

# KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

**PROF.DR. ZÜLAL ÖZKURT**

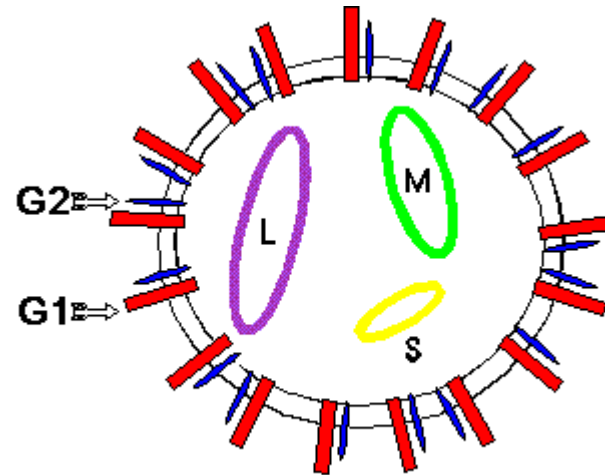
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve  
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

# Etken

- Bunyavirus ailesinden Nairovirus genusuna ait Kırım-Kongo kanamalı ateş virusu:
  - Zarflı
  - Tek sarmallı negatif RNA
  - İkozahedral
  - Pleomorfik

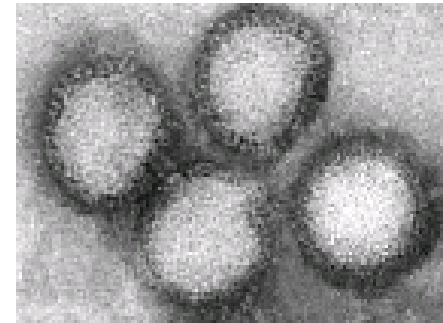
- 1944'de Kırım'da: **Kırım hemorajik ateşi**
- 1956'da Kongo'da izole edilmiş
- 1969 yılında aynı patojen olduğu farkedilmiş:

**Kırım-Kongo kanamalı ateşi**



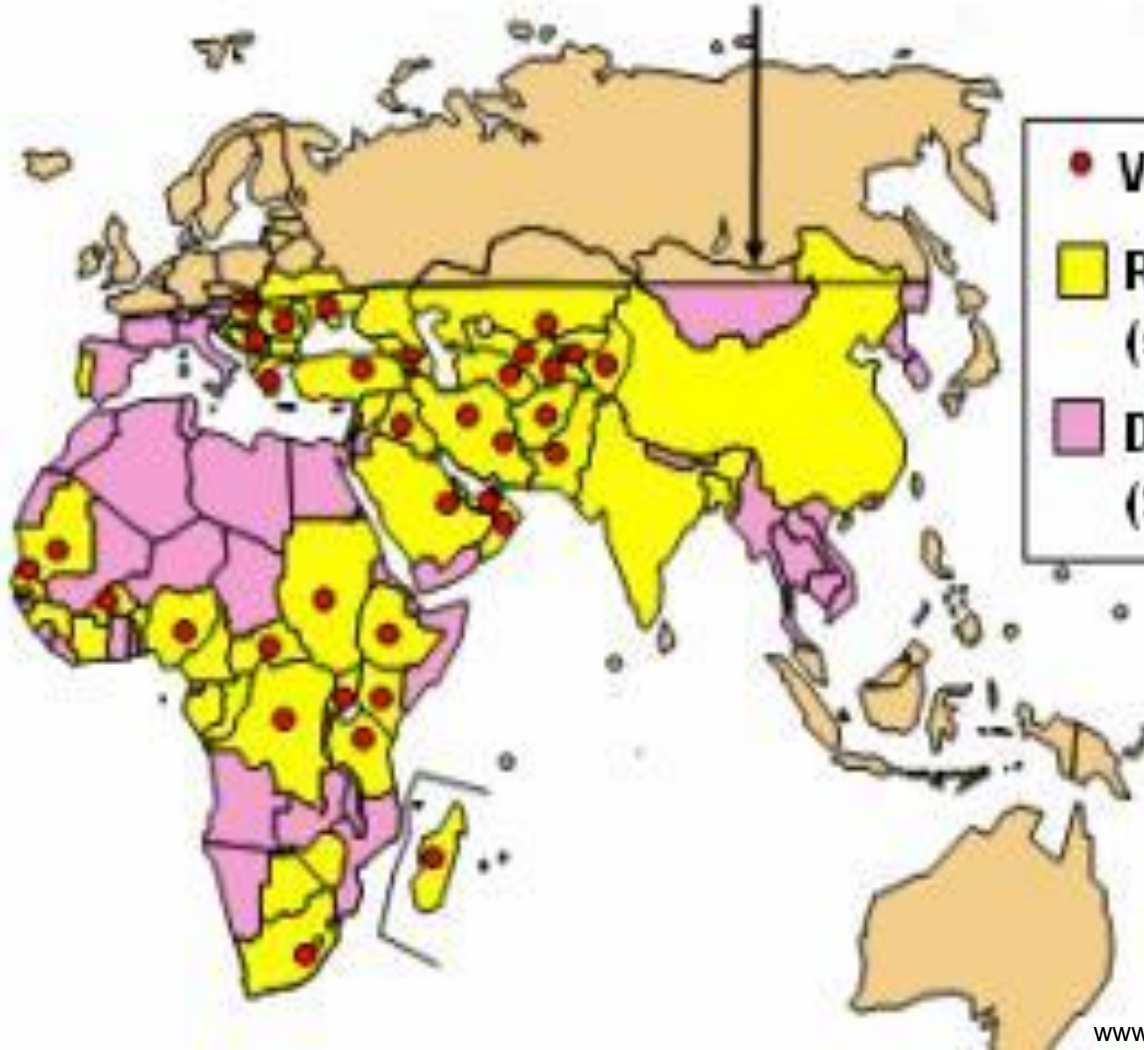
# Duyarlılık

- Dış ortam şartlarında uzun süre yaşayamaz
- Isı: 56 °C'de 30 dakikada inaktive olur
- Ultraviyole ile hızla inaktive olur
- Eter, kloroform, sodyum deoksikolata duyarlı
- Asitlere duyarlı
- Dezenfektanlara ve sodyum hipokloride duyarlı



