



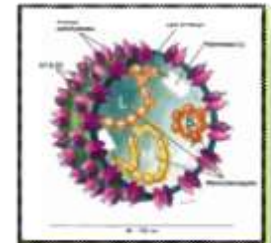
Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Güncel Veriler ve Tartışma

Prof. Dr. Nurcan BAYKAM

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

nbaykam@yahoo.com



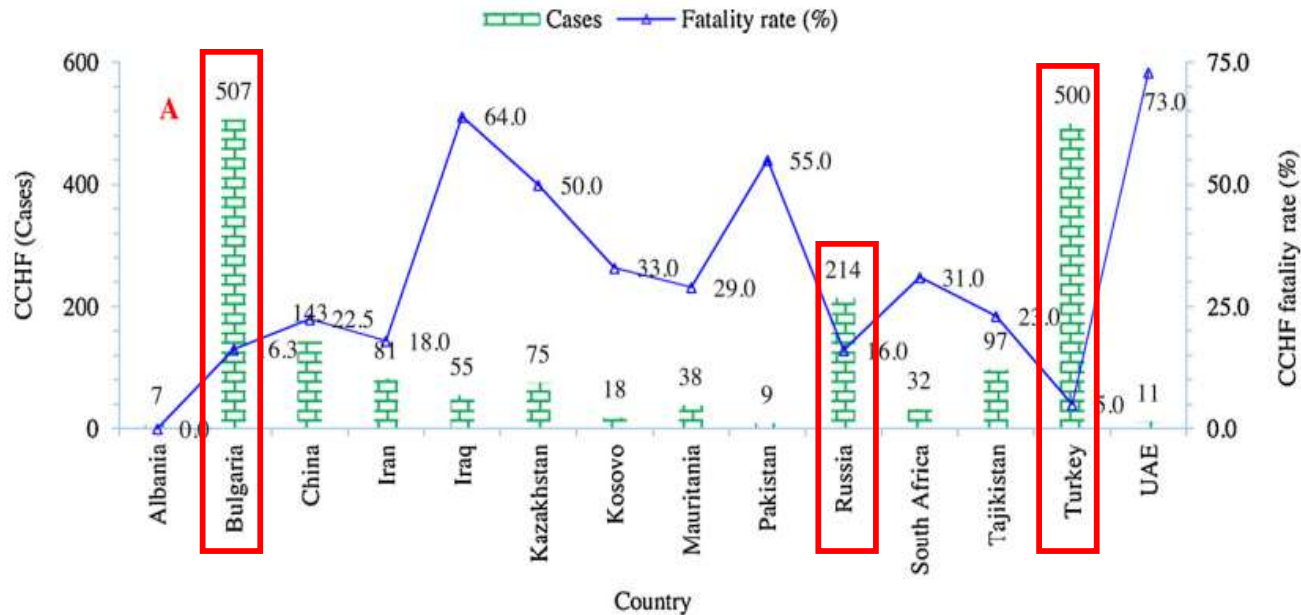


Review

