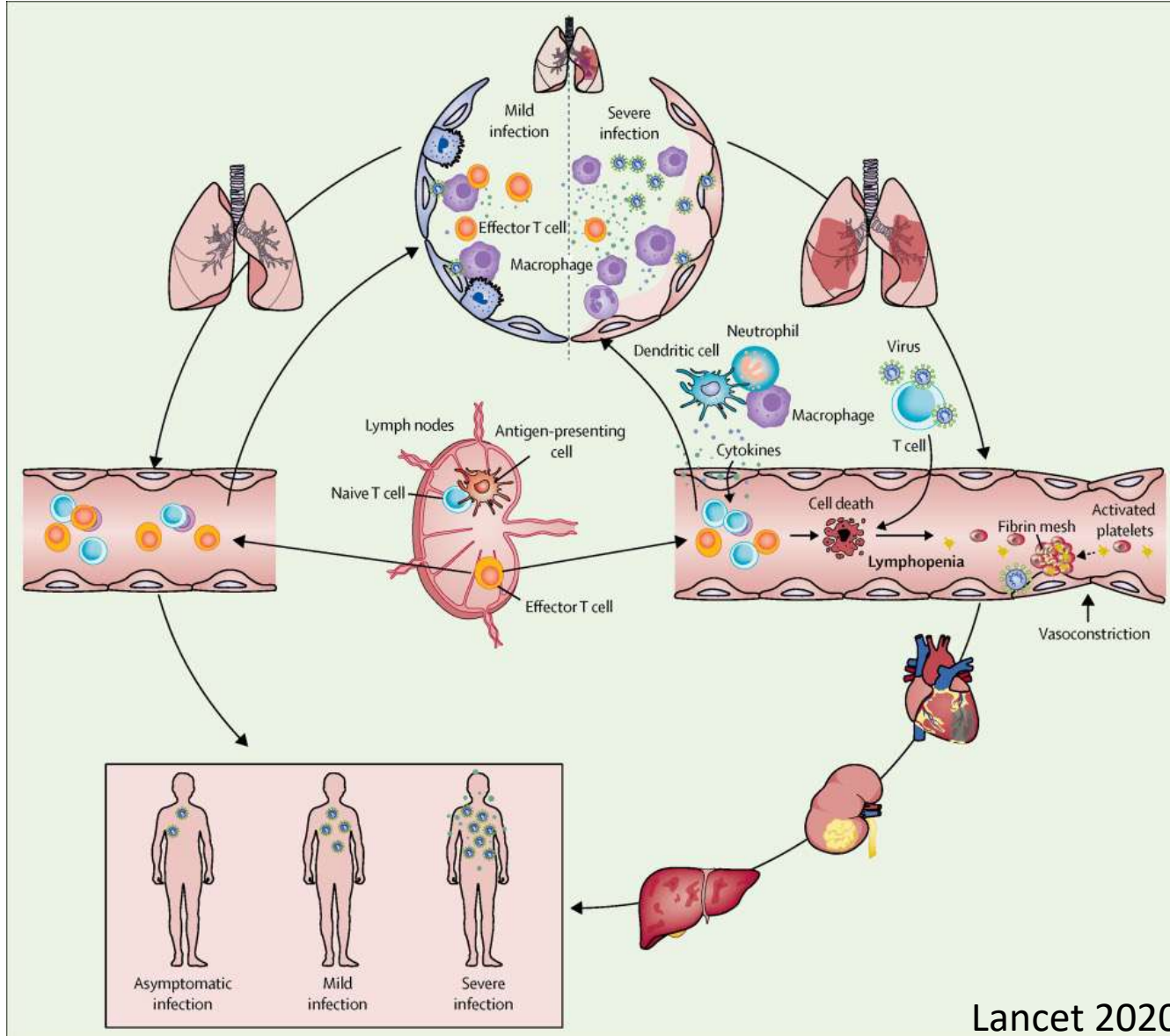
Ergonul O, et al. J Infect Dis 2006;193: 941-4

Papa A, et al. J Clin Virol. 2015 March ; 64: 137–143.

Papa A, et al. Journal of Medical Virology.2016;88:21–27

Covid-19 Patogenezi ile Benzerlik?

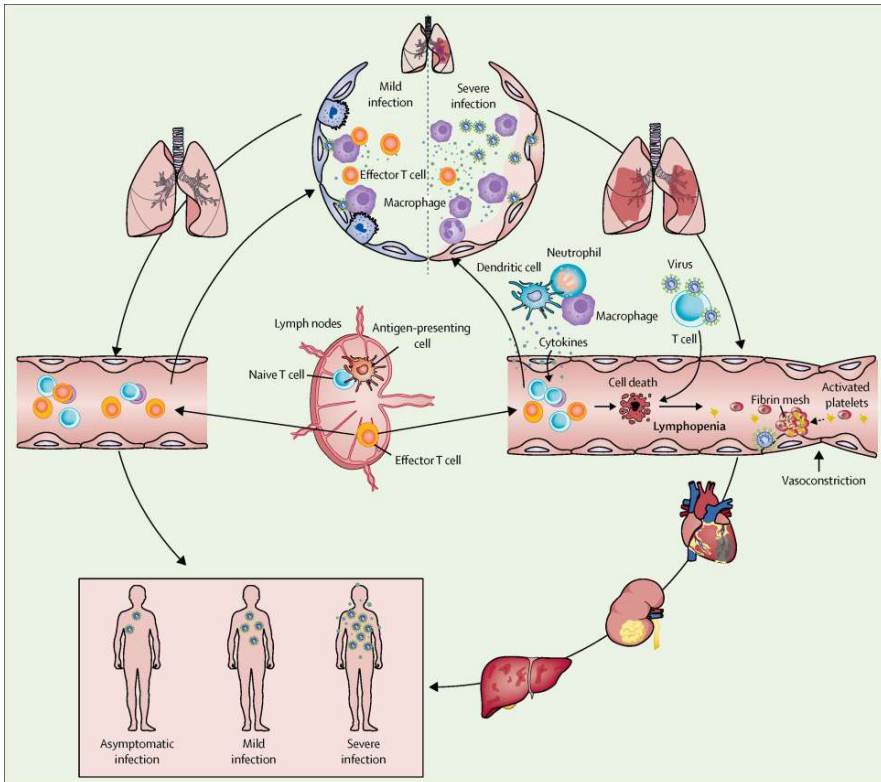
Hedef Organlar farklı, mekanizma benzer



COVID-19 vs KKKA

COVID-19 da Proinflamatuvar sitokinler ve Kemokinlerde artış:

- **TNF α , IL-1 β , IL-6**
- **Granulocyte-colony stimulating factor**
- **Interferon gamma-induced protein-10**
- **Monocyte chemo attractant protein-1**
- **Macrophage inflammatory proteins 1- α**



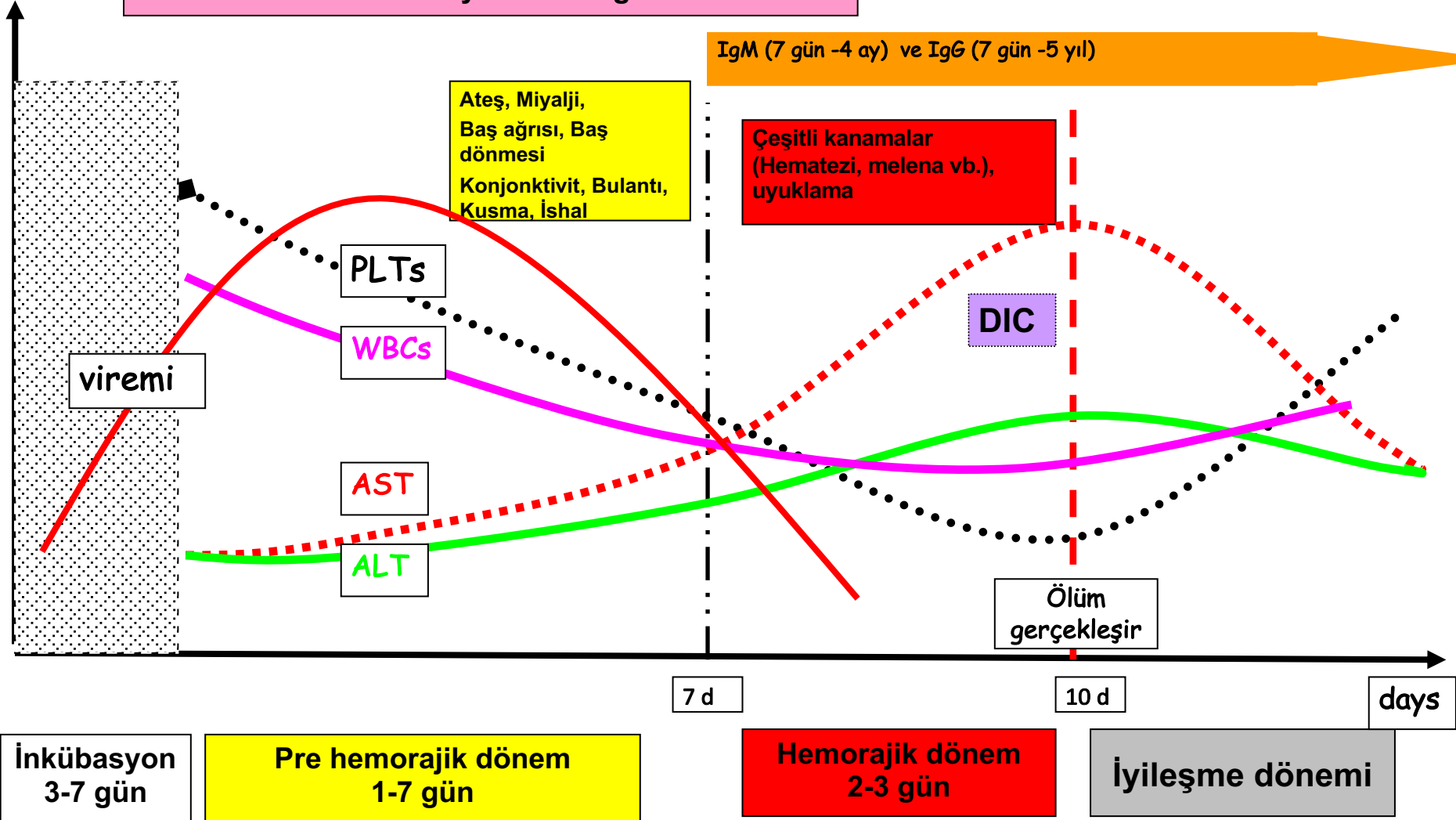
Sitokin Fırtınası
KKKA nde olduğu gibi

KKKA Hastalarındaki Klinik Bulgular

Bu hastaları nasıl tanıyabiliriz?



Polimeraz Zincir Reaksiyonu: İlk 9 gün



Klinik Bulgular

Ateş

Üşüme-titreme

Baş ağrısı

Kas ağrıları

Halsizlik

Bulantı

Kusma

İshal

Karın ağrısı

Fotofobi

Kanamalar

Şuur bulanıklığı

Huzursuzluk

Uyuma hali

Çöküntü hali

Bezginlik

Karaciğer lojunda ağrı

Koma

Şok

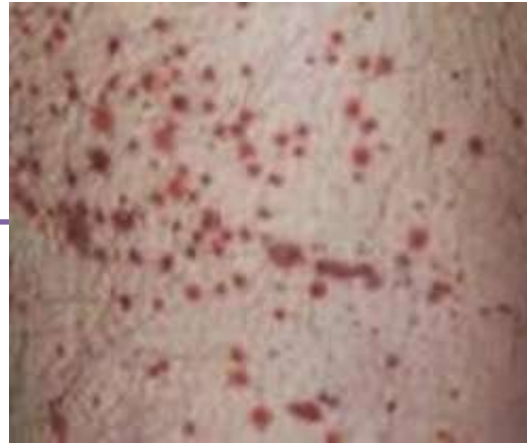
Multiple organ yetmezliği

Ölüm

Hemorajik Dönem

Hastalığın 3. – 5. günleri

- **Peteşi, ekimoz**
- **Epistaksis**
- **Dişeti kanaması**
- **İdrar yolu (hematüri)**
- **Vajinal (menometroraji)**
- **GİS (hematezi, melena, intraabdominal)**
- **Serebral**
- **İntraalveolar**



KKKA Klinik Tablo

Semptomlar

Mide bulantısı-kusma	%75-80
Ateş	%45-85
Miyalji	%65-100

Bulgular

Konjunktivit	%10-70
Çeşitli yerlerden kanamalar	%30-50
Diyare	%30-40
Hepatomegali	%30-40
Lenfadenopati	%15-40
Somnolans	%10-20
Splenomegali	%15-20

Swanepoel R, et al.

Ergonul O, et al.

Kartı SS, et al.

Bakır M, et al.

Özkurt Z, et al.

Ergonul O, et al.

Alavi-Naini, et al.