# KKKA COĞRAFİK DAĞILIM

Hyaloma cinsi kenelerin coğrafik dağılımı için kuzey limit

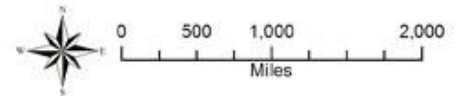


- Virus izolasyonu
- Riskli ülkeler  
(serolojik kanıt +vektör)
- Düşük riskli ülkeler  
(Sadece vektör var)



**CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER DISTRIBUTION MAP**

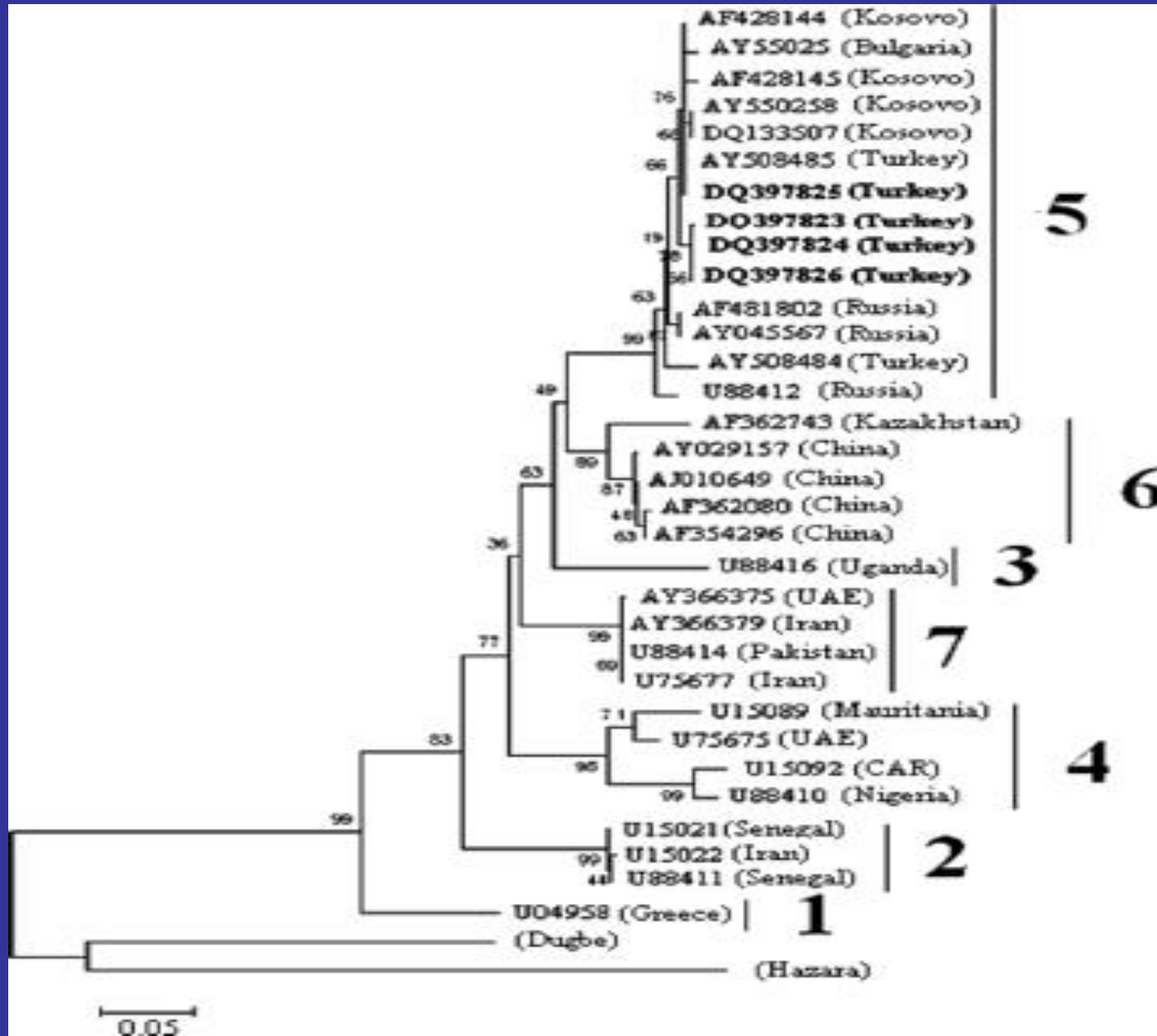
Areas endemic for CCHF



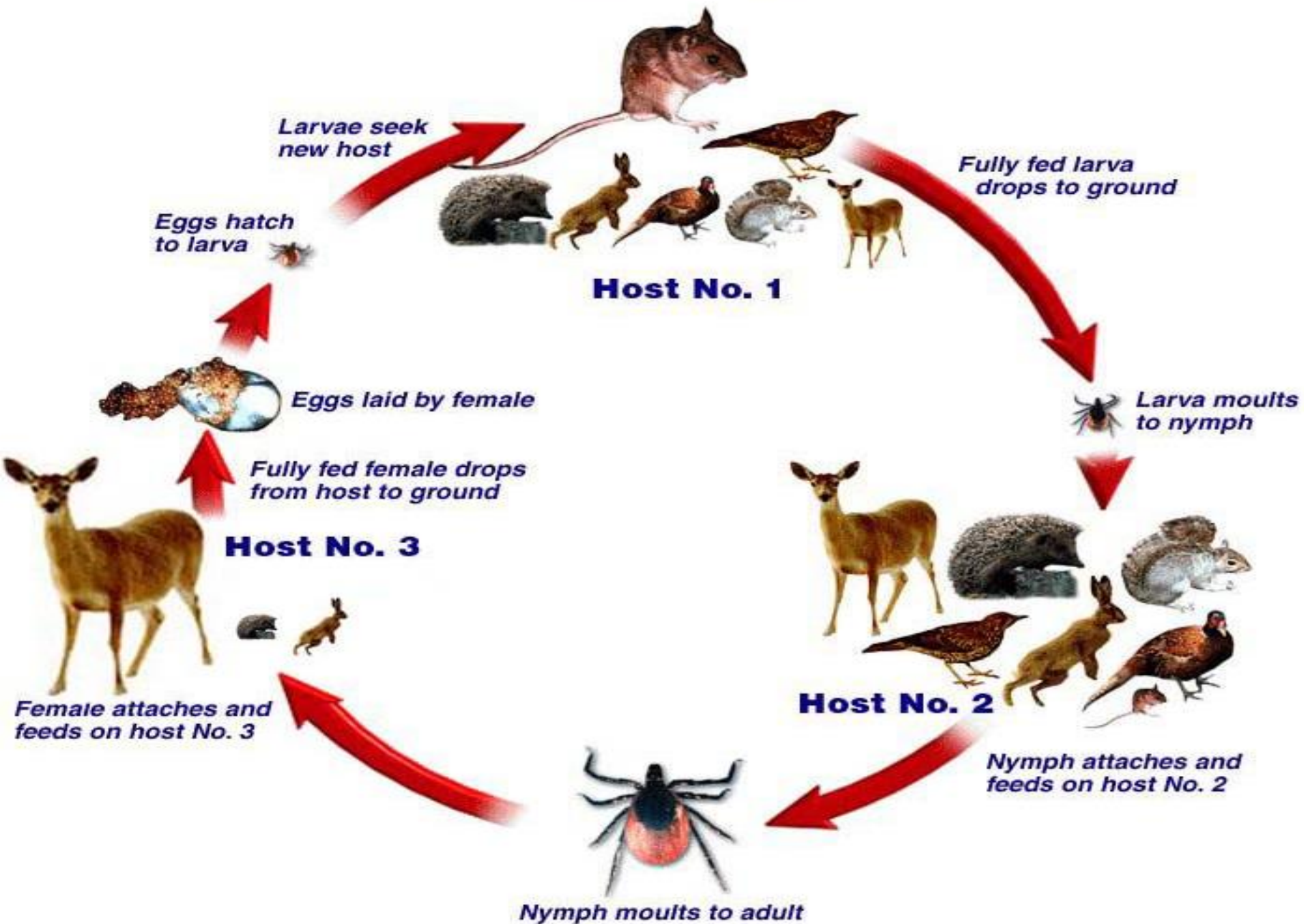




# KKKA Virus Filogenetik Ağacı



*Larva feeds on host No. 1*





# Environmental Health

Land use/fragmentation  
Climate change  
Expansion of ticks & hosts

## Animal Health

Wild Animals



Bait & transmissible vaccines  
Population control

Tick Vector



Predators  
Habitat modification (burning, rotation)



Domestic Animals



Anti-tick & anti CCHFV vaccines  
Acaricides  
Ethno-veterinary medicine  
Import/Export regulations



No crushing of ticks  
Animal quarantine  
Adequate PPE  
Education



Protective clothing  
Tick awareness  
Education



Awareness of CCHF prevalence; availability of adequate PPE and facilities  
Avoiding aerosolizing procedures; availability of ribavirin, antibodies, plasma

## Human Health

# Risk Grupları

- Açık arazi ve kırsal kesimde çalışan ve yaşayanlar
- Çiftçiler
- Hayvan bakıcıları
- Kampçılar
- Tarım ve orman işçileri
- Askeri birlikler
- Veterinerler ve teknisyenler
- Mezbaha çalışanları ve kasaplar
- Endemik bölgede görev yapan:
  - sağlık personeli
  - laboratuvar çalışanları



# Bulaşma

- **Kene**
  - Kene ısırması
  - Kene çıkarılırken parçalanması
- **Viremik hayvanlar**
  - Kan, vücut sıvıları
  - Diğer enfekte dokuları temas
- **Enfekte hastalardan**
  - Direkt temas
  - Enfekte doku ve kan teması ile

İnfeksiyöz doz 1-10 virus ??