New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis

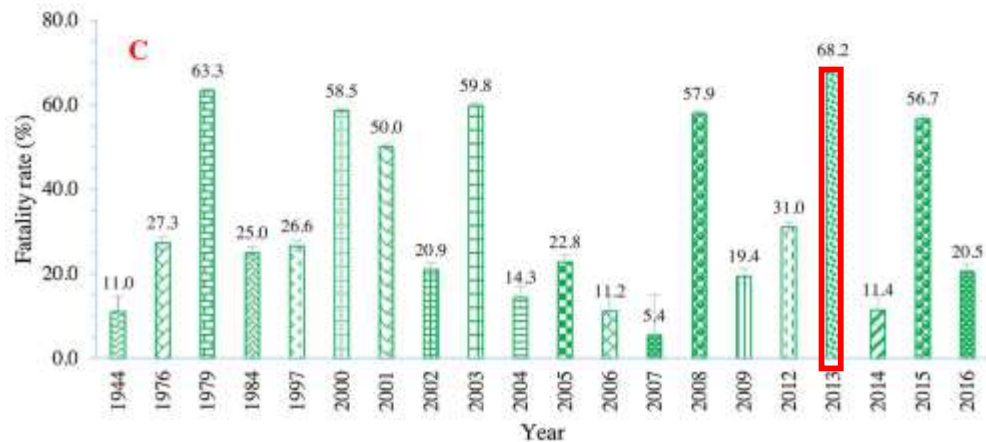
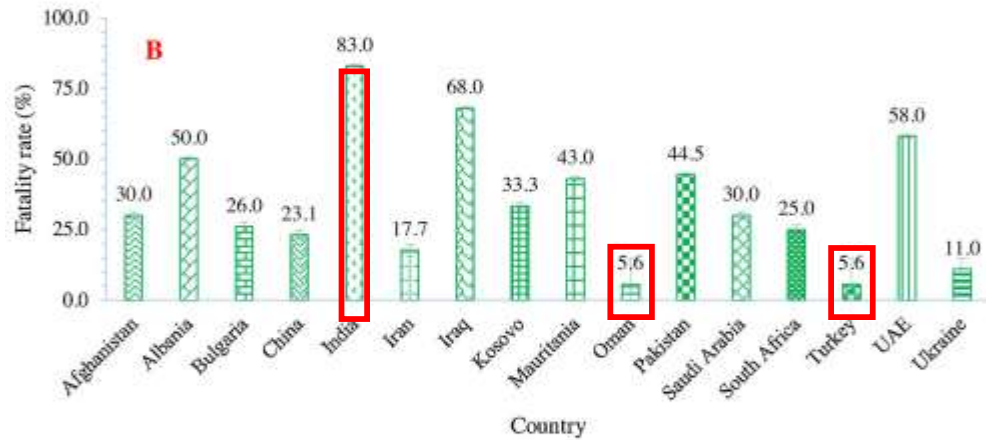
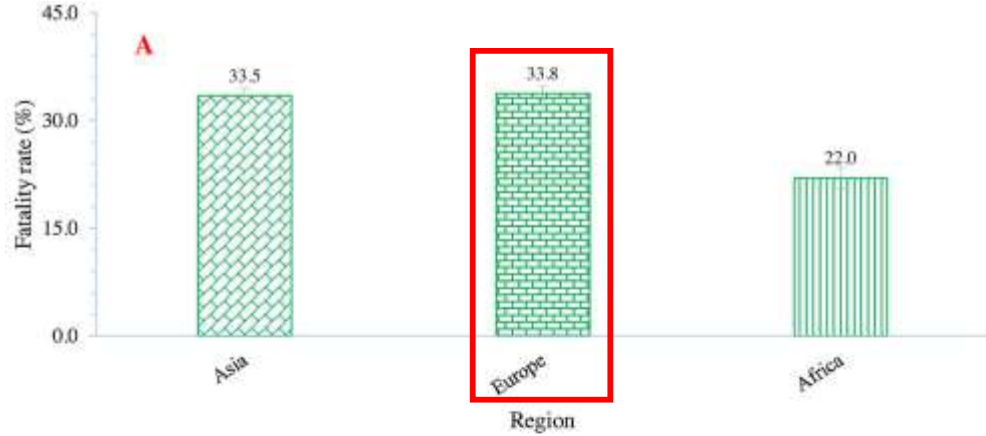
Hassan Nasirian

Department of Medical Entomology and Vector Control, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran



Yıllık vaka sayılarının en fazla görüldüğü ülkeler

1. Bulgaristan
2. Türkiye
3. Rusya
4. Çin
5. Tacikistan
6. İran
7. Kazakistan
8. Irak



Contents lists available at ScienceDirect

Comparative Immunology, Microbiology
and Infectious Diseases

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



Review

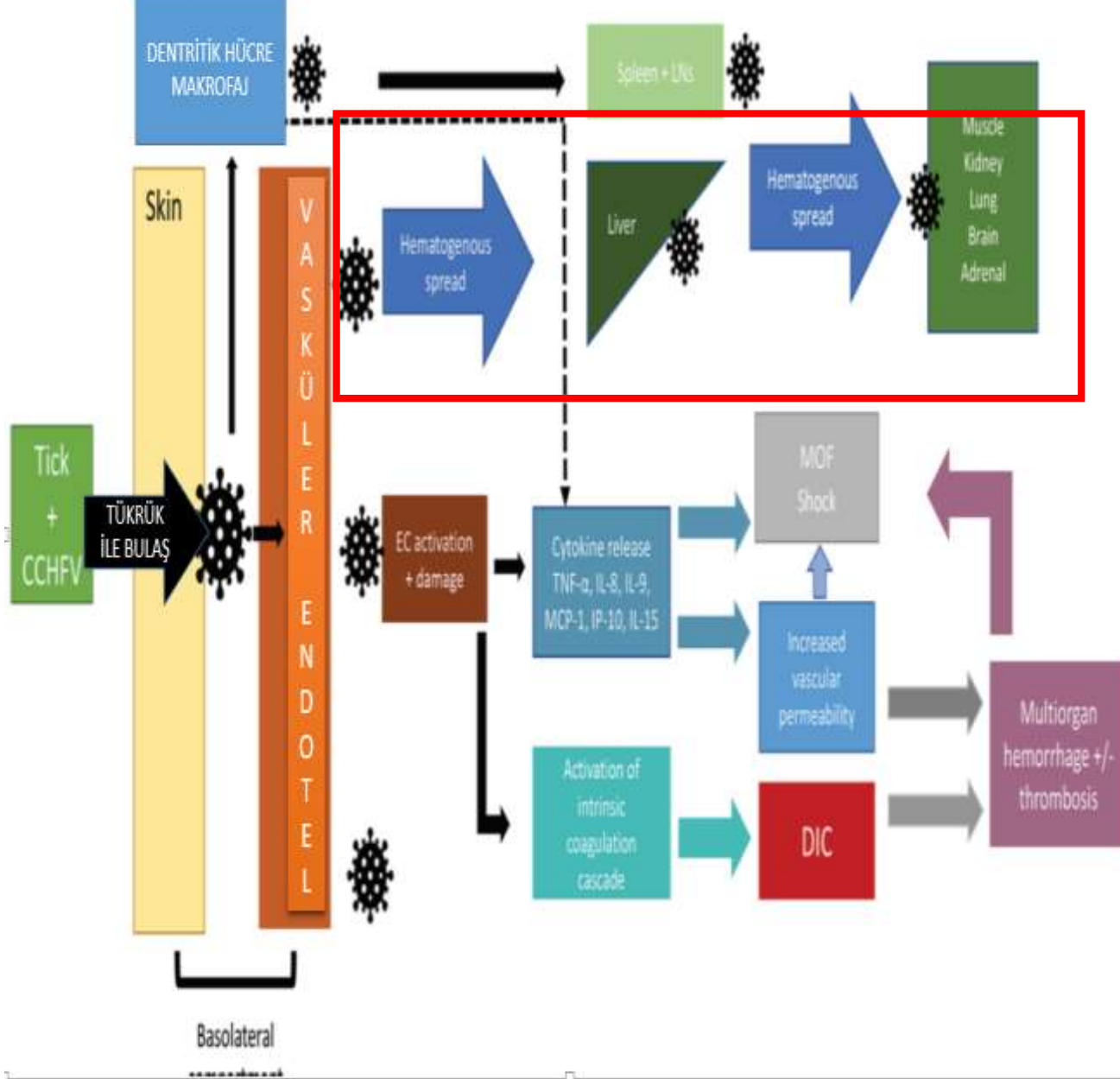
New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis

Hassan Nasirian

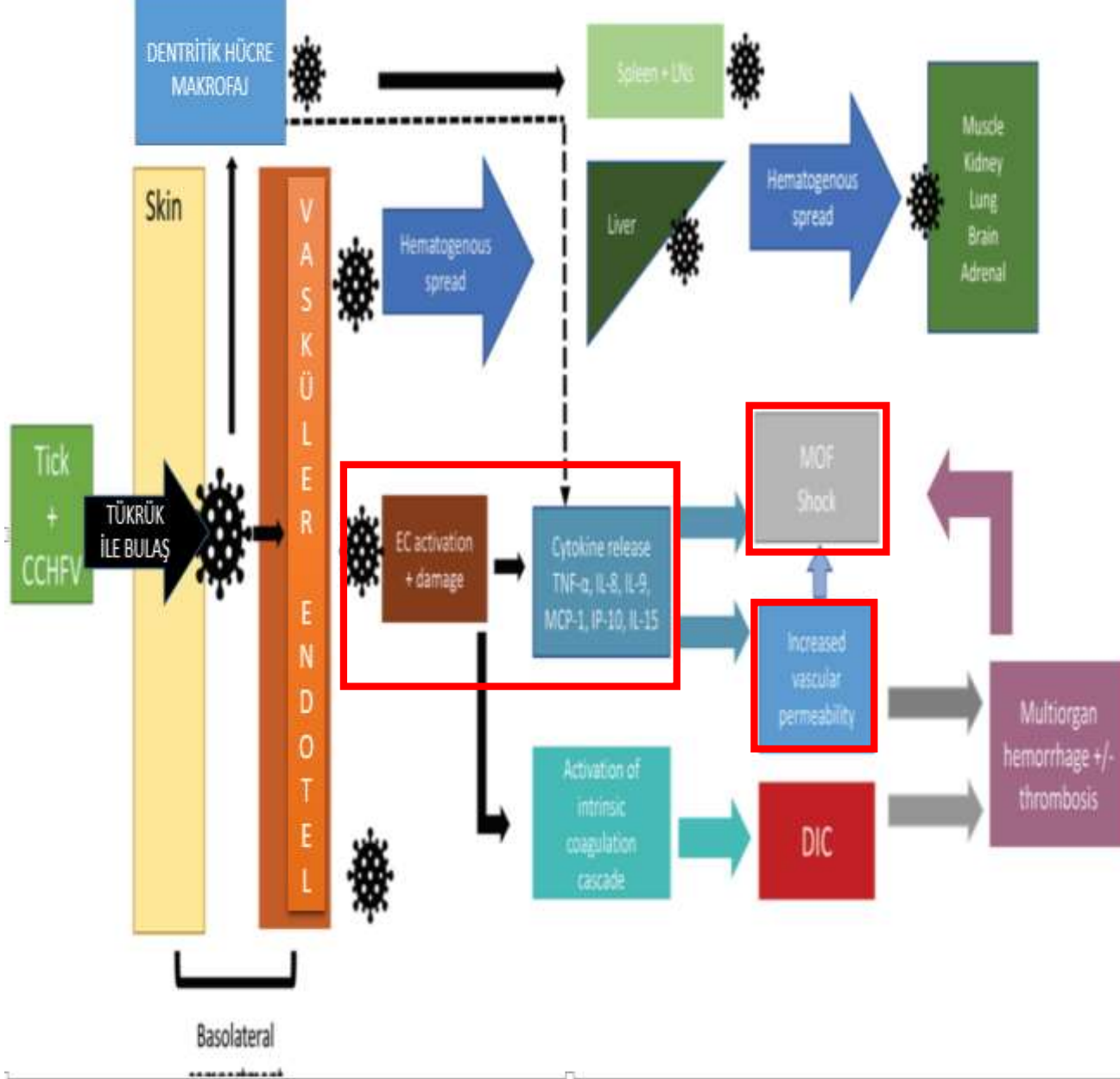
Department of Medical Entomology and Vector Control, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran



- Ülkeler arasında ise; fatalite oranı en düşük olan ülke Türkiye (%5,6) ve Umman (%5,6) en yüksek olan ülke ise %83 ile Hindistan
- Fatalite oranının en yüksek olduğu yıl ise 2013



- İlk giriş ve çoğalmadan sonra KKKAV hematojen olarak yayılır
- Birden fazla organda potansiyel enfeksiyona yol açar:
 - ✓ Karaciğer
 - ✓ Kas
 - ✓ Akciğerler
 - ✓ Beyin
 - ✓ Dalak
 - ✓ Böbrekler
 - ✓ Böbrek üstü bezleri ...



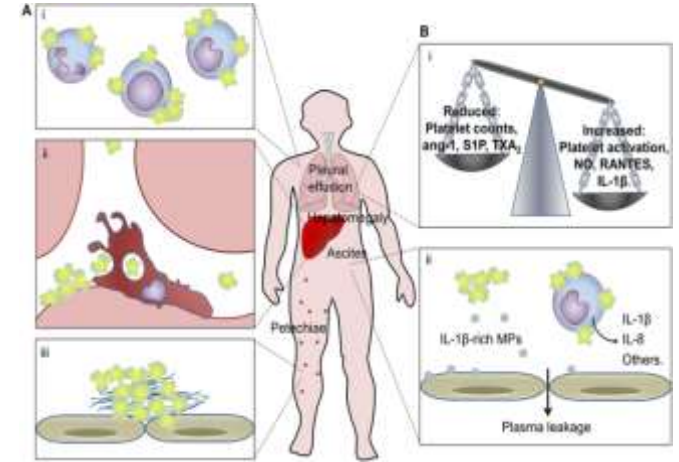
- KKKAV enfeksiyonu Vasküler endotelial hasar sonucu immün aracılı hasara yol açabilen proinflatuar sitokinlerin salınmasına da yol açmakta