Hitit University

Rev Infect Dis

Clin Infec Dis

Emerg Infect Dis

J Med Microbiol

J Infect

Clin Microbiol Infect

J Infect

ECCMID 2018

1989

2004

2004

2005

2006

2006

2007

2018

Laboratuvar Bulguları

- ✓ **Trombositopeni**
- ✓ **Lökopeni**
- ✓ **Artan**
 - **AST (Aspartat aminotransferaz)**
 - **ALT (Alanin aminotransferaz)**
 - **LDH (Laktik dehidrojenaz)**
 - **CPK (Kreatinin fosfokinaz)**
- ✓ **Uzayan**
 - **Protrombin zamanı (PT)**
 - **Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)**
- ✓ **Azalan Fibrinojen seviyesi**



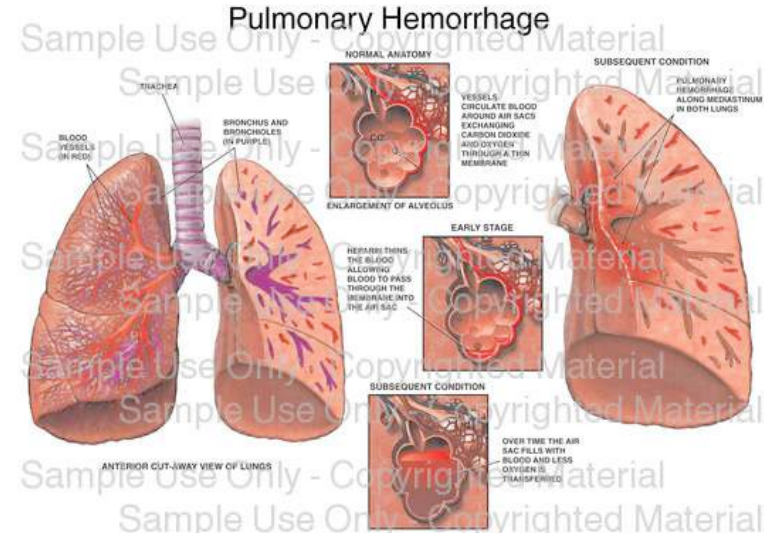


KKKA ve Akciğer Tutulumu



Crimean Congo Hemorrhagic Fever and Diffuse Alveolar Haemorrhage

ARDS, hemorajik belirtiler sırasında ortaya çıkar ve sistemik inflamatuvar reaksiyona eşlik eder.





Crimean-Congo hemorrhagic fever: does it involve the heart?

Aynur Engin^{a,*}, Mehmet Birhan Yılmaz^b, Nazif Elaldi^a, Alim Erdem^b,

Mehmet Yılmaz^b, Mehmet T. ...^b, ...^a, ...^a

KKKA ve Kardiyak Tutulum

- 44 doğrulanmış KKKA hastası
 - 17 (%38,6) hasta şiddetli,
 - 27 (%61,4) hasta ağır olmayan olarak sınıflandırıldı.
- Sonuçlar: Şiddetli KKKA vakalarında ölümle ilişkili olabilecek kalp fonksiyonlarında bozulma vardır.
- Bunda virüsün kalp kaslarını doğrudan invaze etmesi veya kardiyak yapıların endotelial hasarının rolü olabilir.

Myocarditis in a Child with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Belgin Gülhan ✉, Saliha Kanık-Yüksek, İbrahim İlker Çetin, Aslınur Özkaya-Parlakay, and Hasan Tezer

Published Online: 17 Sep 2015 | <https://doi.org/10.1089/vbz.2015.1769>

Cardiac findings in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever

İbrahim Gul, Ali Kaya, Ahmet Sami Guven, Hekim Karapinar, Zekeriya Kucukdurmaz, Ahmet Yılmaz, Fusun Dilara Icacasioglu, İzzet Tandogan

Med Sci Monit 2011; 17(8): CR457-460

DOI: 10.12659/MSM.881907

Available online:

Published: 2011-08-01

- Tüm elektrokardiyografik parametreler yaşa göre normal sınırlar içindeydi.
- 7 hastada (%30) minimal perikardiyal efüzyon vardı.
- On beş (%65) hastada segmental duvar hareket anormallikleri (hipokinezi) vardı.
- İkinci bir ekokardiyografi, tüm duvar hareket anormalliklerinin ortadan kalktığını ortaya çıkardı; perikardiyal efüzyon 7 hastanın sadece 2'sinde (%28) devam etti.



An Overview of Complications and Mortality of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Hamidreza Kouhpayeh^{1*}

KKKA komplikasyonları ve ölüm nedenleri

1. Trombositopeni ve uzamış PT ve PTT gibi hematolojik bozukluklara bağlı olarak hastaların çok farklı bölgelerinde, özellikle ağız boşluğunda hafif ila şiddetli kanama.
2. En sık ölüm nedenleri: Karaciğer, böbrek ve solunum yetmezliği dahil çoklu organ yetmezliği, dolaşım şoku, DIC ve hepatit

Daha az yaygın komplikasyonlar

1. Hafıza ve saç kaybı, mononörit, alveolar kanama, sekonder enfeksiyon, intraserebral kanama, kompartman sendromu vb.
2. Gebe KKKA vakalarında kanamaya bağlı maternal mortalite ve fetal/neonatal mortalite siktir.

Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever

O. Ergonul¹, A. Celikbas², U. Yildirim³, A. Zenciroglu⁴, D. Erdogan⁴, I. Ziraman⁵, F. Saracoglu³, N. Demirel⁴, O. Cakmak⁶ and B. Dokuzoguz¹

1) Ankara Numune Education and Research Hospital—Infectious Diseases, 2) Ankara Numune Education and Research Hospital—Infectious Diseases,

Clin Microbiol Infect 2010; 16: 647–650

	Weeks of gestation at the time of CCHF virus infection	IgM	IgG	PCR	Outcome
First mother	38 weeks (term)	+	+	–	Survived
Baby	Caesarian section	–	+	+	Fatal
Second mother	19 weeks	+	NA	+	Survived
Baby	Vaginal delivery (term)	–	NA	–	Fatal
Third mother	28 weeks	+	–	+	Fatal
Fetus	Died with the mother	NA	NA	NA	Fatal



Ultrasound image of the first case. Haematoma was developed after caesarean section (1.case)

- Gebelikte enfeksiyon intrauterin veya perinatal yayılmış olabilir.
- KKKA enfeksiyonu HELLP sendromundan ayrılmalıdır.
- KKHF hafif klinik formda bile konjenital malformasyonların (örn. NEC) etiolojisi olabilir.

Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey

- 42 gebe olgu
 - Türkiye (14), İran (10) Rusya (6).
 - Maternal mortalite: 14/41(% 34)
 - Fetal/neonatal mortalite: 24/41 (%58)
 - Nosokomiyal bulaş: 38 olgu
6/37 index gebe olgudan
- Sonuç: Gebelerde KKKA nadir ama maternal ve fetal mortalite yüksek, Yüksek oranda nosokomiyal bulaşa yol açma**

60

N.Y. Pshenichnaya et al. / International Journal of Infectious Diseases 58 (2017) 58–64

Table 1
Characteristic of pregnant CCHF cases.

Authors	Country	Year (s)	No. cases	Diagnosis	Age	Gestation	Maternal outcome	Hemorrhage	Fetal/Neo-natal outcome	Ribavirin	Secondary cases
Al-Tikriti SK et al. ³¹	Iraq	1979	3	Viral culture/clinical	ND	ND	Died	Yes	Died	No	No
					ND	ND	Died	Yes	Died	No	No
Baljosevic S et al. ³²	Former Yugoslavia	1986–1995	4	UK	29	32/40	Survived	Yes	Died	No	No
					30	24/40	Died	Yes	Died	ND	ND
					39	38/40	Died	Yes	Died	ND	ND
Sharif-Mood B et al. ¹¹	Iran	2000–2005	6	PCR/Serology	24	11/40	Survived	Yes	Died	ND	ND
					19–38	ND	Survived	Yes	Died	Yes	No
					ND	ND	Survived	Yes	Died	Yes	No
					ND	ND	Survived	Yes	Survived	Yes	No
Nabeth P et al. ¹⁹	Mauritania	2003	2	Clinical	30	ND	Died	Yes	Died	No	Yes (19)
					ND	ND	ND	ND	ND	No	ND
Ergonul O et al. ⁹	Turkey	2003–2008	3	Serology	40	38/40	Survived	Yes	Died	Yes	No
					20	19/40	Survived	Yes	Died	No	No
Gozel MG et al. ¹⁰	Turkey	2007–2011	5	PCR/Serology	28	28/40	Died	Yes	Died	No	No
					35	8/40	Survived	Yes	Died	No	No
					30	18/40	Survived	No	Survived	No	No
Oskooei HO et al. ³³	Iran	2008	1	PCR/Serology	41	20/40	Survived	No	Survived	No	No
					19	21/40	Survived	No	Survived	No	No
Dizbay M et al. ³⁴	Turkey	2009	1	PCR/Serology	27	33/40	Survived	No	Survived	No	No
					UK	UK	Survived	No	Survived	Yes	No
Naderi HR et al. ¹⁸	Iran	2009	2	(PCR +ve secondary cases)	UK	ND	Died	Yes	Died	No	Yes (1)
					31	ND	Died	Yes	Died	No	Yes (4)
Mumdchiev-a H et al. ³⁵	Bulgaria	2009	1	PCR/Serology	UK	26/40	Survived	Yes	Survived	UK	No
Aydemir O et al. ³⁶	Turkey	2010	1	PCR	29	30/40	Survived	No	Survived	No	No
Pshenichnaya N et al. ²	Russia	2011	1	PCR	23	22/40	Died	Yes	Died	No	Yes (8)
Mardani M et al. ³⁷	Iran	2011	1	PCR/Serology	24	16/40	Survived	Yes	Survived	Yes	No
Duygu F et al. ³⁸	Turkey	2011	2	PCR	25	17/40	Survived	Yes	Survived	No	No
					22	20/40	Survived	No	Survived	No	No
Ünlüsoy-Aksu A et al. ³⁹	Turkey	2014	1	PCR	23	36/40	Survived	Yes	Survived	Yes	No
Pshenichnaya N et al.	Russia	2002	8	PCR/Serology	20	16/40	Survived	No	Survived	No	No
	Russia	2003		Serology	19	38/40	Survived	No	Survived	Yes	No
	Russia	2004		PCR	17	30/40	Died	Yes	Died	No	No
	Russia	2005		Serology	24	17/40	Survived	Yes	Died	No	No
	Kazakhstan	2009		Immunohist	23	40/40	Died	Yes	Died	No	Yes (5)
	Kazakhstan	2010		Immunohist	21	34/40	Died	Yes	Died	No	Yes (1)
	Russia	2011		PCR	17	18/40	Survived	No	Survived	Yes	No
	Turkey	2016		PCR	20	04/40	Survived	Yes	Died	No	No

TANI

- **Vaka Tanımlaması**

- **Laboratuvar Tanı**

Vaka Sınıflandırması

Şüphelenilen vaka:

- Ateş, miyalji, halsizlik, diare
- Endemik alanlarda bulunma
 1. Keneye maruz kalma ve/veya
 2. KKKA endemik bölgelere seyahat veya gezi

Olası vaka:

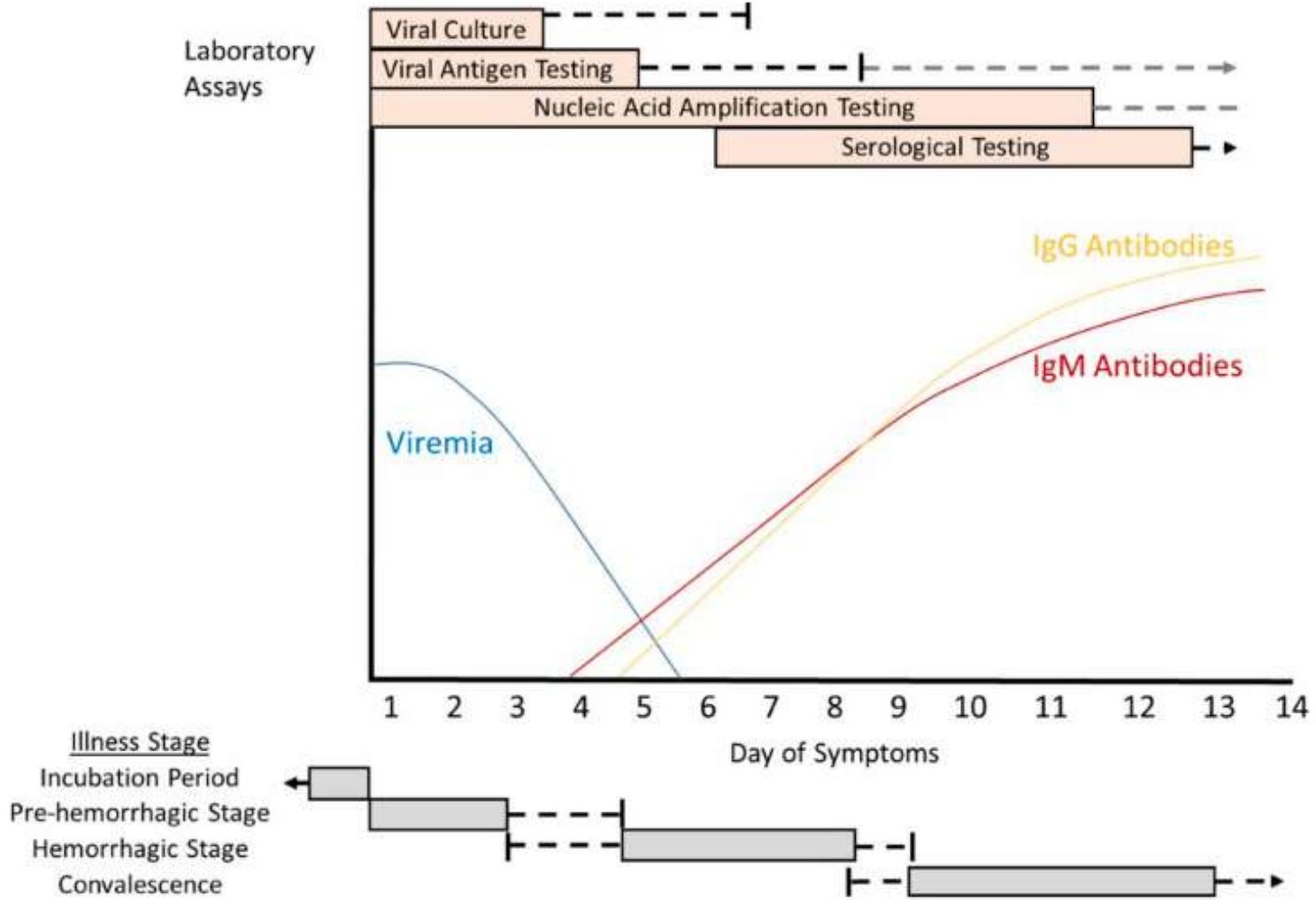
- Lökopeni, trombositopeni, AST,ALT ve LDH artışı

Onaylanan vaka:

- Hastanın kanında veya vücut sıvılarında KKKA pozitif IgM veya PCR (+)

KKKA Laboratuvar Tanı

- **Moleküler tanı yöntemleri**
 - **RT-PCR (nested)**
 - **Real time-PCR**
- **Serum örneklerinden antikor tayini**
 - **ELISA IgM**
 - **ELISA IgG**
 - **IFA**
 - **Pasif hemaglutinasyon inhibisyon**
 - **İmmunofluoresan**
 - **Nötralizasyon**
 - **Kompleman fiksasyon**
 - **İmmünodifüzyon**
- **Kan örneklerinden virus izolasyonu**
 - **Fare beynine inokulasyon**
 - **Hücre kültürü (Vero E6, BHK 21, SW 13)**



IgM süresi: 2-3 aydan 6 aya...

Ağır KKKA hastalarında antikor üretimi gecikir, hatta yoktur.

Fatal Seyirli Olgularda Güçlü bir Antikor Cevabı Gelişmiyor

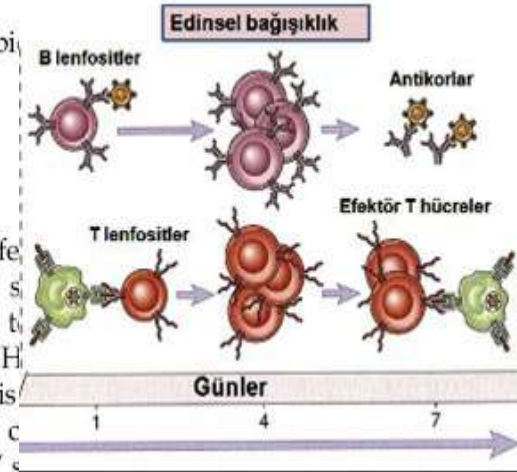
Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited

O. Ergonul, A. Celikbas, N. Baykam, S. Eren and B. Dokuzoguz

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

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the predictors of mortality among patients infected with Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus. Among patients with acute febrile illness characterised by malaise, bleeding, leukopenia and thrombocytopenia, who were admitted to hospital during the spring and summer of 2002–2004, 54 had positive IgM and/or PCR results for CCHF virus in blood or tissue. The overall case fatality rate was 7.4%. Among the fatalities, haematemesis/melaena ($p < 0.001$) and somnolence ($p < 0.022$) were more common, the median platelet count was significantly lower (10 600/mL vs. 20 000/mL; $p < 0.038$), the mean prothrombin time (27 s vs. 14 s; $p < 0.002$) and mean activated partial thromboplastin time (73 s vs. 44 s; $p < 0.001$) were longer, and the



	Yaşayan olgular		Fatal olgular	
	n= 50	%	n=4	%
IgM pozitifliği	47	(94)	1	(25)
Ig G pozitifliği	31	(62)	0	(0)
PCR pozitifliği	19	(48)	3	(75)

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

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

- 140 onaylanan yetişkin vaka
- 95 (%68)'i için başta yanlış ta
- Vakaların %23'ü antibiyotik k

32% KKKA

45% Üst Solunum Yolları Enfeksiyonları

5% GIS enfeksiyonları

5% Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları

4% Etiyolojisi bilinmeyen pansitopeni

2% UTI

1.5% GIS haemoraji

1.5% Leptospirosis

Spesifik olmayan ilk semptomlar diğer yaygın bulaşıcı hastalıklara benzeyebilir!

Hastaların İyi Yönetimi için...

- Erken tanı
- Doğru tanı
- Ulaşılabilir kolay tanı yöntemleri

OPEN Development of double antibody sandwich ELISA as potential diagnostic tool for rapid detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Neha Shrivastava¹, Jyoti S. Kumar¹, Pragya Yadav², Anita M. Shete², Rajlaxmi Jain², Ambuj Shrivastava¹ & Paban Kumar Dash^{1,2,3}

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus, a highly pathogenic viral agent is responsible for

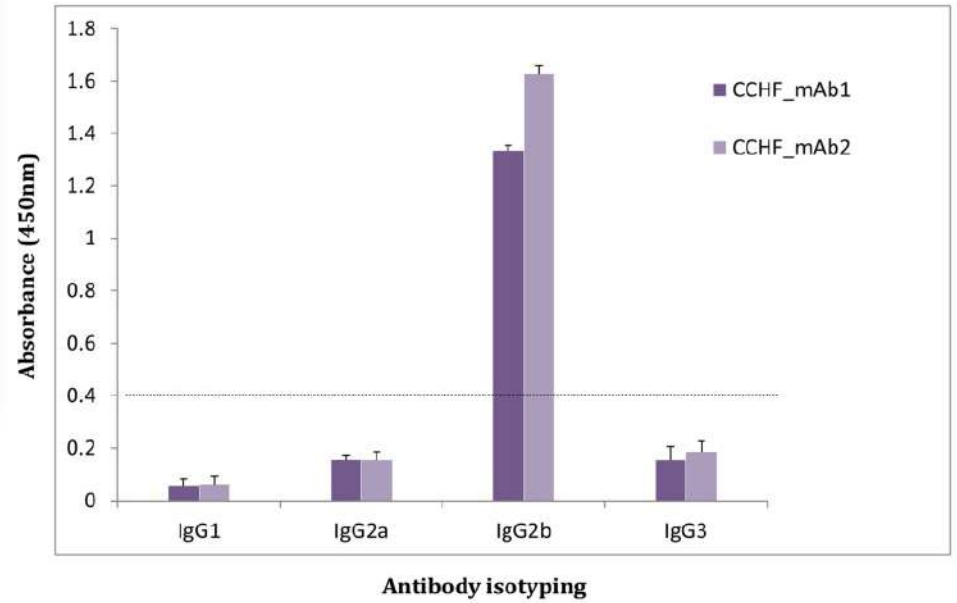
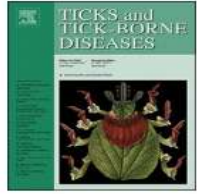


Figure 3. Isotyping of monoclonal antibodies (CCHF_mAb1 and CCHF_mAb2), analysed for isotypes IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, using indirect ELISA in duplicates with depicted cut-off value of 0.37.

- Çift Ab bazlı Antijen capture ELISA
- Duyarlılık ve özgüllük: %100.

- Highly specific polyclonal and monoclonal antibody against NP has been generated and used as capture and detector antibody respectively.

- Point of Care
- Hızlı
- Ucuz testlerin geliştirilmesi çok önemli



Original article

Hitit Index to distinguish patients with and without Crimean-Congo hemorrhagic fever

Huseyin Kayadibi^{a,*}, Derya Yapar^b, Ozlem Akdogan^b, Nuray N Ulusu^c, Nurcan Baykam^b

^a Hitit University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Corum, Turkey

^b Hitit University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Corum, Turkey

^c Koc University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Istanbul, Turkey



Amacımız;

Sağlık kurumlarında hastalığın teşhisini kolay, ucuz ve doğru bir endekisle belirlemek

Hitit İndeksini Oluşturmak İçin

- 268 KKKA şüpheli yatan hastanın yattığı gün laboratuvar testleri: **laboratuvar bölümü** hesaplandı.
 - 149 yatan hasta KKKA-pozitif
 - 119 yatan hasta KKKA-negatif
- Bu hastaların 65'i yatışları süresince günlük olarak takip edildi: **klirik bölüm** oluşturuldu.
- Kontrol grubu: 200 KKKA-negatif ayakta hasta

Table 5

Univariate and multivariate logistic regression analysis of variables associated with the positivity of CCHF on the hospitalization day.

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR (95% CI)	Wald	P Value	OR (95% CI)	Wald	P Value
Direct Bilirubin, mg/dL	0.065(0.013–0.321)	11.3	0.001	< 0.001(< 0.001–0.001)	22.1	< 0.001
Lymphocytes, 10 ³ /μL	0.128(0.067–0.241)	40.1	< 0.001	0.005(0.001–0.046)	21.8	< 0.001
Fibrinogen, mg/dL	0.983(0.979–0.988)	57.6	< 0.001	0.979(0.970–0.988)	20.1	< 0.001
AST, U/L	1.019(1.012–1.025)	31.9	< 0.001	1.042(1.021–1.064)	15.0	< 0.001
CKD-EPI, mL/min/1.73 m ²	0.989(0.980–0.998)	5.65	0.017	0.931(0.898–0.966)	14.7	< 0.001
Hematocrit, %	1.057(1.005–1.112)	4.65	0.031	1.398(1.173–1.665)	14.0	< 0.001
Neutrophils, 10 ³ /μL	0.640(0.561–0.731)	43.2	< 0.001	0.588(0.439–0.787)	12.8	< 0.001
Creatine Kinase, U/L	1.001(1.000–1.001)	6.41	0.011	0.999(0.997–1.000)	4.6	0.033
Leukocytes, 10 ³ /μL	0.644(0.571–0.727)	50.5	< 0.001			
Monocytes, 10 ³ /μL	0.013(0.003–0.051)	38.3	< 0.001			
ALT, U/L	1.019(1.012–1.027)	24.9	< 0.001			
Total Bilirubin, mg/dL	0.156(0.074–0.329)	23.8	< 0.001			
LDH, U/L	1.004(1.003–1.006)	23.3	< 0.001			
Thrombocyte, 10 ³ /μL	0.988(0.984–0.993)	23.2	< 0.001			
aPTT, s	1.088(1.045–1.133)	17.0	< 0.001			
INR	0.394(0.148–1.050)	3.47	0.063			
Erythrocyte, 10 ⁶ /μL	1.476(0.972–2.240)	3.34	0.068			
Urea, mg/dL	0.993(0.984–1.001)	2.79	0.095			
Creatinine, mg/dL	0.814(0.542–1.233)	0.98	0.322			
PT, s	0.967(0.893–1.046)	0.71	0.400			

Original article

Hitit Index to distinguish patients with and without Crimean-Congo hemorrhagic fever

Huseyin Kayadibi^{a,*}, Derya Yapar^b, Ozlem Akdogan^b, Nuray N Ulusu^c, Nurcan Baykam^b^a Hitit University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Corum, Turkey^b Hitit University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Corum, Turkey^c Koc University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Istanbul, Turkey

Spesifik olmayan semptomlar
ateş, baş ağrısı, bulantı, vb.
KKKA için şüphe oluşturabilir

Hitit İndeksi, KKKA hastalarını
diğerlerinden ayırmak için
yararlı bir tanı aracı olabilir
cut-off point «0»



Belki KKKA?

Hitit İndeksi

> 0

KKKA olasılığı
Hastanede yatırılmalı

İLK TEŞHİS

< 0

KKKA olasılığı
Ayakta günlük izlenmeli

Associations between CCHF and Hitit Index parameters in all inpatients.