- Anneden bebeęe bulaş
  - Annenin hastalığının ağırlığı bebeğin prognozu için çok önemli

Tanrıverdi E.Özkurt Z. 2018 Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Pregnancy: Two Cases from Turkey and a Review of the Literature

- Anne sütünle bulaşmıyor
- Cinsel yolla geçiş var

Özkurt Z. EKMUD Poster

# HASTANE İÇİ BULAŞ

- Hastadan hastaya bulaş

*Gürbüz Y, et al. Int J Infect Dis. 2008*

- Hasta yakınlarına (eşi, refakatçisi vb) horizontal bulaş

*Saijo M, et al. Jpn J Infect Dis. 2004*

- Hastalardan sağlık personeline bulaş

*<http://www.ekmud.org/dosya/zoo08/slayt/zoo2-scom.pdf>*

- Hastaların idrar ve tükürükleri bulaş açısından riskli

*Bodur H. Int J Infect Dis. 2009*



# Ülkemizde sağlık personeline bulaş

## Bugüne kadar

- 7 doktor
- 5 hemşire
- 5 sağlık memuru
- 1 ATT

5 ölüm  
(3 hemşire  
1 doktor  
1 laborant)

## Hastanemizde

- 1 doktor
- 2 hemşire
- 1 sekreter
- 1 laborant

4 şifa 1 ölüm (biyokimya lab  
çalışanı)

**Hürriyet**

Gündem

### Kene ısırmadı ama hemşire KKKA'dan öldü

Mutlu YUCA/DHA

**Bolu Köroğlu Devlet Hastanesi ortopedi servisinde görevli hemşire 27 yaşındaki Arzu Öğren, bir hafta önce rahatsızlanınca, görev yap-tığı hastanedeki tedavinin ardından Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı şüphesiyle Ankara Numune Hastanesi'ne sevk edildi.**

Burada tedavi altına alınan Arzu Öğren, dün sabah yaşamını yitirdi. Bir dönem hastanenin intaniye servisinde de çalıştığı belirtilen Arzu Öğren'i kene ısırmadığı, buna rağmen KKKA hastalığının nasıl bulaştığının araştırıldığı bildirildi. Köroğlu Devlet Hastanesi Başhekimisi Dr. Hüseyin İka, Hemşire Öğren'e bulaşan hastalığın kaynağını araştırdıklarını söyledi. Arzu hemşire memleketi Kocaeli'nin Kandıra İlçesi'nde toprağa verildi.

Arşivime Ekle Haberi Pa



# Hastane içi bulaşma yolları

- **Direkt temas**

- **Temas** (kan, doku ve vücut sıvıları ile bütünlüğü bozulmuş deri veya mukoza teması)

- **Kan**

- **Vücut sıvısı**

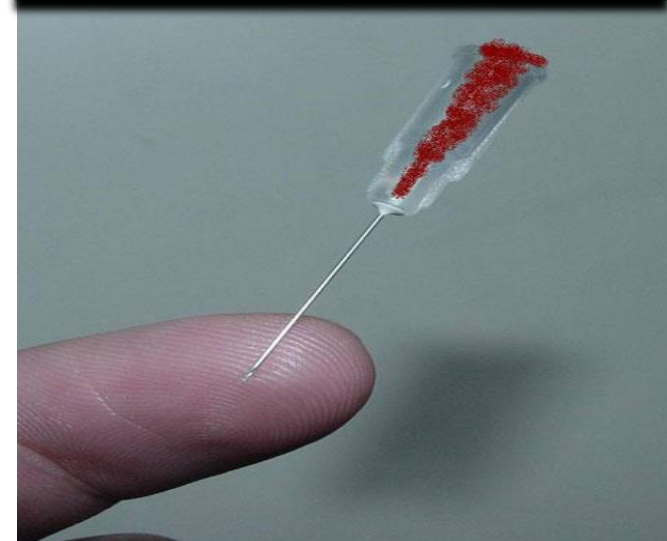
- İdrar

- Tükrük

- **Delici-kesici aletle yaralanma**

- İğne batması

- Bisturi ile yaralanma vb...



# Hava Yolu- Damlacık yolu?

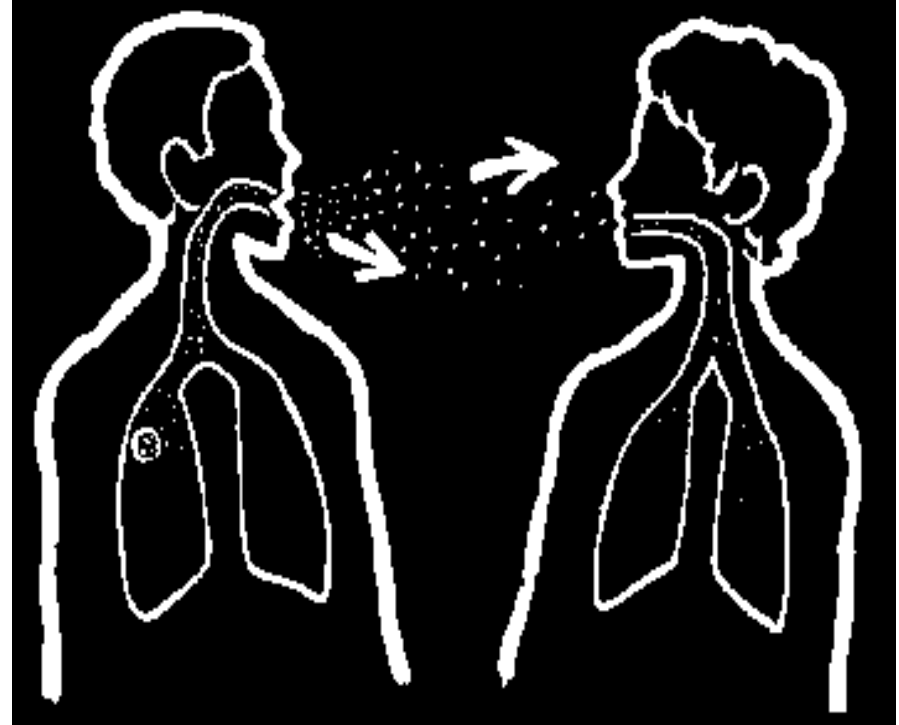
## – Damlacık yolu

Bulaş yolu değildir

Ancak:

**Maske takmanın şart olduğu durumlar:**

- Aerosol oluşturan işlemler
  - Öksürük
  - Aspirasyon
  - Bronkoskopi
  - **Resüsitasyon**



# İndirekt bulaşma

## – Aletler

- Steteskop
- Termometre
- Tansiyon aleti
- Cerrahi aletler vb....