Patogeneze

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

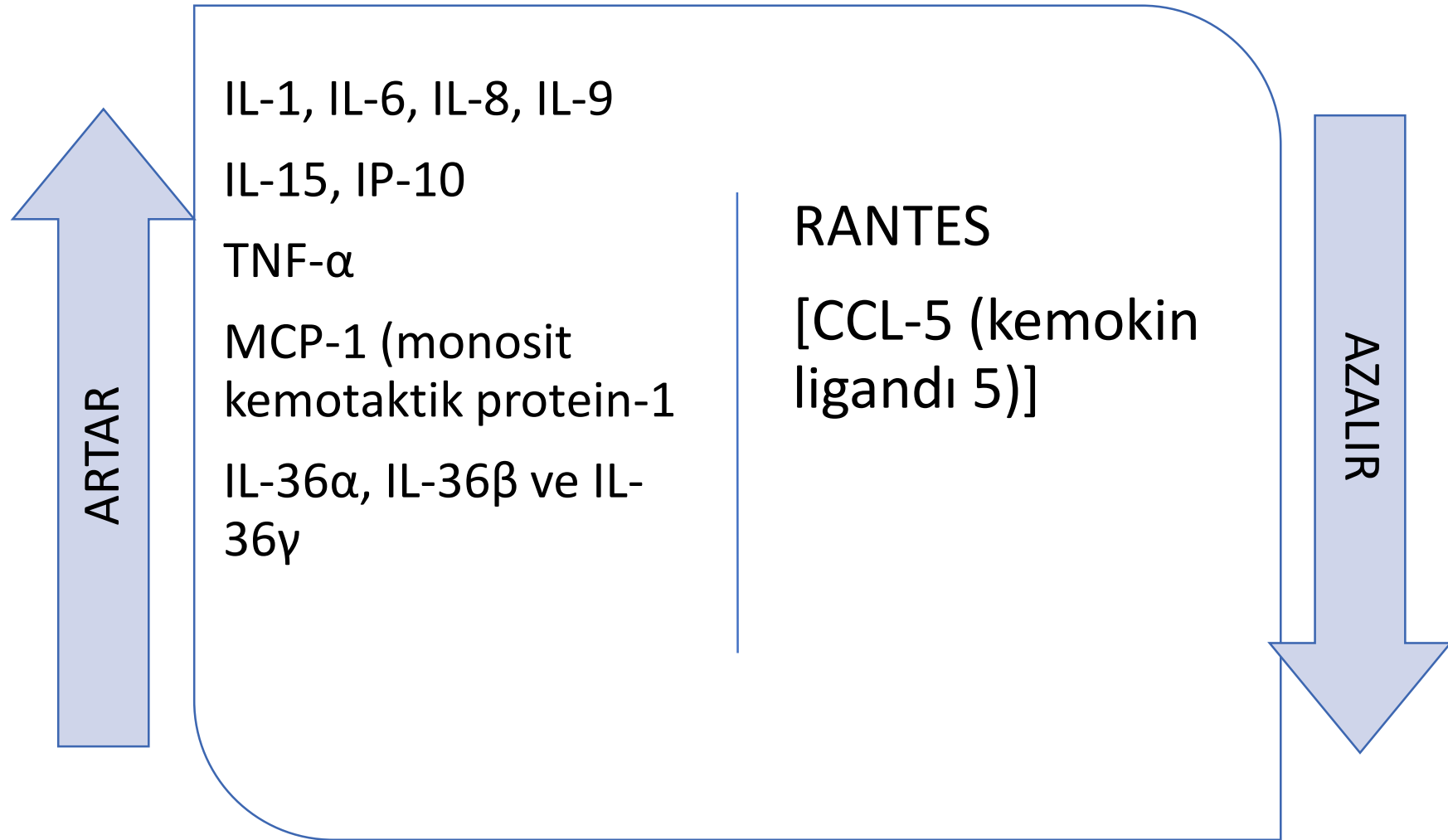
- KKKA'nin akut fazı sırasında birçok sitokin salınır
- Hastalığın ilerlemesinde anahtar oyuncular (IL) -10, IL-1, IL-6 ve TNF-a
- Ölümcül CCHF vakalarında, pro-inflamatuvar mediatörlerin (TNF-a, IL-6 gibi) ve vasküler aktivasyonun serum belirteçleri (sICAM-1 ve sVCAM-1) artmakta

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

Şiddeti ve kötü olgularda güçlü proinflamatuvar yanıt



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

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

- T reg hücrelerinin (düzenleyici T hücreleri) KKKAV patogenezindeki rolü
- Akut KKKA olgularında T reg (düzenleyici T hücre) düzeylerini araştıran çalışmada kontrol grubuna göre daha az T reg ilişkili supresif aktivite saptanmış