CCHF	Hitit Index	Fibrinogen	AST	Neutrophil	Lymphocyte	Direct bilirubin	CKD-EPI	Creatine Kinase	Hematocrit
	$r = 0.839, P < 0.001$	$r = -0.585, P < 0.001$	$r = 0.504, P < 0.001$	$r = -0.480, P < 0.001$	$r = -0.432, P < 0.001$	$r = -0.263, P < 0.001$	$r = -0.237, P = 0.001$	$r = 0.246, P < 0.001$	$r = 0.101, P = 0.099$

KKKA Ayırıcı Tanı

- COVID 19
- İnfluenza
- Sepsis
- Brusella
- Hanta virüs enfeksiyonu
- Leptospiroz
- Riketsiyal hastalıklar
- Lyme
- Hematolojik maligniteler
- B12 vit eksikliği



KKKA

Klinik Bulguları

COVID-19

- Ateş
- Miyalji
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Konjonktivit
- Bulantı, Kusma
- İshal

- Ateş
- Miyalji
- Artralji
- Halsizlik
- Öksürük
- İshal
- Solunum güçlüğü

Sitokin Fırtınası

- Kanamalar
- DIC

- Ağır solunum yolu enf.
- Sepsis
- Septik şok,
- Multi organ yetmezliği

Olgu

Covid polikliniğine başvuru: 21.6.2020

- **34 yaş, erkek hasta,**
- **Çorum/köy: Hayvancılık ile uğraşıyor.**
- **2 gün önce başlayan şikayetler:Ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, yaygın kas, eklem ağrısı**
- **Kene tutma öyküsü yok**

➤ **COVID Kliniğine yatırıldı**

Ön tanı???

- COVID-19
- ÜSYE
- İnfluenza
- KKKA

- Toraks BT: Normal
- SARS CoV-2 PCR: (-)

KKKA PCR: POZİTİF

	1. Gün	3. gün	6. gün	10. gün
WBC	6270	1850	3400	6420
PLT	202	117	69	215
AST	27	80	135	48
ALT	24	47	95	85
CK	154	841	639	58
LDH	210	508	555	255
Lenfosit	770	490	1810	2780
Fibrinojen	352	355	345	344
CRP	30	13,9	6,5	3.13
D-dimer	0,44	0,88	Neg	Neg
Ferritin	1563	2000	3879	705



Does the Hitit Index Work in the Differential Diagnosis of CCHF and COVID-19 with Non-Specific Findings?

Hitit İndeksi, Spesifik Olmayan Bulgularla KKKA ve COVID-19 Ayırıcı Tanısında İşe Yarar Mı?

Derya YAPAR¹(ID), Özlem AKDOĞAN¹(ID), Hüseyin KAYADİBİ²(ID), Gülcan KAPLAN¹(ID), Pınar TUNÇEL ÖZTÜRK¹(ID), Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ¹(ID), Nurcan BAYKAM¹(ID)

Hitit Index Formülü

$5.6 - (5.3 \times \text{lymphocyte}) - (0.02 \times \text{fibrinogen}) - (12 \times \text{direct bilirubin}) + (0.04 \times \text{AST}) + (0.32 \times \text{hematocrit}) - (0.5 \times \text{neutrophil}) - (0.07 \times \text{CKD - EPI}) - (0.001 \times \text{CK}) \pm \text{conjunctival hyperemia (+1.5 in conjunctival hyperemia presence and - 1.5 in conjunctival hyperemia absence)}$.

Hitit Index ile Non spesifik bulguları sırasında KKKA ile COVID-19 ayırımını yapabilir miyiz?

116 COVID-19 olgusu

110 KKKA olgusu (2015-2020)

- ✓ Hitit Index KKKA olgularında istatistiksel olarak anlamlı **YÜKSEK**
- ✓ Duyarlılık: %88
- ✓ Özgüllük: %99

SEROPREVALENCE OF RICKETTSIOSIS IN PATIENTS WITH CRIMEAN -CONGO HEMORRHAGIC FEVER PRELIMINARY DIAGNOSIS IN THE CASE OF CORUM PROVINCE TURKEY

By: Akdogan, O (Akdogan, Ozlem) ^[1]; Yapar, D (Yapar, Derya) ^[1]; Gurel, B (Gurel, Busra) ^[2]; Karasartova, D (Karasartova, Djursun) ^[2]; Gureser, AS (Gureser, Ayse Semra) ^[2]; Savci, U (Savci, Unsal) ^[2]; Celebi, B (Celebi, Bekir) ^[3]; Baykam, N (Baykam, Nurcan) ^[1]; Taylan-Ozkan, A (Taylan-Ozkan, Aysegul) ^{[2], [4]}

[View Web of Science ResearcherID and ORCID \(provided by Clarivate\)](#)

FRESENIUS ENVIRONMENTAL BULLETIN **2022**

2014-2017 yılı

Ön tanısı KKKK olan 265 hasta

Rickettsia için ELISA IgG and IgM (Rickettsia conorii) ve PCR.

(i) KKKAV positive (+),

(ii) Rickettsia seropositive (Rickettsia+; ELISA/IFA IgM and/or IgG positive). (Bir hasta IgM +)

KKKAV pozitifliği: %51.3

Rickettsia IgG+IgM pozitifliği %24.9 (PCR pozitifliği YOK)

136 KKKAV pozitif hastanın %28.7 sinde Rickettsia IgG de pozitif

Kene teması olan hastalarda akut semptomların varlığında tanıda Riketsiyal hastalıklar da akılda tutulmalıdır

Hastalığın seyrini tahmin edebilir miyiz?

Ciddiyet, mortalite belirleyicileri nelerdir??

Ciddiyet Kriterleri Türkiye Çalışmaları

Bilinç bozukluğu ve splenomegali

Bakir M, et al. J Med Microbiol 2005

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2006.01445.x

Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited

O. Ergonul, A. Celikbas, N. Baykam, S. Eren and B. Dokuzoguz

Viral load $\geq 1 \times 10^9$

Predictor of prognosis

Cevik MA, et al. CID 2007

Monositlerin / makrofajların güçlü aktivasyonunu gösteren yükselmiş serum neopterin düzeyi KKKA için bir risk faktörüdür

Onquru P. J Infect. 2008



Journal of Clinical Virology

Volume 47, Issue 4, April 2010, Pages 361-365



The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: Severity prediction criteria

Gurdal Yilmaz^a, Ifthihar Koksal^b, Murat Topbas^b, Hulya Yilmaz^c, Firdevs Aksoy^d

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey

July 2010, Vol. 42, No. 6-7, Pages 516-521 (doi:10.3109/00365540903582418)

Cigdem Ataman Hatipoglu, Cemal Bulut, Meltem Arzu Yetkin, Gunay Tuncer

Ertem, Fatma Sebnem Erdinc, Esra Kaya Kilic, Tugba Sari, Sami Kinikli,

Behic Oral, and Ali Pekcan Demiroz

[HTML](#)

[PDF \(61 KB\)](#)



International Journal of Infectious Diseases

Volume 16, Issue 2, February 2012, Pages e89-e93



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

Baris Ozturk^a, Ediz Tutuncu^a, Ferit Kuscu^a, Yunus Gurbuz^a, Irfan Sencan^a, Hakan Tuzun^b

Ozturk B, et al. International Journal of Infectious Diseases 16 (2012) e89–e93

Swanepoel et al.
1989

Bakır et al. 2005

Ergönül et al. 2006

Çevik et al. 2008

Fışgın et al. 2009

Ozturk et al.2012

	Swanepoel et al. 1989 ⁶	Bakır et al. 2005 ⁷	Ergönül et al. 2006 ⁸	Çevik et al. 2008 ⁹	Fışgın et al. 2009 ¹⁰	Our study
Sex	-	No	No	No	No	No
Age	-	No	No	No	Yes	No
Tick exposure	-	No	-	-	-	No
Ecchymosis	No	No	No	Yes	-	No
Melena	No	-	Yes	Yes	-	Yes
Hematemesis	No	-	Yes	Yes	-	Yes
Somnolence	No	-	Yes	Yes	No	-
Elevated AST	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Elevated ALT	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
Elevated CPK	No	Yes	No	Yes	Yes	No
Elevated LDH	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Fibrinogen	Yes	-	Yes	No	-	Yes
PT elongation	-	-	Yes	Yes	Yes	Yes
aPTT elongation	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Elevated INR	-	Yes	-	-	-	Yes
Thrombocytopenia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
D-dimer	-	-	-	-	-	Yes
CRP	-	-	-	-	-	Yes
hs-CRP	-	-	-	-	-	Yes
Leukocytosis	Yes	No	No	No	-	No
IgA	-	-	-	-	-	No
IgM	-	-	-	-	-	Yes
IgG	-	-	-	-	-	Yes
C3	-	-	-	-	-	Yes
C4	-	-	-	-	-	Yes

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

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology; ²Department of Medical Oncology; ³Department of Biostatistics, Cumhuriyet University School of Medicine, Sivas, Turkey

Başlangıç değerleri, 3. gündeki değerlerle benziyordu:
İlk grupta ölüm riski yok (hepsi kurtuldu)
İkinci grupta düşük (%5) ölüm riski
Üçüncü grupta yüksek (%100) ölüm riski

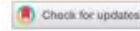
Bu puanlama sistemi doktorların hastaları tam teşekkülü bir hastaneye yönlendirip yönlendirmeyecekleri konusunda referans olabilir...

Patients		No. survived	No. died	p-value
Age (yr)	< 60	165 (97.6)	4 (2.4)	0.001
	≥60	59 (86.8)	9 (13.2)	
Bleeding	No	167 (97.7)	4 (2.3)	0.001
	Yes	57 (86.4)	9 (13.6)	
Hepatomegaly	No	218 (95.6)	10 (4.4)	≤0.001
	Yes	6 (66.7)	3 (33.3)	
Organ failure	No	224 (95.7)	10 (4.3)	≤0.001
	Yes	0 (0)	3 (100)	
Aspartate aminotransaminase	<5 × ULNV	167 (98.2)	3 (1.8)	≤0.001
	≥5 × ULNV	57 (85.1)	10 (14.9)	
Alanine aminotransaminase	N	125 (99.2)	1 (0.8)	0.001
	≥ULNV	99 (89.2)	12 (10.8)	
Lactate dehydrogenase	< 3 × ULNV	188 (97.9)	4 (2.1)	≤0.001
	≥3 × ULNV	36 (80)	9 (20)	
Leucocyte (cells/μl)	< 10,000	220 (95.7)	10 (4.3)	≤0.001
	≥10,000	4 (57.1)	3 (42.9)	
Prolongation of PT	< 3 sec	197 (97)	6 (3)	≤0.001
	≥3 sec, < 6 sec	20 (95.2)	1 (4.8)	
	≥6	7 (53.8)	6 (46.2)	
Fibrinogen (mg/dl)	≥100	224 (94.5)	13 (5.5)	–
	< 100	0	0	
D-dimer	N	7 (100)	0 (0)	≤0.001
	≥ULNV, < 10 × ULNV	163 (100)	0 (0)	
	≥10 × ULNV	54 (80.6)	13 (19.4)	
Platelet (cells/μl)	≥100,000	90 (100)	0 (0)	0.003
	≥50,000, < 100,000	75 (94)	5 (6)	
	< 50,000	56 (87.5)	8 (12.5)	

Table 5. Comparison of patients according to SGS at first and third day

SGS at third day

		0–5	6–10	≥11
SGS first day	0–5 (n)* No risk—Group 1	124	26	0
	6–10 (n) Moderate mortality risk—Group 2	17	47	1
	≥11 (n) High mortality risk—Group 3	0	3	2



Which scoring system is effective in predicting mortality in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever? A validation study

Mehmet Bakir^a, Caner Öksüz^a, Faruk Karakeçili^b, Nurcan Baykam^c, Şener Barut^d, Seyit Ali Büyüktuna^a, Zülal Özkurt^e, Murteza Öz^f, Orçun Barkay^g, Özlem Akdoğan^h, Nazif Elaldiⁱ, Murşit Hasbek^j and Aynur Engin^a

^aFaculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey;

^bDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzincan Binali Yıldırım University, Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Erzincan, Turkey;

^cFaculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çorum Hitit University, Çorum, Turkey; ^dFaculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey; ^eFaculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ataturk University, Erzurum, Turkey; ^fFaculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

- 5 merkez
- 388 KKKA hastası
- Ciddiyet skorlama sistemleri değerlendirildi:
 - qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment),
 - SOFA (Sequential Organ Failure Assessment),
 - APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
 - SGS (Severity Grading System)
- SOFA, APACHE II, ve SGS sistemleri; başvuru, 72 ve 120. saatlerde mortaliteyi doğru olarak öngören ve birbirleriyle de korele olarak değerlendirildi.