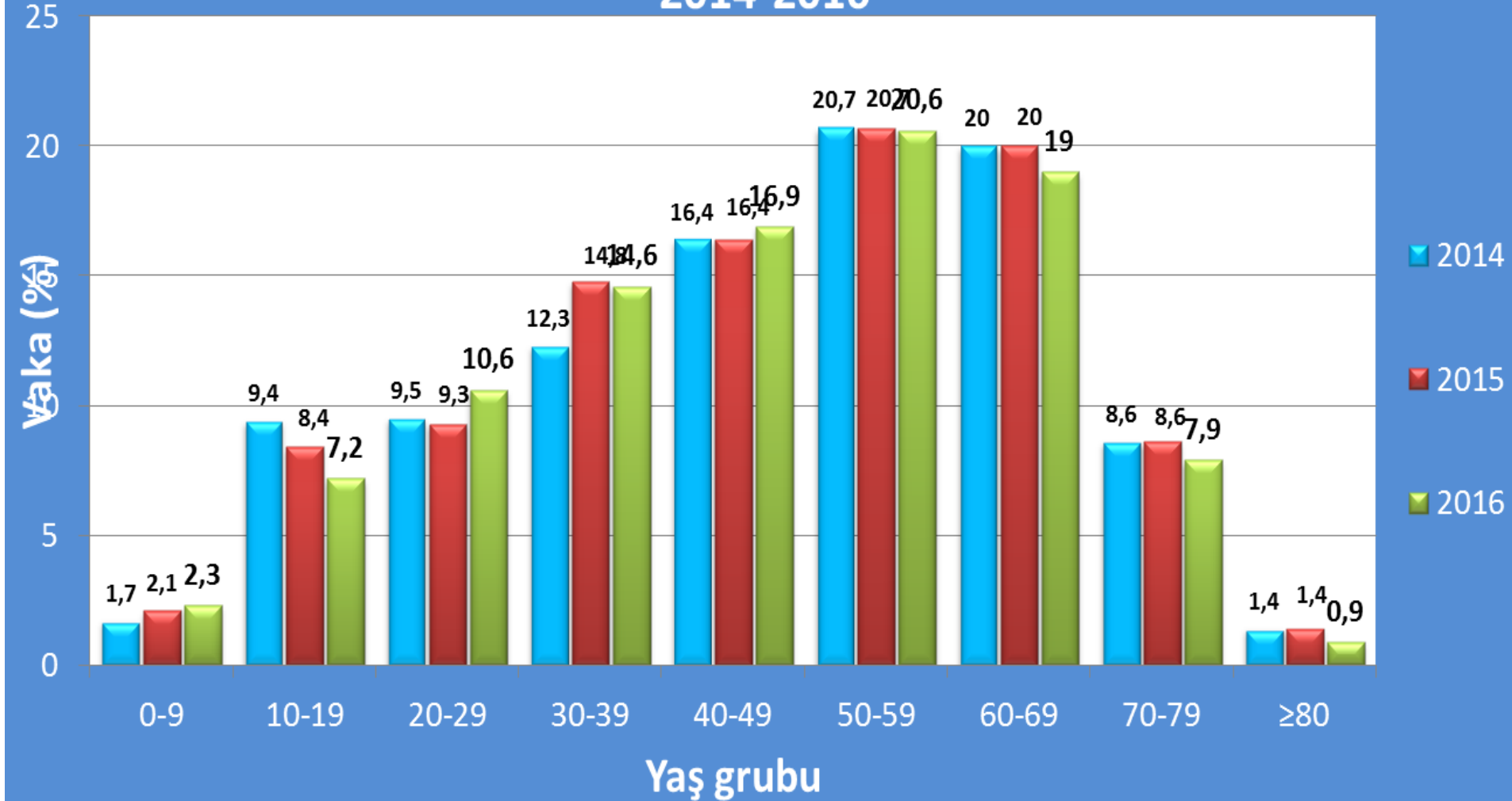
## – Yüzeyler

- El temasının sık olduğu yüzeyler
  - Kapı kolları
  - Yataklar
  - Sedyeler
  - Koltuklar