RESEARCH ARTICLE

Reduced phosphorylated Foxp3 levels in Crimean Congo haemorrhagic fever

Gazi, U.^{1*}, Baykam, N.², Karasartova, D.³, Tosun, O.⁴, Akdogan, O.², Yapar, D.², Sensoz, S.⁵, Celikbas, A.K.², Semra-Gureser, A.³, Taylan-Ozkan, A.⁶

- KKKA hastalarında Foxp3 proteininin (T reg hücrelerinin ana düzenleyicisi) fosforilasyon seviyeleri araştırılmakta
- KKKA hastalarında fosforlanmış Foxp3'ün önemli ölçüde daha düşük ekspresyon seviyeleri bildirilmekte
- Foxp3 defosforilasyonu ve KKKA patogenezi arasında olası bir ilişki olduğunu gösterilmekte

Unraveling the Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Novel Approach via Non-Targeted Metabolomics by NMR Spectroscopy

Çağdaş Dağ¹, Oktay Göcenler¹, Kerem Kahraman¹, Derya Yapar², Yaren Kahraman¹, Cengizhan Büyükdag¹, Gülen Esken³, Serena Ozabrahamyan⁴, Tayfun Barlas³, Yüksel Karadağ², Aysel Kocagül Çelikbaş², Fusun Can³, Nurcan Baykam², Mert Kuşkucu³, and Önder Onder Ergönül³

- KKKA hastalarında meydana gelen metabolik değişikliklere ilişkin yeni bakış açısı sunan omik çalışması
- Saptanan metabolitler arasında en yaygın olanlar
 - **S-Adenosil-L-homosistein**
 - **Karnosin**
- Bu metabolitlerin KKKA patogenezindeki rollerinin ve terapötik hedef olarak potansiyellerinin daha fazla araştırılmasını gerektirmekte

Promising Results with Anakinra in Severe Cases of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

D. Yapar¹, Ö. Akdoğan¹, A. Kocagül Çelikbaş¹, N. Baykam¹

¹Hitit University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology - Corum (Turkey)

In our clinic, **159 confirmed CCHF** patients were observed between 2017 and 2020, and **112 confirmed cases** were observed between 2021 and 2024. When evaluating severity scores in the range of 9-13, it was found that 10 out of 18 cases (55%) in the first period and 3 out of 20 cases (15%) in the second period resulted in fatalities. Anakinra was administered for three days to 20 severe cases.

	Anakinra (-) (n=18) (%)	Anakinra (+) (n=20) (%)	P-value
Age (year)	60.4±11.5 (37-79)	52.4±15.5 (22-74)	0.03
Transmission route			
Tick bite	13 (72.2%)	13 (65%)	0.63
Animal contact	2 (11.1%)	5 (25%)	0.27
Unknown	4 (22.2%)	4 (22.2%)	0.57
Treatment			
Ribavirin	12 (66.7%)	7 (35%)	0.07
Steroid	18 (100%)	20 (100%)	
Lab results			
ALT (U/L)	659 (95-3302)	1115 (137-3443)	
AST (U/L)	1718 (162-8272)	3635 (292-14035)	
Leukocyte-min /µl	2513 (350-7720)	4538 (610-41000)	
Leukocyte-max /µl	8369 (2390-14020)	10268 (4260-33300)	
Thrombocyte /µl	11500 (2000-21000)	10350 (2000-22000)	
Fibrinogen (mg/dl)	159 (61-271)	146 (77-252)	
LDH (U/L)	3538 (714-16670)	5907 (792-18183)	

	Anakinra (-) (n=18) (%)	Anakinra (+) (n=20) (%)	P-value
Fever	13 (72.2%)	16 (80%)	0.57
Myalgia	14 (77.8%)	15 (75%)	0.84
Abdominal pain	8 (44.4%)	8 (40%)	0.78
Vomiting	7 (38.9%)	14 (70%)	0.05
Diarrhea	3 (16.7%)	7 (35%)	0.2
Conjunctivitis	7 (38.9%)	12 (60%)	0.19
Acute renal failure	4 (22.2%)	4 (20%)	0.86
Somnolance	6 (33.3%)	13 (65%)	0.05
Rash	6 (33.3%)	8 (40%)	0.67
Haemorrhage	6 (33.3%)	13 (65%)	0.05
Severity Scoring Index	9.1	10.1	0.28
Mortality	10 (55.6%)	3 (15%)	0.009