Vaka yönetimi için, mortalite riskini tahmin eden ve tedavi konusunda rehberlik edebilecek bir indeks

Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality

Başak Dokuzoguz,¹ Aysel Kocagül Celikbas,¹ Şebnem Eren Gök,¹ Nurcan Baykam,¹ Mustafa Necati Eroglu,¹ and Önder Ergönül²

¹Clinical Microbiology and Infectious Diseases Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, and ²Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Koç University, School of Medicine, Istanbul, Turkey

Background. Patients infected with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus present with a wide clinical

Severity scoring index (SSI) described by this study, included five parameters

		score
Platelet count (x10 ³ /mm ³)	>150	0
	150 -50	1
	49-20	2
	<20	3
aPTT (sec)	≤ 34	0
	35 - 45	1
	46 - 59	2
	> 60	3
Fibrinogen (mg/dl)	≥ 180	0
	179 -160	1
	159 -120	2
	<120	3
Bleeding	No	0
	Petechia	1
	Echymosis	2
	Bleeding	3
Somnolence	No	0
	yes	1

Score 0-2 Hafif

Score 3-9 Orta

Score 10-13 Ciddi

Orta vakalar: Ölüm oranı ribavirin verilen grupta düşük, kortikosteroid kullanımı mortaliteye etkili değil

Ciddi vakalar: Ribavirin kullanımı mortalite üzerine etkili değil, ancak CS kullanımı mortaliteyi azaltmada anlamlı derecede yararlı

	Ribavirin			Corticosteroids		
	CFR/Given (%)	CFR/Not given (%)	<i>p</i>	Given (%)	not given (%)	<i>p</i>
Mild (0-2)	0/77 (0)	0/26 (0)	NA	0	0/103 (0)	NA
Moderate (3-9)	2/134 (1.49)	3/17 (18)	<0.001	2/30 (7)	3/121 (2)	0.251
Severe (10-13)	16/24 (67)	2/2 (100)	0.326	9/17 (53)	9/9 (100)	0.013

KKKA Hastalığı Yönetimi ve Tedavisi

Olgu

2021 yılı olgularımız

- 112 KKKA (+) olgu
- 4 ex
- 54 Ribavirin
- 8 Anakinra (Ex yok)



Yatış tarihi: 19/05/2021

- 57 yaşında kadın hasta
- Hayvancılıkla uğraşüyor, kene teması bildirmiyor
- 2 gün önce (17/05/2021) şikayetleri başlıyor
 - Ateş, halsizlik, kas ağrısı
 - Dış merkeze başvuruyor ve rutin testleri yapıp eve gönderiliyor
- Kan alınan bölgede ekimoz
- Konjonktiva ve yüz hiperemik
- Hematüri(+), GIS kanama(+)
- Yatışının 2. günü epistaksis
- Yatışının 3. günü bilinç bulanıklığı, genel durum bozukluğu
- Hitit Index: 55
- SSI (Dokuzoğuz): 12-13

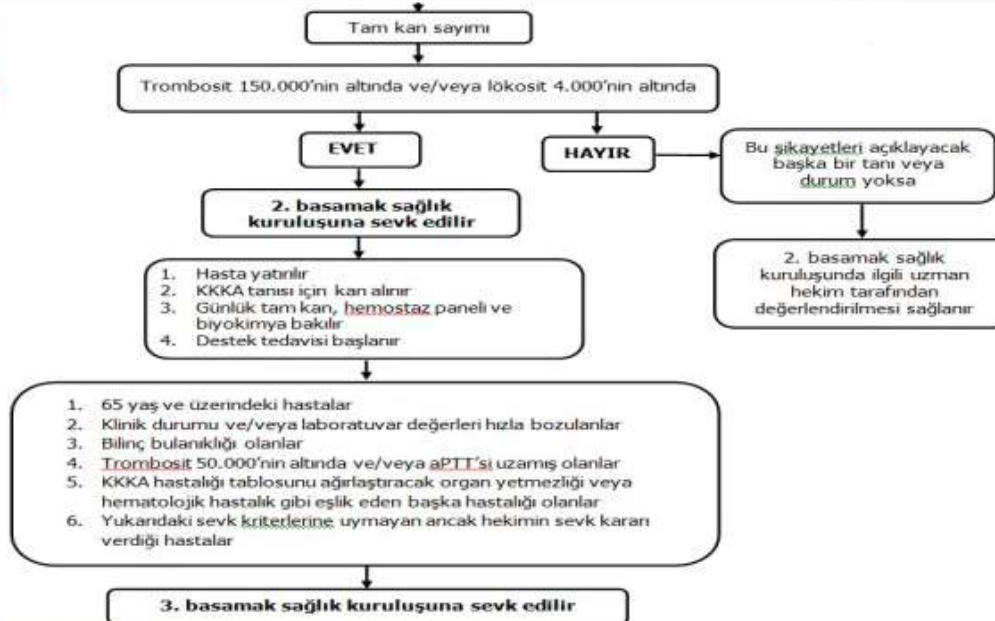
	Hast 1.günü DM 17/05/2021	3.günü 19/05/2021	7.günü 24/05/2021	12.günü 29.05.2021	Tedaviler
WBC	7840	8970	3.900	4820	<ul style="list-style-type: none">• Platelet• TDP• Dekort• Kriyopresipitat• Ribavirin (4. gün kesildi)• IL-1 inhibitörü (5 gün) Hasta taburcu edildi
Plt	164.000	9.000	37.000	130.000	
Hb	11.7	11.8	10.0	8.800	
AST	39	592	1238	99	
ALT	23	140	576	169	
LDH	274	274	2771	513	
CK	95	301	505	46	
BUN	32	60	58	38	
Cr	0.6	1.0	0.6	0.4	
T. Bil/ D. Bil	0.4/0.09	0.49/0.11	2.4/0.52	1.04/0.24	
PT		16.6	9.36	8.69	
aPTT		75	28.1	27	
INR		1.8	1.05	0.9	
Fibrinogen		110	184	255	
CRP	44	99	9		
Procalcitonin		0.51			

KKKA RT-PCR (+)

KKKA Hastaları, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı CCHF Bilimsel Komitesinin "Vaka Yönetimi Algoritması" na göre yönetilmektedir.



KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ (KKKA) VAKA YÖNETİM ALGORİTMASI



KKKAH Yönetimi

*Hastanın izolasyonu

*Çalışanların bilgilendirilmesi ve eğitimi

*Bariyer önlemleri kullanımı

Erken agresif yoğun bakım desteği:

- Sıvıların takibi, Elektrolit dengesi, Böbrek fonksiyonları, Kan basıncı, Oksijenizasyon, Rehidrasyon, Gastrik önlem

Kan bileşeni tedavisi ile koagülasyon sisteminin desteklenmesi

- Trombosit
- TDP
- Kriyopresipitat

Solunum desteği

Gereğinde erken entübasyon??

Antiviral tedavi / Ribavirin?

- Hastalığın erken döneminde verilebilir

Diğer ilaçlar: Veriler rutin kullanımı desteklemek için yetersiz

Steroidler
İntravenöz immunoglobulin
Monoklonal Antikorlar
Plazma değişimi

KKKA Tedavisinde Antiviral Tedaviler

KKKAV Viral genom yapısında

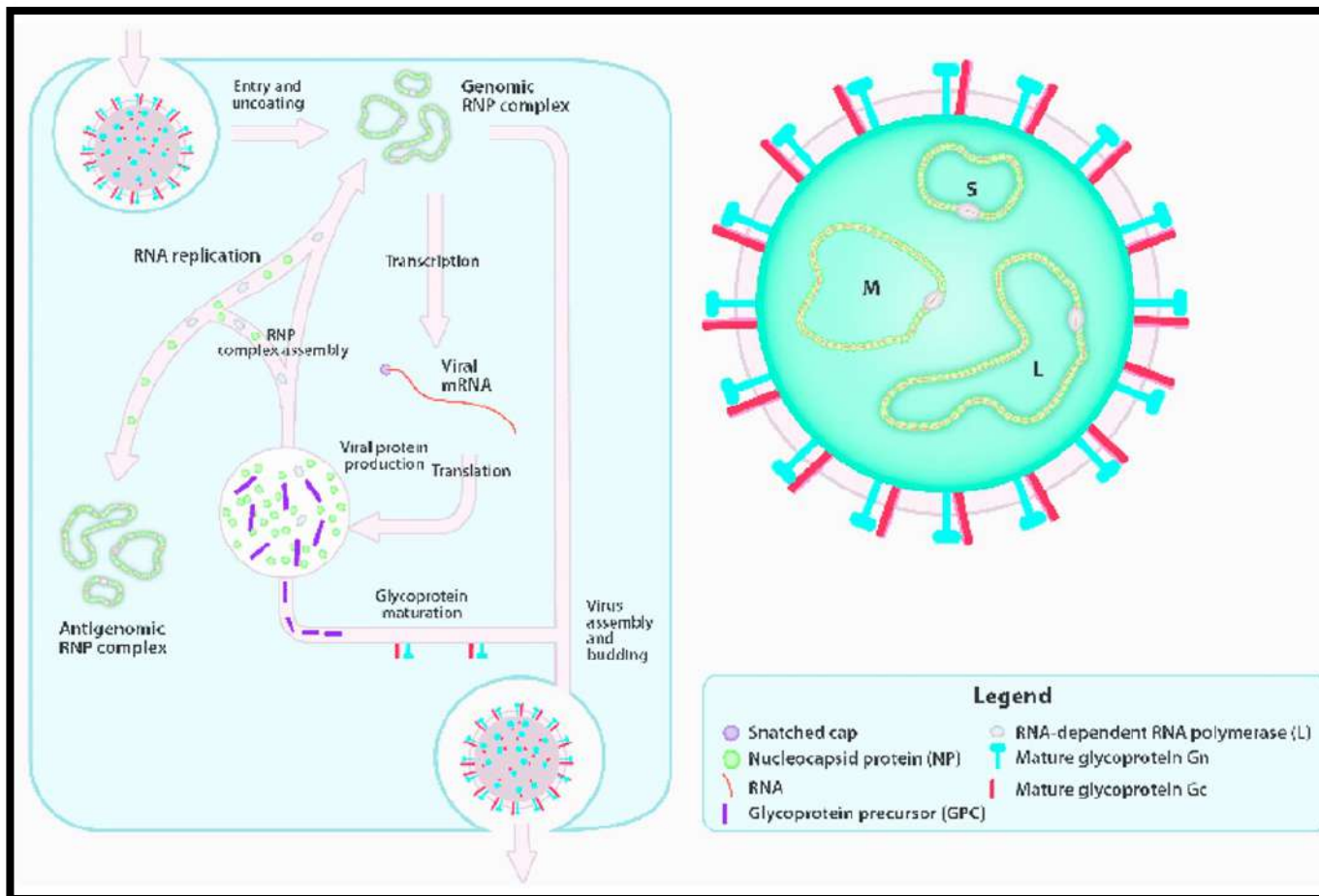
3 adet negative-sense RNA segments ve kodlanan proteinler.

1. Small (S)...Nucleoprotein (NP),

2. Medium (M)... glycoprotein precursor (GPC) ...mature Gn, Gc, ve GP 38 in

de içinde olduğu birçok non-structural proteinler

3. Large (L) ...L protein (RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) catalyzing viral RNA synthesis ve ovarian tumor (OTU) protease domain i içerir.



Review
Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies

Shiyu Dai ¹, Fei Deng ^{1,2,*}, Hualin Wang ^{1,2,*} and Yunjia Ning ^{1,2,*}

¹ State Key Laboratory of Virology and National Virus Resource Center, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China; daihuiyu@wh.io.cn
² Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China
 * Correspondence: df@wh.io.cn (F.D.); h.wang@wh.io.cn (H.W.); nyj@wh.io.cn (Y.N.); Tel./Fax: +86-27-8719-8465 (F.D.); +86-27-8719-9353 (H.W.); +86-27-8719-7200 (Y.N.)

KKKA Tedavisinde Antiviral Tedaviler

Antiviral Name	Type	Target	In Vitro (Cell Line)	In Vivo	Effective Spectrum	Developmental Stage	Reference
Ribavirin	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7, Vero	Suckling mice; STAT-1 knockout mice; IFNAR ^{-/-} mice; STAT-2 knockout hamster; cynomolgus macaque; certain clinical cases	RSV, IAVs, LASV, etc.	Clinical drug for HCV	[10,12–18]
Favipiravir	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7	IFNAR ^{-/-} mice; cynomolgus macaque	RVFV, LASV, EBOV, ZIKV, SARS-CoV2, etc.	Clinical drug for influenza virus	[18–20]
2'-deoxy-2'-fluorocytidine	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7	–	RVFV, SFTSV, HCV, HSV, LASV, etc.	Clinical trial for HCV	[21]
Phenanthrenequinone	Small molecule	Viral OTU	–	–	–	Preclinical	[22]
UbV-CC4	Protein	Viral OTU	A549	–	–	Preclinical	[23,24]
IFN-α	Protein	Immune system	A549, Huh7, HUVEC	certain clinical cases	HCV, IAVs, HSV, etc.	Clinical trial for HCV	[25–27]
IFN-λ1	Protein	Immune system	A549, Huh7	–	IAVs, ZIKV, RSV, etc.	Preclinical	[27]
8A1, 11E7, 30F7	Antibody	Viral Gc	SW13	Suckling mice	–	Preclinical	[28–30]
6B12, 11F6, 7F5, 8F10	Antibody	Viral Gn	SW13	Suckling mice	–	Preclinical	[29]
13G8	Antibody	Viral GP38	SW13	IFNAR ^{-/-} mice	–	Preclinical	[31]
DVD-121-801	Antibody	Viral Gc	Vero E6	IFNAR ^{-/-} mice	–	Preclinical	[32]
Chloroquine	Small molecule	Endocytosis and other pathways	Vero E6, Huh7	–	Flaviviruses, retroviruses, CoVs, etc.	Clinical drug for nonviral disease	[33]
Chlorpromazine	Small molecule	Endocytosis and other pathways	Vero E6, Huh7	–	EBOV, CoVs, etc.	Clinical drug for nonviral disease	[33]
TH3289, TH6744	Small molecule	Protein folding machinery	Vero	–	SARS-CoV2, EBOV	Preclinical	[34]

KKKA Tedavisinde Antiviral Tedaviler

Nucleotide Analoglar: Hedef viral RNA polymerase;

- Ribavirin
- Favipiravir
- 20 -deoxy-20 -fluorocytidine

Interferon;

In vitro olarak çalışmalar yapıldı ancak klinik olarak uygulanan olgularda ciddi yan etki nedeniyle devam edilmedi

Andersson, I. et al. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J. Virol. 2004.