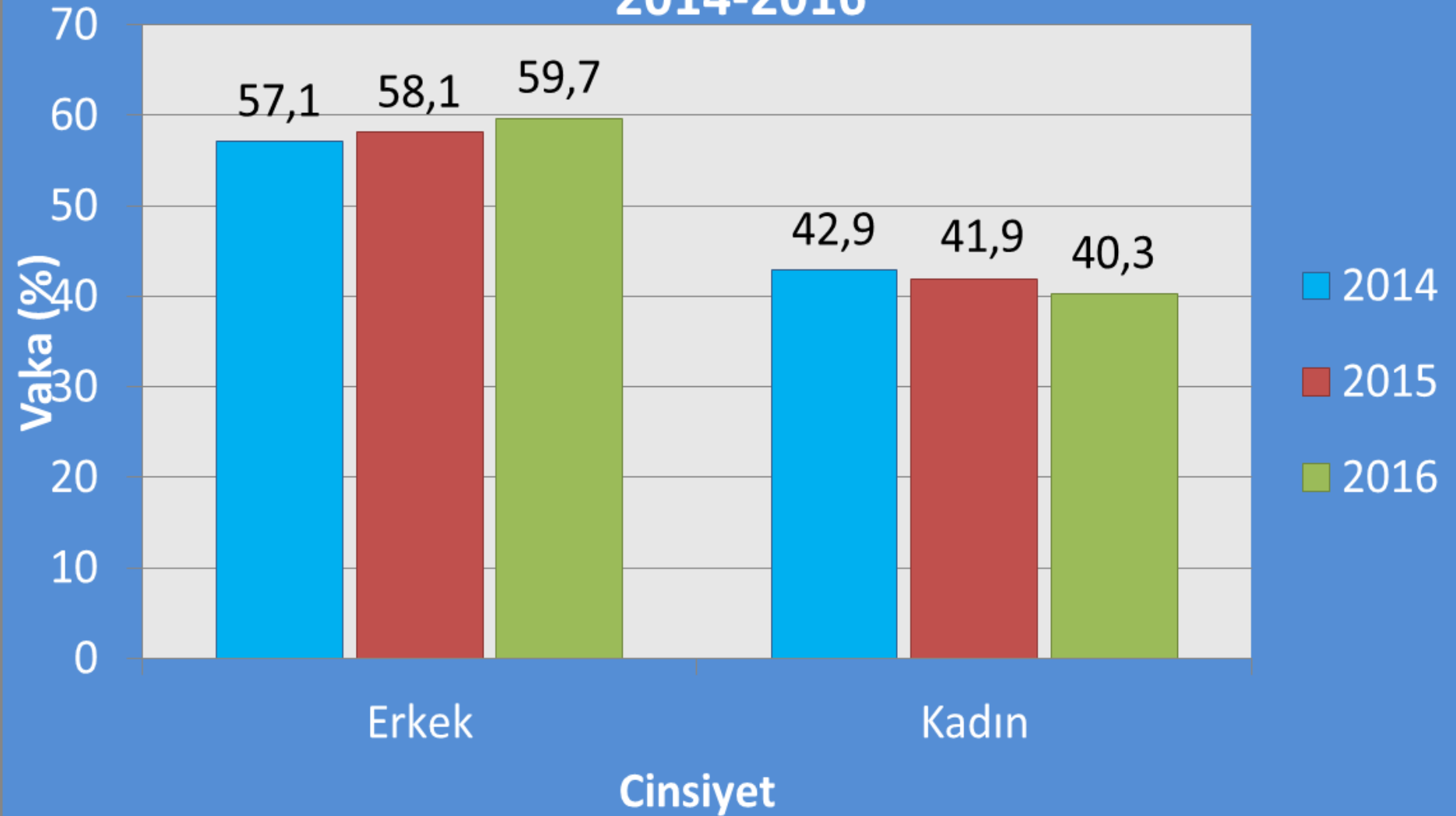
Bu bir tekerlekli sandalye değildir.