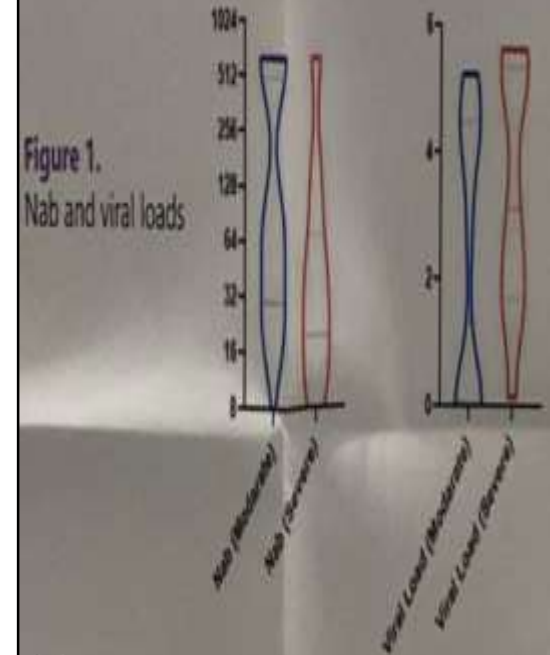
- ✓ All the patients were SEVERE (SSI>9)
- ✓ The mortality rate was considerably lower in patients who received anakinra compared to those who did not ($p=0.009$).

Evaluation of Viral Load and Neutralizing Antibody Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients

M.A. Kuşkucu 1, A.K. Çelikbaş 2, S. Yalçın 1, T. Barlas 1, N. Baykam 2, F. Can 1, Ö. Ergönül 1.
1Koç University, School of Medicine, KUISCID - Istanbul (Turkey) - Istanbul (Turkey) - Istanbul (Turkey) - Istanbul (Turkey), 2Hitit University, School of Medicine - Çorum (Turkey) - Çorum (Turkey)

KKKA HASTALARINDA VİRAL YÜK VE NÖTRALİZE EDİCİ ANTİKOR SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

- İyileşen 24 KKKA vakasında viral yük, ciddiye ve nötralizan antikor yanıtı (NAT)
- Nötralizan antikor (NAb) 1/10 'nun altında kalan sonuçlar negatif kabul edildi
- Hastaların 12'si ağır seyirli, 12'si ılımlı klinik seyirli idi
- Viral yük ılımlı hastalarda 24.700, ciddi seyirli vakalarda 111.500
- NAT ılımlı hastalarda 1/30, ciddi seyirli vakalarda 1/20



- Ciddi vakalar NAb yanıtının az ve viral yük fazla olması ile korele bulundu
- NAb; Ölümcül KKKA enfeksiyonların korunmasında rol oynayabileceği düşünüldü

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA SERUM IgG VARLIĞININ TESPİT EDİLMESİ

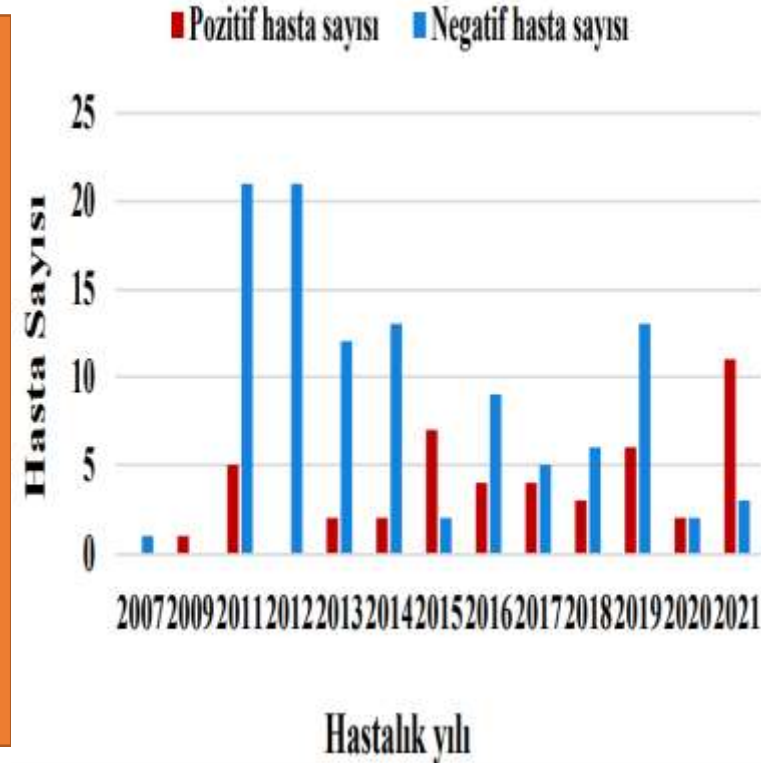
DR. GÜLCAN KAPLAN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. DERYA YAPAR