Antikor Tedavisi;

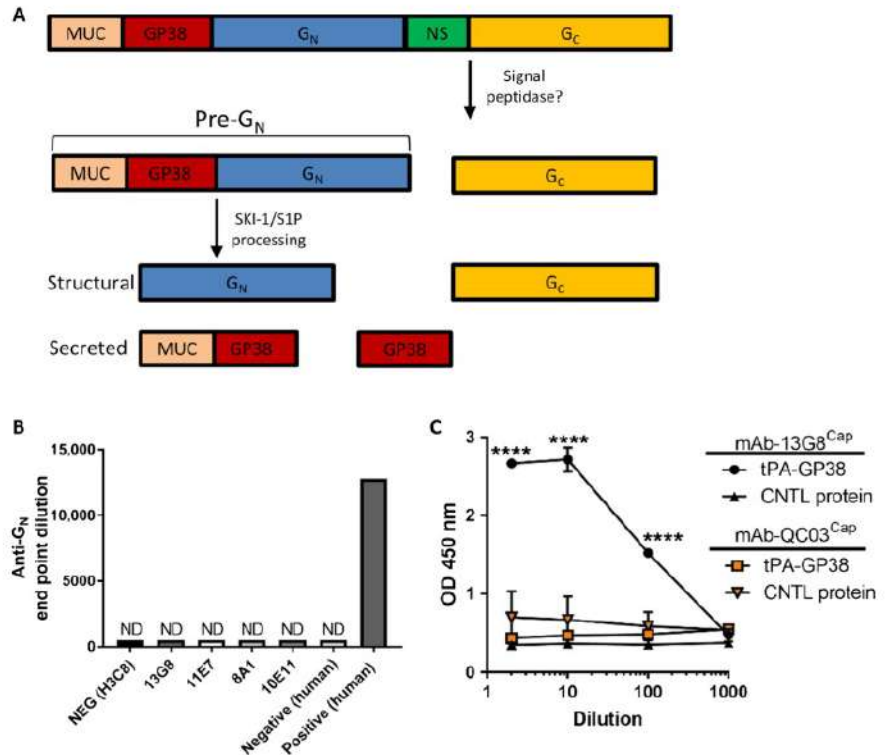
- **Konvalesan serum:** Küçük gruplarda uygulandı ancak RKÇ yok. Serum toplanacak hasta azlığı, bireysel farklılıklar, kan ürünlerinin kompleks yapısı vb nedenlerle konvalesan hasta serum veya immunglobulini sadece bazı acil durumlarda denenmekte.
- **Monoklonal Antikorlar:** Konvalesan serumlara göre nötralizan monoklonal antikorlar yüksek özgüllüğü, düşük immunojenitesi, metabolik yan etkilerinin azlığı nedeniyle tedavide umut verici

HEALTH AND MEDICINE

GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection

Joseph W. Golden^{1*}, Charles J. Shoemaker², Michael E. Lindquist¹, Xiankun Zeng³, Sharon P. Daye³, Janice A. Williams³, Jun Liu³, Kayla M. Coffin³, Scott Olschner², Olivier Flusin^{2†}, Louis A. Altamura^{2‡}, Kathleen A. Kuehl³, Collin J. Fitzpatrick¹, Connie S. Schmaljohn⁴, Aura R. Garrison^{1*}

- KKKA tedavisinde immun tedavi gelişmesi için çalışmalar var
- Erişkin farelerde glikoproteinleri hedefleyen nötralizan ve non-nötralizan monoklonal antikorların KKKA kliniğini önleyebilmesi araştırılmıştır
- GP38, KKKA patogeneğinde hastalığın ilerlemesini önlemek için iyi bir hedef



Evaluation of Antiviral Efficacy of Ribavirin, Arbidol, and T-705 (Favipiravir) in a Mouse Model for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever



Lisa Oestereich^{1,2,3}, Toni Rieger^{1,2,3}, Melanie Neumann³, Christian Bernreuther⁴, Maria Lehmann^{1,2}, Susanne Krasemann³, Stephanie Wurr^{1,2}, Petra Emmerich^{1,2}, Xavier de Lamballerie⁵, Stephan Ölschläger^{1,2*}, Stephan Günther^{1,2,1*}

- Japonya da Influanza tedavisi için ruhsatlı
- KKKA, Hantavirus, Rift Valley fever virus (RVFV) ve SARS COV- 2 için etkinliğine yönelik çalışmalar var
- KKKA virüsü ile enfekte edilmiş IFNAR2 / 2 fare deneyinde, ribavirin ve favipiravirin birlikte uygulanması ters etki yaratmamış ve faydalı olmuştur.
- Favipiravirin in vivo etkinliği, KKKA tedavisinde standart ilaç olan ribavirinin etkinliğinden fazladır
- Daha fazla çalışmaya ihtiyaç var

Dai, S. Et al. Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. *Viruses* 2021

Oestereich L, et. al PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2804.

Mazzola LT, Kelly-Cirino C. *BMJ Glob Health* 2019;4

Ribavirin

- Ribavirin, sentetik bir purin nükleozid analogu olup KKKAV vakalarının tedavisinde kullanılan tek antiviral ilaçtır
- Konsantrasyona bağılı bir şekilde *in vivo* ve *in vitro* olarak KKKAV replikasyonunu inhibe eder.
- İnsanlarda etkinliği büyük ölçüde klinik gözlemlere dayanmaktadır.
- Bazı araştırmalar yararlı olduğunu söylerken bazıları yarar sağlamadığını söylemektedir.
- Ribavirin'in klinik etkinliği tartışılabilir.

Ribavirin Etkinliği

ELSEVIER

INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES

http://intl.elsevierhealth.com/journals/jcr

The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007[☆]

Gul Ruhsar Yilmaz^{a,*}, Turan Buzgan^a, Hasan Irmak^a, Ahmet Safran^a,
Ramazan Uzun^a, Mustafa Aydın Cevik^b, Mehmet Ali Torunoglu^a

2004-2007 yıllarında, Türkiye’de ribavirin kullanımı %68’den %12’ye düşmüş fakat **KKKAH mortalite oranında (%5) herhangi bir değişiklik olmamıştır.**



Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1215–1222
doi:10.1093/jac/ckr136 Advance Access publication 11 April 2011

Ribavirin for patients with Crimean–Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis

Sibel Ascioğlu^{1,2*}, Hakan Leblebiciođlu³, Haluk Vahaboglu⁴ and K. Arnold Chan²

¹Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases, Hacettepe University School of Medicine, ÇSMM, 06100 Ankara, Turkey

KKKAH tedavisinde ribavirin etkin olduğu görüşünü desteklemektedir. Çünkü ribavirin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, hastaların iyileşme oranında, hastanede yatış süresinde ve kan / kan ürünleri ihtiyacında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

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

The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey

İlhan Koksal^a, Gurdal Yilmaz, Firdevs Aksoy, Hava Aydın, İlknur Yavuz, Serap Iskender.

Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde yapılan bu randomize prospektif çalışmada, ribavirin verilen KKKA hastalarında klinik ve laboratuvar parametreleri üzerinde olumlu bir etki belirlenmemiş, hatta ribavirin verilen hastalarda hastanede yatış süresi uzamıştır. **Ribavirin kullanan ve kullanmayan hastaların mortalite oranları benzer bulunmuştur.**



DOI 10.1007/s10096-009-0728-2

ARTICLE

The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising

N. Tasdelen Fişgin · O. Ergonul · L. Dogancl · N. Tulek

Ribavirin, yalnızca hastalığın ilk evrelerinde verildiğinde etkili olmuştur.

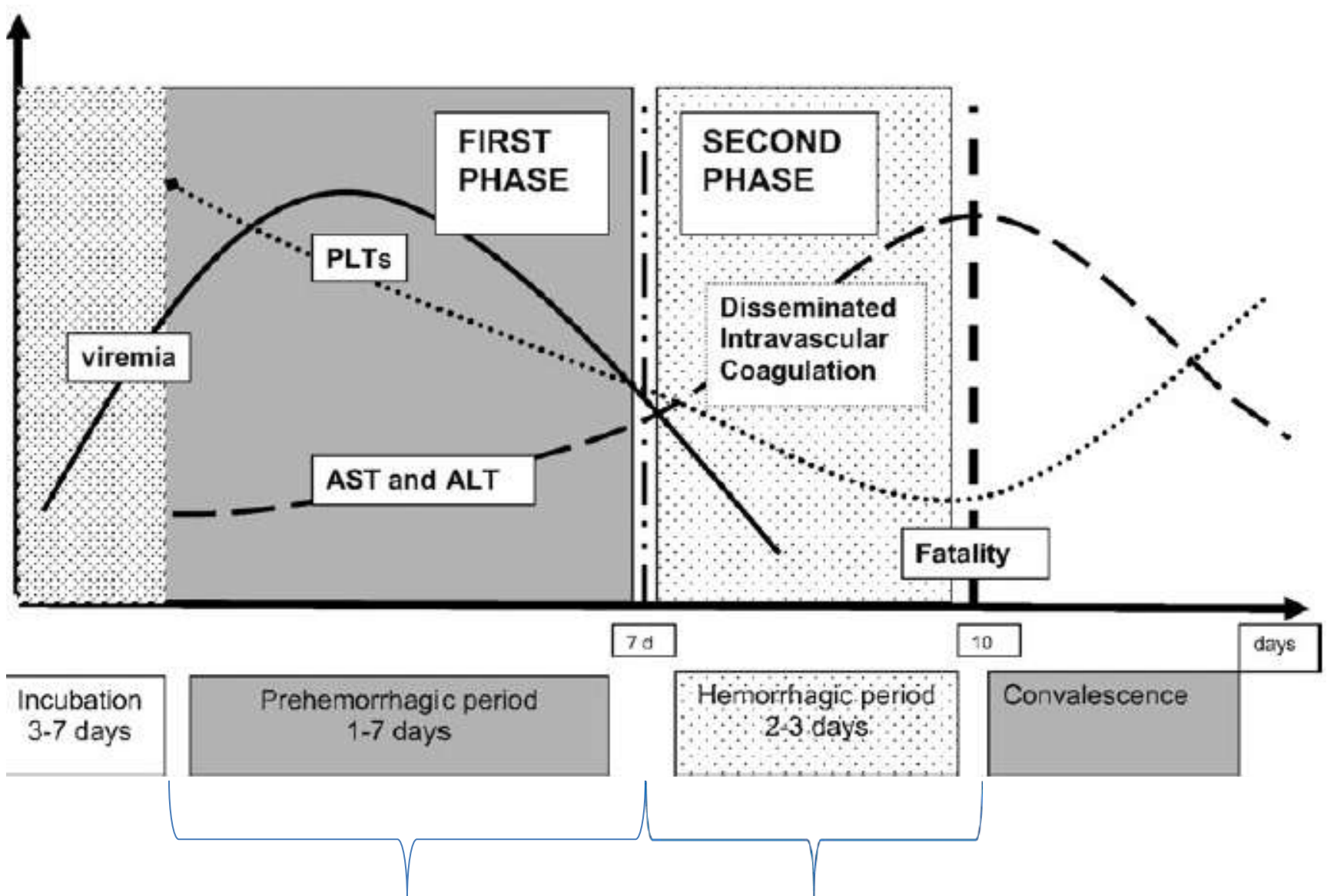
Ribavirin verilen grupta mortalite oranları:
*%5, hastalığın ilk 4 gününde verildiğinde
*%10, >5 gün
*%27, ribavirin verilmeyen hastalarda