## KKKA Vakalarının Yaş Gruplarına Göre Yüzde Dağılımı, 2014-2016

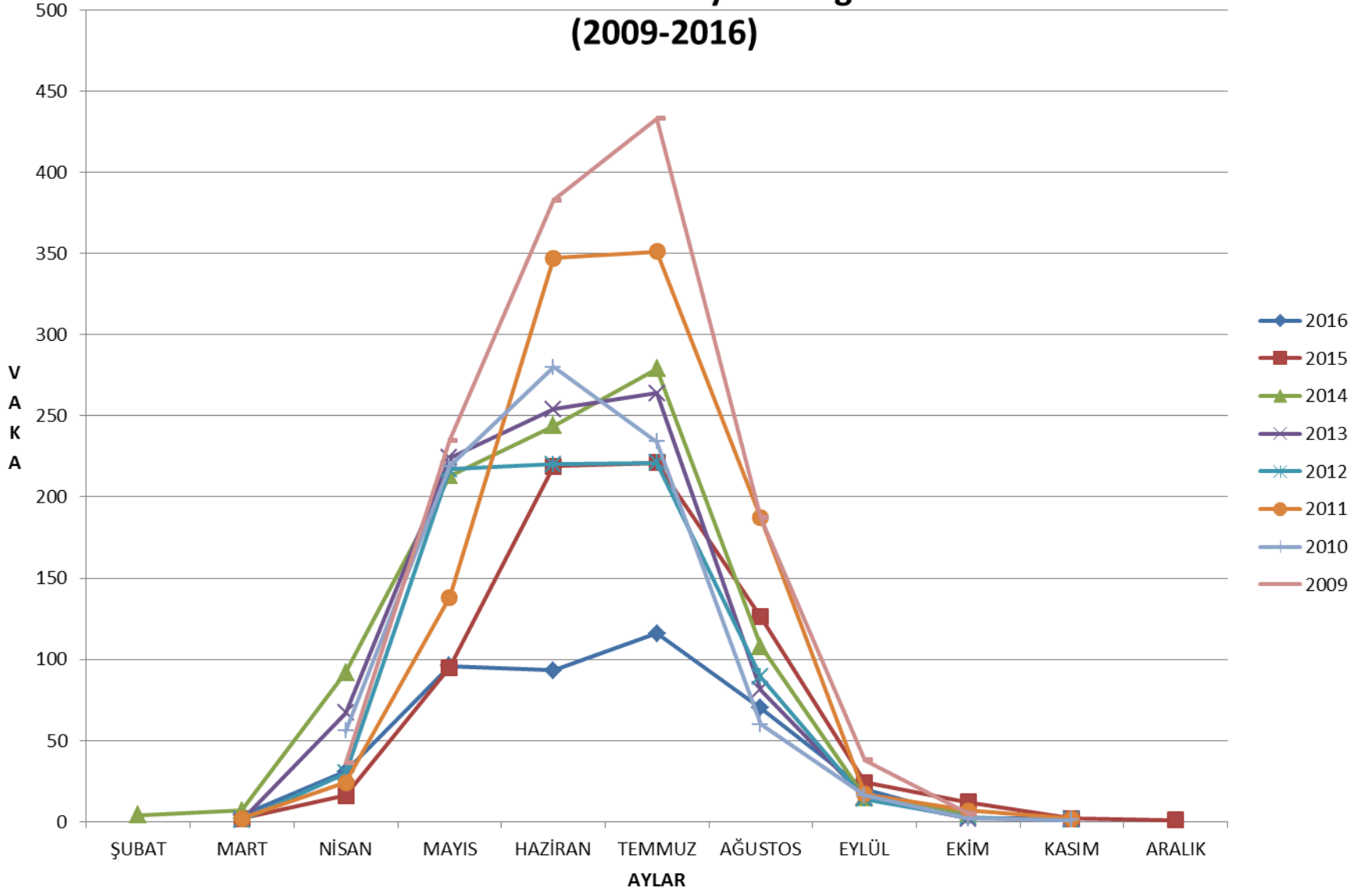




## KKKA Vakalarının Cinsiyete Göre Yüzde Dağılımı, 2014-2016



## KKKA Vakalarının Aylara Dağılımı (2009-2016)



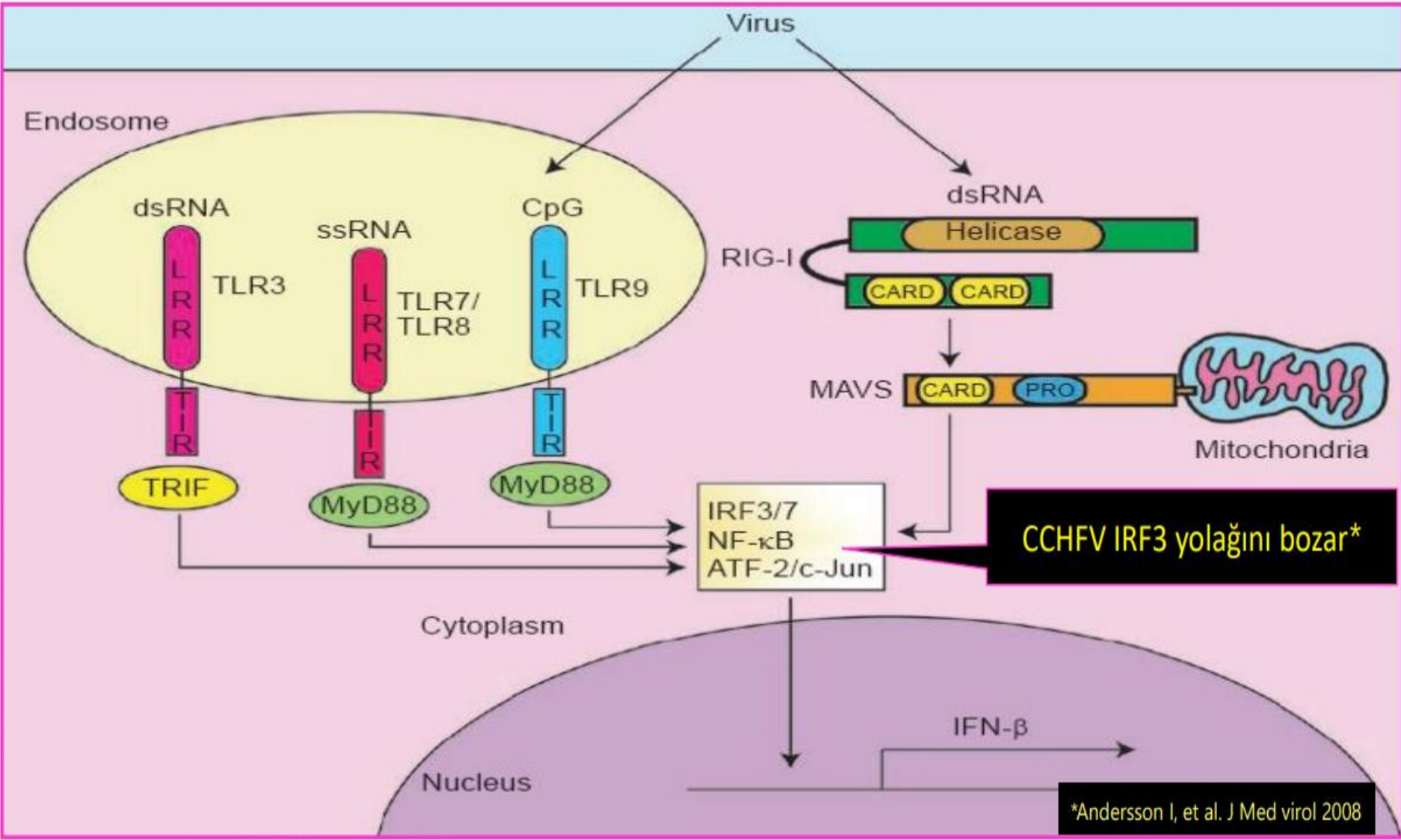
# Patogenez ve Patoloji

- Histopatolojik değişiklikler diğer viral kanamalı ateşlerdekine benzer
- Viral kanamalı ateş (VKA) virusları antiviral cevabı başlatan hücrelere saldırarak konak immün cevabını zayıflatma yeteneğine sahiptir
- Bu zarar belirgin viral çoęalma ile beraber vasküler sistemde ve lenfoid organlarda bozulma ile karakterizedir