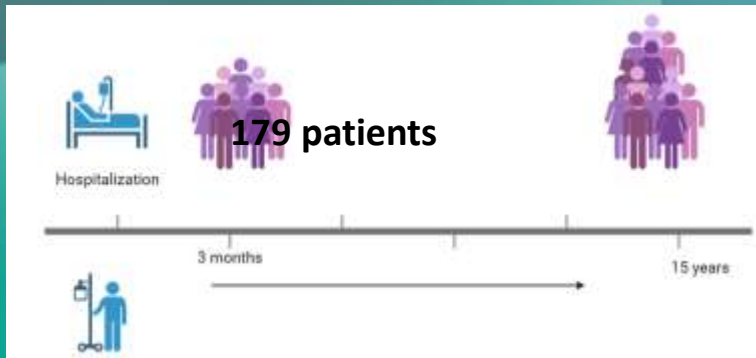
- 2011-2021 yılları arasında KKKA hastalığı tanısı ile tedavi görüp şifa ile taburcu olan 153 kişi + (2009 - 2007 yıllarına ait 2 kişi)
- SONUÇLAR
- **47 (%30,3) kişide KKKA IgG antikor pozitif bulundu**
- Hastalığı geçirdikten sonraki süre 7 yıldan kısa ise pozitiflik oranının yüksek olduğu belirlendi. Hastalığı geçirdikten sonraki süre 8 yıldan uzun ise pozitiflik oranının azaldığı görüldü.
- KKKA IgG'nin varlığının ortalama 7 yıl civarında kaldığı yönündedir



Long-Lasting Immunity Following Natural CCHFV Infection

Hanife Nur Karakoç Parlayan, Arash Aslanabadi, Derya Yapar, Quiyana Murphy, Gülcan Kaplan, Özlem Akdoğan, Aysel Çelikbaş, Ayse Koroglu, Firdevs Aksoy, Elif Karaaslan, Abdolrahim Abbasi, Maryam Karimi, Mahsa Hojabri, Gürdal Yılmaz, Stanca M. Ciupe, Scott D. Pegan, Éric Bergeron, George Lewis, Mohammad M. Sajadi, Nurcan Baykam

Amaç: CCHFV enfeksiyonu geçiren bireylerde gelişen antikor yanıtının süresini değerlendirmek



Antibody binding by
Luminex

- CCHFV Proteins: Nucleoprotein (NP), glycoproteins (Gc, Gn, and GP38)
- CCHFV strains: IbAr10200, Turkey-2004, Afg09, and Kosovo/Hoti

Antibody neutralization by
VLPs

- CCHFV strains: IbAr10200, Turkey-2004, and Kosovo/Hoti

We developed a
mathematical model of
antibody decay and
computed antibody half-lives

- Antibody half-lives given by
- $t_{1/2} = \frac{\log_{10}(2)}{k} + 3$ (Eq. 3).

- We detected binding antibodies whether neutralizing or non-neutralizing in all individuals
- Binding half-life of responses ranged from 19-304 years.
 - GP38 has half-life of 19-28 years, NP at 25-75 years, and Gc at 304 years
- These findings have significant implications for both vaccine design, as well as seroepidemiology studies



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 endeksle 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

< 0

KKKA olasılığı
Hastanede yatırılmalı

İLK TEŞHİS

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
	$r = 0.839, P < 0.001$	$r = -0.585, P < 0.001$	$r = 0.504, P < 0.001$	$r = -0.480, P < 0.001$	$r = -0.432, P < 0.001$	$r = -0.263, P < 0.001$	$r = -0.237, P = 0.001$	$r = 0.246, P < 0.001$	$r = 0.101, P = 0.099$



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),
Pinar 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



UNIVERSITY OF
MARYLAND



Isolation of broadly protective monoclonal antibodies for Crimean Congo Hemorrhagic Fever



GRANTS & FUNDING

NIH Central Resource for Grants and Funding Information