Ribavirin Efficacy

<p><i>The Journal of Infectious Diseases</i></p> <p>BRIEF REPORT</p> <p>Ribavirin Had Demonstrable Effects on the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) Population and Load in a Patient With CCHF Infection</p> <p><i>Mustafa Ergonul,¹ Ozal Pinar Sevil,¹ Evrim Ramirez de Arriba,¹ Asafel Nagenda,¹ David R. White,² Eric Brown,³ Maria Beatriz Mousinho,⁴ Mark Peat Satchell Bessie,⁵</i></p> <p>METHOD</p> <p>Sample Collection and Processing</p> <p>The epidemiologic characteristics and clinical presentation of CCHFV-infected secondary case presented here has been previously [3]. Five days into the course of infection, the patient received 1000 mg of ribavirin orally every 6 hours for 10 days, with a total dose of 20,000 mg. The patient was asymptomatic for the next 24 hours, followed by 90% reduction in viral load.</p> <p><i>Jpn. J. Infect. Dis., 62, 11-15, 2009</i></p>	<p>İspanya'da yakın zamanda karşılaşılan bir vakada, enfekte olan hemşire ribavirin tedavisi gördüğü halde, tedavi KKKA virüsü üzerinde in vivo mutajenik etki göstermiş ve viral titrelerdeki azalma hastalığın başlangıcındaki ile aynı görülmüştür.</p>
<p>Original Article</p> <p>Evaluation of the Efficacy of Ribavirin Therapy on Survival of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients: a Case-Control Study</p> <p>Shahrokh Izadi* and Masoud Salehi¹</p> <p><i>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Zahedan University of Medical Sciences, Chabahar International Branch, Chabahar, and ¹Research Center for Infectious Diseases at</i></p>	<p>Ribavirin, özellikle ilk 4 günde verildiğinde, hastalığın seyrinde önemli bir etkiye sahip görünmektedir.</p>
<p>MAJOR ARTICLE</p> <p>Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality</p> <p><i>Basak Dokuzoguz,¹ Ayşel Kocaçil Celikbas,¹ Sebnem Erce Gök,¹ Nurcan Baykam,¹ Mustafa Necati Eroglu,¹ and</i></p> <p><i>J. Infect. Dis., 2009, 199, 1233-1237</i></p>	<p>Vakaların Şiddet Skoru (SSI) incelendiğinde ribavirinin, özellikle orta derecede hasta kişilerde, vaka ölüm oranını düşürdüğü görülmektedir. Bununla birlikte steroid tedavisi, özellikle durumu ciddi hastalarda faydalı olmaktadır.</p>
<p>Original Article</p> <p>The Outcome of Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Zahedan, Southeast of Iran: A Comparative Study</p> <p><i>Batool Sharifi-Mood MD*, Malibe Metanat MD*, Amin Ghorbani-Vaghei MD*</i></p>	<p>Hızlı oral ribavirin tedavisi KKKA hastalarının iyileşme hızını arttırmaktadır.</p>
<p>Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers</p> <p><i>Önder Ergönül, Siran Kesko, Melis Gökçe Celdir, İlayda Arjen Kara,</i></p>	<p>Yakın zamandaki bir meta-analize göre, ölüm ihtimalini azaltmak için, ribavirin tedavisi semptomlar görülmeye başladıktan sonra en fazla 48 saat içinde başlatılmalıdır.</p>





**Destekleyici Tedavi
Antiviral Tedavi?**

**Destekleyici Tedavi
Kortikosteroidler?**



Değerlendirmemiz gerekenler

- İnsanlarda KKKA tedavisinde ribavirinin yararları ve zararları
- Ribavirinin aşağıdaki durumlara göre etkisi
 - * Hastalığın şiddeti
 - * Hastalığın başlangıcından ilaç kullanılmaya başlanana kadar geçen gün sayısı
 - * Ribavirin tedavisinin süresi
 - * İlacın verilişi

Hasta Bakımı Sırasında Korunma Önlemleri



- Temas Önlemleri
- Damlacık Önlemleri
- Aerosolizasyon oluşturan işlemler sırasında hava yolu ile bulaş önlemleri

Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease

Philippe Brouqui, Vincenzo Puro, Francesco M Fusco, Barbara Bannister, Stephan Schilling, Per Follin, René Gottschalk, Robert Hemmer, Helena C Maltezou, Kristi Ott, Renaat Peleman, Christian Perronne, Gerard Sheehan, Heli Siikamäki, Peter Skinhoj, Giuseppe Ippolito, for the EUNID Working Group*

The European Network for Infectious Diseases (EUNID) is a network of clinicians, public health epidemiologists, microbiologists, infection control, and critical-care doctors from the European member states, who are experienced in

Lancet Infect Dis 2009;
9: 301-11

Bunyaviruses

Hantaan viruses	Haemorrhagic fever with renal syndrome, and other Puumala, Seoul, and Sin nombre viruses	3	Yes ^{34,42}	Droplet	Airborne
Congo-Crimean haemorrhagic fever virus	..	4	Yes ³⁹	HLIU ⁴⁰	..

Bireysel yorum: Hastanın durumuna göre önlemler bireyselleştirilebilir

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever among Health Care Workers, Turkey

Aysel Kocagul Celikbas, Başak Dokuzoğuz, Nurcam Baykam, Sebnem Eren Gok, Mustafa Necati Eroğlu, Kenan Midilli, Herve Zeller, and Onder Ergonul

- 9 cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever
- 1 fatal, 2 asymptomatic
- Six of the 9 cases had histories of needlestick injuries or contact with contaminated blood without adequate barrier precautions
- Needlestick injuries were reported for 4 workers
- 8 received ribavirin

Episode, outcome†	HCW age, y/sex/profession	Procedure	Transmission route	Ribavirin for postexposure prophylaxis	Ribavirin for therapy (d after symptom onset)	Fatal
Episode 1; survived, her baby died	36/M/nurse	Wound care	Contact with surgical wound without protective equipment	No	Yes (0)	No
	31/F/nurse	Intubation, aspiration	Aerosol and droplet and contact without protective equipment	No	No	No
Episode 2; died	28/F/nurse	Phlebotomy	Needlestick	No	Yes (3)	Yes
Episode 3; died	41/M/physician	Resuscitation	Aerosol and droplet	–	Yes (0)	No
	26/M/physician	Nasal tamponade	Indirect contact	–	Yes (0)	No
	29/M/physician	Nasal tamponade	Indirect contact	–	Yes (0)	No
Episode 4; survived	30/M/nurse	Phlebotomy	Needlestick	No	Yes (1)	No
Episode 5; survived	30/F/nurse	Phlebotomy	Needlestick	Yes	–	No
Episode 6; survived	24/F/physician	Phlebotomy	Needlestick	Yes	–	No

Table. Characteristics and outcomes for healthcare workers exposed to patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection, 1976–2017

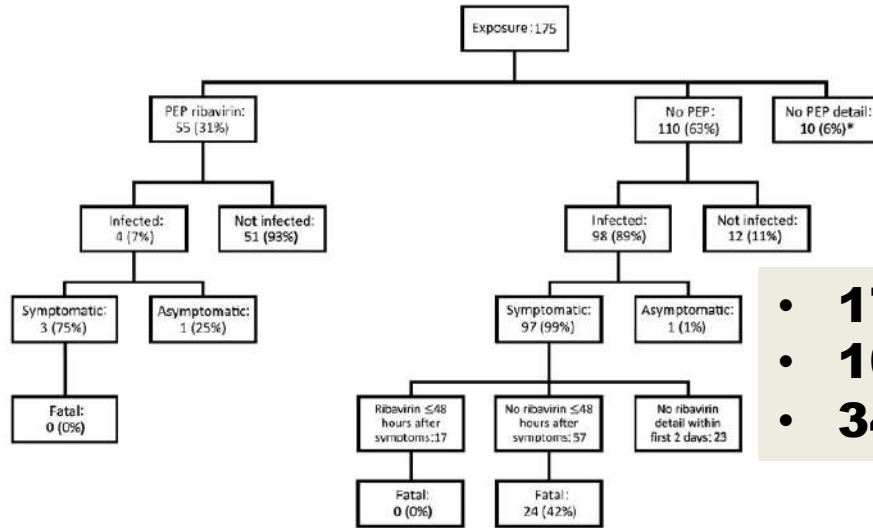
Country (references)	No. (%)					Died, n = 34
	Exposed, n = 175	High risk, n = 107	Moderate risk, n = 65	Low or no known risk, n = 3	Infected, n = 102	
Turkey (5,7,20–25)	49 (28)	23 (22)	26 (40)	0	19 (19)	3 (9)
Pakistan (15,26–32)	45 (26)	21 (20)	24 (36)	0	18 (18)	6 (18)
Germany (6)	18 (10)	18 (17)	0	2 (2)	2 (2)	0
Iran (33–36)	12 (7)	10 (9)	1 (2)	1 (33)	12 (12)	3 (9)
India (18,19)	8 (5)	5 (5)	3 (5)	0	8 (8)	6 (18)
Russia (8)	8 (5)	6 (6)	0	2 (67)	8 (8)	0
South Africa (9)	8 (5)	3 (3)	5 (8)	0	8 (8)	2 (6)
Tajikistan (37)	7 (4)	7 (7)	0	0	7 (7)	2 (6)
United Arab Emirates (38)	5 (3)	1 (1)	4 (6)	0	5 (5)	2 (6)
Kazakhstan (40)	5 (3)	3 (3)	2 (3)	0	5 (5)	3 (9)
Mauritania (39)	5 (3)	5 (5)	0	0	5 (5)	5 (15)
Sudan (41,42)	3 (2)	2 (2)	1 (2)	0	3 (3)	2 (6)
Albania (12)	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	0
Spain (2)	1 (1)	(1)	0	0	1 (1)	0

1644

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 24, No. 9, September 2018

Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers

Önder Ergönül, Şiran Keske, Melis Gökçe Çeldir, İlayda Arjen Kara, Natalia Pshenichnaya, Gulzhan Abuova, Lucille Blumberg, Mehmet Gönen



- **175 maruziyet**
- **102 enfekte**
- **34 ölüm**

- Maruziyet sonrası proflaksi (PEP) amaçlı Ribavirin kullanıldığında enfeksiyon olasılığı düştü
- Hastalığın başlamasından en geç 48 saat sonra Ribavirin kullanımı ile ölüm riski azaldı.
- Ribavirin tedavisi uygulanmayan her gün ölüm riski 2-4 kat arttı.

KKKAH riski taşıyan kişilere Ribavirin PEP ve erken tedavi amaçlı önerilmelidir.

Is Ribavirin Prophylaxis Effective for Nosocomial Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever?

Rahmet Guner, Imran Hasanoglu ✉, Mehmet Akin Tasyaran, Derya Yapar, Siran Keske, Tumer Guven, and Gul Ruhsar Yilmaz

- **4 doktor ve 3 hemşire KKKAV infekte olmuş kan ve vücut sıvıları ile temas ettiler.**
- **Bu 7 vakadan 6'sına 0.5-1 saat içinde Ribavirin proflaksisi yapıldı**
- **Ribavirin proflaksisi yapılmayan doktorda KKKA hastalığı gelişti.**

Maruziyet sonrası profilaksi

Biz ne yapıyoruz?

Maruziyet sonrası profilaksi için Ribavirin uyguluyoruz

**7 gün boyunca 2g/gün
(Doz için bir fikir birliği bulunmuyor)**

Hasta Tedavisi

Biz ne Yapıyoruz...

Sonuç 0-2 Hafif



Gözlemlenir

Sonuç 3-9 Orta



± Ribavirin

Sonuç 10-13 Ciddi



Ribavirin??
Dexamethasone 10mg/m²

Destekleyici
tedavi

- Ateş ve kanama yoksa → <10.000/m³ görülene kadar trombosit değişimi yok
- APTT 35-45 arasındaysa → 2x10 mg/kg FFP
- Fibrinogen<160 → Cryoprecipitate (Factor VIII, XIII, Fib) verilebilir??

Ribavirin
Tedavisi

Yüklenen doz.... 30 mg / kg
4 gün..... 15 mg / kg /day (6 h)
6 gün.....7.5 mg / kg /day (8 h)

KKKA Hasta Tanı ve Yönetiminde Eve Götürülecek Mesajlar (Hitit Üniversitesi Tecrübesi)

Ön tanıda KKKAH nı düşünmek, şüphelenmek ÇOK ÖNEMLİ!

Erkan tanı; izolasyon önlemlerini almak, hızla tedaviye başlamak ve mortaliteyi azaltmak açısından ÇOK ÖNEMLİ!



Erkan tanı amaçlı kullanılan veya ciddiyet kriteri olarak tanımlanan indeks ve skorları kullanmak sınıflama ve uygun tedaviye başlama açısından ÖNEMLİ!

Tanıda Yapay Zeka yöntemleri; Hitit İndeks (>0)

SSI; Mortalite öngörüsü ve tedavi seçenekleri için yardımcı



Semptomlar ve Tanı Kriterleri

**Semptomlarda klasik bulgular sabit değil; ateş her zaman olmayabiliyor,
Konjonktivit önemli bir semptom**

KKKA Hasta Tanı ve Yönetiminde Eve Götürülecek Mesajlar (Hitit Üniversitesi Tecrübesi)

Klinik ve Laboratuvar takibi hastanın klinik durumuna göre günde en az 1 kez olmak üzere 3-4'e çıkabilmektedir.

Komplikasyonların erken saptanması ve tedavinin ivedilikle uygulanması açısından önemlidir (kanama, bilinç durumu, trombositopeni, APTT uzaması, batın distansiyonu vb) Materyallerin alınması ve taşınmasında Universal önlemler uygulanmaktadır.



KKKA Prehemorajik fazdan Hemorajik faza geçiş yakın izlenmekte

Hemorajik fazdaki endotelial disfonksiyon, plazma leakage ve DIC ile ölüme yol açabilen sitokin fırtınasına yönelik tedavi sürecinde steroid yanısıra antisitokin tedaviler de gündemde tutulmakta



Abdominal USG ile hastalığın ciddiyeti öngörülebilinmekte

Abdominal USG de intraperitoneal sıvı, safra kesesi duvar kalınlaşması ciddi kliniklerle ilişkili bulunmakta ve uyarıcı olmakta

Vector-Borne and Zoonotic Diseases, VOL. 14, NO. 11 | Original Articles

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Aid of Abdominal Ultrasonography in Prediction of Severity

Ipek Zıraman, Aysel Celikbas, Onder Ergonul, Tulin Degirmenci, Sadik Ahmet Uyanik, Suha Koparal, and Basak Dokuzoguz

KKKA Hasta Tanı ve Yönetiminde Eve Götürülecek Mesajlar (Hitit Üniversitesi Tecrübesi)

Tedaviye hastalığın ciddiyeti ve fazı/zamanlamasına göre karar veriliyor

Ribavirin, semptomların erken dönemi ise ve özellikle orta ciddiyetteki hastalara veriliyor. İmmun cevabın disregüle olduğu ciddi hastalarda steroid uygulanıyor



Replasman Tedavisi Klinik ve Laboratuvar testlerinin yakın takibi ile sonuçlar doğrultusunda yapılıyor

Platelet replasmanı, kanama olmasa da sonuç $<10.000/mm^3$ ise veriliyor. Kanama varsa ve APTT >35 s ise veya kanama olmasa da APTT $>40-45$ s ise TDP uygulanıyor. Düşük fibrinojen varlığında Kriyopresipitat uygulanabiliyor



Kan ürünü replasmanı ve sıvı tedavisi çok dikkatli yapılıyor

Sıvı açığını kapatır iken ve koagülasyon bozukluğunu düzeltirken non-kardiyojenik pulmoner ödem, TRALI vb komplikasyonları dikkate almalıyız.

KKKA Hasta Tanı ve Yönetiminde Eve Götürülecek Mesajlar (Hitit Üniversitesi Tecrübesi)

Yan etki görülür ise Ribavirin (ve diğer tedaviler) hızla kesilmelidir.

Hasta düzenli olarak hemolitik anemi açısından değerlendirilmeli(i.e. hemoglobin, bilirubin)veya diğer yan etkiler izlenmeli, Ribavirin yarılanma ömrünün uzun olduğu bilinerek hızla kesilmelidir



Rutin Antibiyotik kullanımı önlenmelidir

Ayırıcı tanıda bakteriyel infeksiyon olasılığı (ör. Rickettsial hastalık için doxycycline) veya ciddi hastalarda bakteriyel translokasyon düşünülmesi dışında Antibiyotik kullanımı önerilmez



İzolasyon Önlemleri Gerektiği kadar uygulanmalıdır. Ne daha az ne daha fazla!

Temas + damlacık önlemleri mutlaka uygulanmalıdır. Eğer aerosol oluşturan işlem yapılacak ise FFP2/N95 maskeler kullanılmalıdır. Hastalar tek odada, gerekirse kohort uygulanabilir. Biz tek oda uyguluyoruz. Ziyaret yasak, sınırlı sayıda sağlık personeli odaya girmeli. HLR???

KKKA Hasta Tanı ve Yönetiminde Eve Götürülecek Mesajlar (Hitit Üniversitesi Tecrübesi)

Kanaması olmayan hastalar için çok sıkı ve kompleks izolasyon önlemleri gerekmez.

Kanıt dayalı önlemler alınmalıdır. HLIR gibi bir uygulama gereksiz ve maliyetli, hizmeti sınırlayıcı olabildiğinden hastanın durumuna göre değerlendirilmelidir. Tecrübeli ekip nosokomial bulaş riskini azaltmaktadır.



Klinik bulgular düzeldiği takdirde Platelet $>100.000/mm^3$ görüldüğünde hasta güvenle taburcu edilmekte

Relaps veya geç komplikasyon çok nadir görülmekte. Taburculuktan ≈ 2 hafta sonra poliklinik kontrolüne çağrılmakta



Evde alınacak önlemler

Hastalara 2-3 hafta ortak tuvalet kullanımı, kan teması ve seksüel temas konusunda uyarı yapılmaktadır. (Euro Surveill. 2020 Mar;25(10):1900284)

Kenelerden insana geçiş riskini azaltmak için



- **Kene ısırıklarından kendinizi koruyun**
- **Kene bulunan alanlardan uzak durun.**
- **Keneleri kolayca gormek için açık renkli giysiler giyin.**
- **Korunaklı elbise giyin (uzun kollu giysiler, pantolon).**
- **Kenelerin girmesini engellemek için pantolonunuzun paçalarını oraplarınızın içine sokun.**
- **Botlarda ve giysilerde DEET (ciltte) ve akarisitleri (kene öldürücü) gibi kimyasal bceksavarlar kullanın.**
- **Günlük kene kontrollerini ihmal etmeyin: Kene aramak için giysilerinizi ve cildinizi düzenli olarak inceleyin.**

KKKA AŞISI

- Şu anda yaygın olarak temin edilebilen güvenli ve etkili bir KKKA aşısı yoktur.
- Bulgaristan lisanslı bir aşı Doğu Avrupa'da küçük çapta kullanılıyor fakat etkinliği ve olası alerjik reaksiyonları nedeniyle uluslararası çapta yasal onay alması mümkün görünmüyor.
- Vektör bazlı KKKAV N protein ekspresyonu, aşı geliştirmek için etkili bir yaklaşım olabilir ve BoHV-4, daha önce kullanılan viral vektörlere karşı güçlü bir alternatif olarak değerlendirilebilir. (Viruses 2019, 11, 237)
- Erciyes Üniversitesi aşı çalışmaları devam ediyor.

Research article

Development of a protective inactivated vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever infection

Engin Berber^{a,b,c,d,*}, Nurettin Çanakoglu^{c,d,e,f}, Şükrü Tonbak^d, Aykut Ozdarendeli^{c,f}^a Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, College of Veterinary Medicine, The University of Tuzlas, Kocaeli, TN, 37996, USA^b Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Bilecik University, Kizilirmak, 36280 Turkey^c Vaccine Research, Development and Application Center, Bilecik University, Kizilirmak, 36280 Turkey^d Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Fırat University, Elazığ, 23119, Turkey^e Mıgla Saki Kocman University, Mıgla Faculty of Veterinary Science, Department of Virology, Mıgla, 46201, Turkey^f Department of Microbiology, Medical Faculty, Fırat University, Kizilirmak, 36280, Turkey

Turkey-Kelkit06 virus

- KKKA'ya karşı korunmak amaçlı aşı geliştirmek için inaktif hücre kültürü platformu
- CCVax BALB/c mice larda uzun humoral (IgG cevabı ve nötralizasyon titreleri açısından) cevap oluşturuyor ve insanlar için güvenli bir aşı olarak değerlendirilebilir
- CCVax sonrası hücresel immün cevap ta araştırılmalıdır
- Bu aşı platformu bazı modifikasyonlarla daha pratik ve geniş kapsamlı aşı üretim platformlarına uyarlanabilir

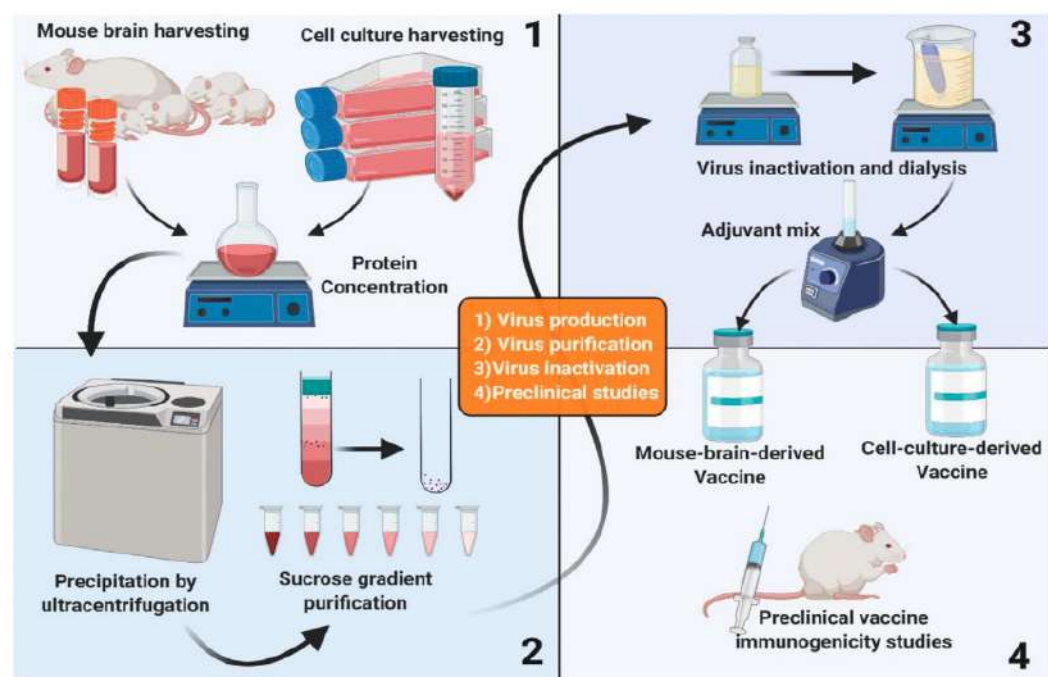
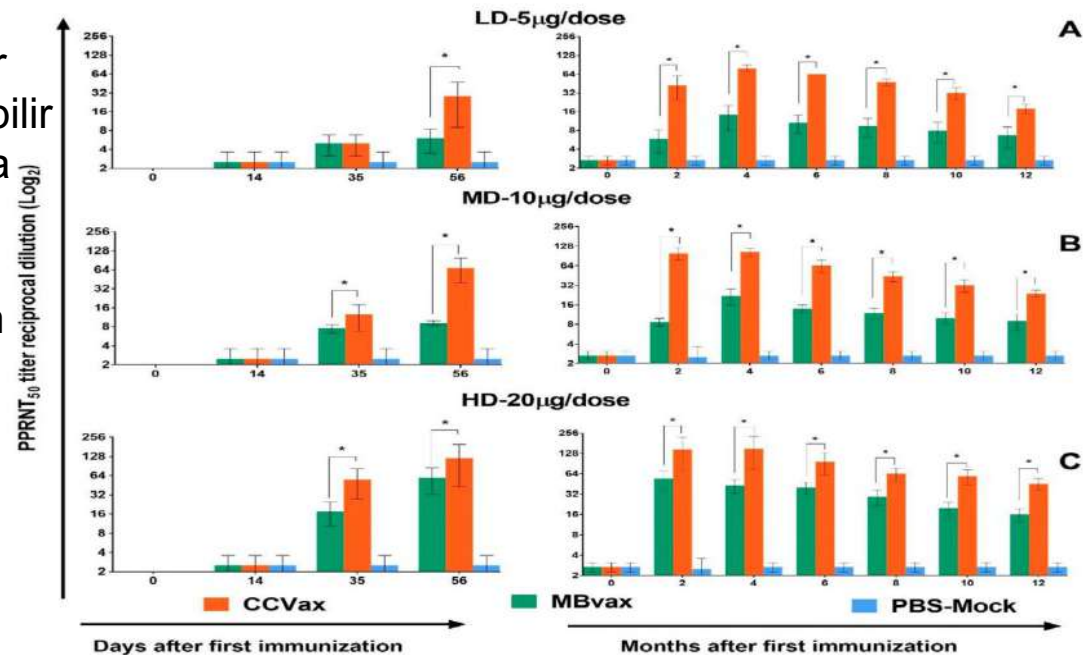


Figure 1. Study design and graphical abstract of the inactivated CCHFV vaccine platform.

E. Berber et al.





If you want to go fast, go alone.

If you want to go far, go together,



Daha Başarılı olmak Ekip Çalışması ile mümkündür....

TEŐEKKÜRLER





Hitit Medeniyetinin Tarihi Başkenti



Thank You
お疲れ様
Gracias
Danke
Grazie
Danke
Thanks
Mersi beaucoup
謝謝你
Obrigado