Burt FJ et al. Arch Patol Lab Med 1997

Chen JP, Cosgriff TM. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000

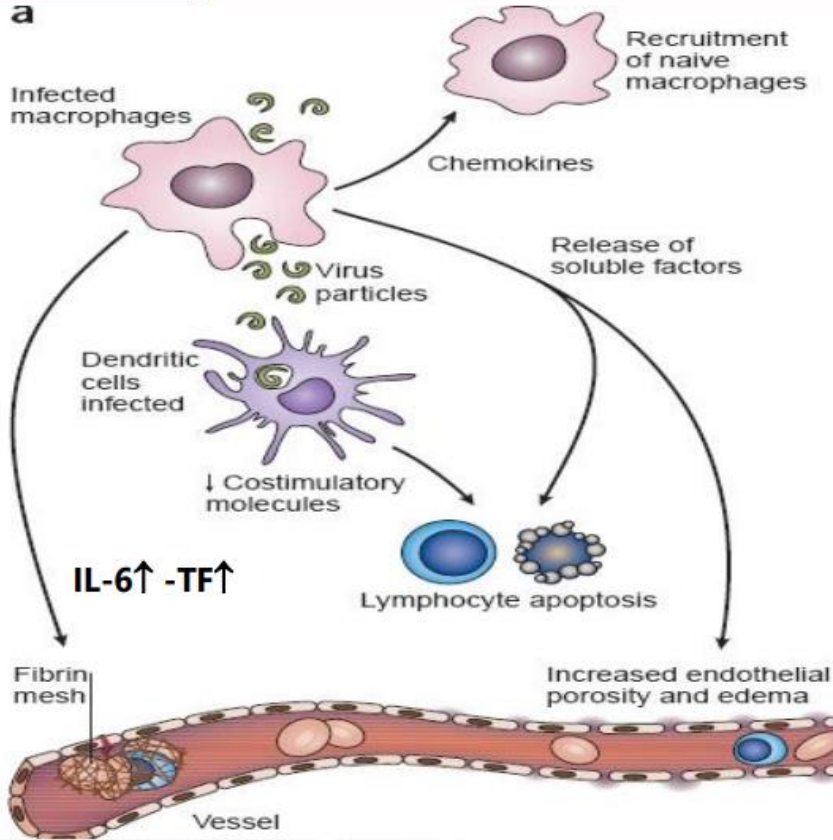
- Dendritik hücreler, endotel, monositler, makrofajlar, hepatositler, adrenal hücreleri virüs ana hedefi !
- İnflamatuvar mediyatörler
  - IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, NO.....
- Koagülasyon fonksiyon defektleri, fibrinoliz
  - Peteşi, ekimoz, kanamalar
  - Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP)







# Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Patogenezi



- Endotel hasarı:
- Platelet agregasyonu, degranülasyonu, sayısı ve fonksiyonlarında ↓
- Ekstrinsik koagülasyon yolak aktivasyonu
- Fibrinojen ↓, FYÜ ↑, D-dimer, TPA, PAI-1, Protein C seviyelerinde değişimler
- IL-6
- Kompleman sistemi

# Patogenez ve Patoloji

## • ANA HEDEF:

- Endotel hücreleri
- Hepatositler
- Mononükleer fagositler

## IMMÜN SİSTEM

- Lenfoid hücrelerin tükenmesi ve mononükleer fagositlerin enfeksiyonu:
  - İmmün inaktivasyon
  - Virusun immün sistemden kaçışı
  - Virusun sistemik yayılımı

## ENDOTEL

- Endotelin enfeksiyonu patogenezde önemli rol oynar
- Endotelde viral antijenler saptanmıştır
- Endotelial aktivasyon ve disfonksiyon:
  1. Viral faktörler  
ve/veya
  2. Virus nedeniyle konaktan salınan mediatörler (sitokinler)
- Endotel hasarı hemostaz sorununa yol açar. Nedenler:
  - trombosit agregasyonu ve degranülasyonu
  - İntrensek koagülasyon kaskadının aktive olması

# Patogenez ve Patoloji

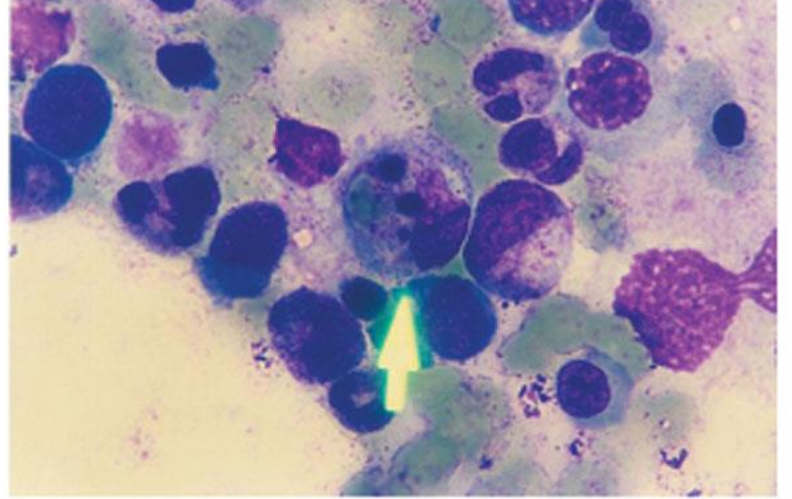
## KARACİĞER

- Nekroz
  - Fokal
  - Lobul boyunca yaygın
  - Nekrotik alanlarda:
    - Kanamalar ve hücre kaybı
    - **Eozinofilik değişiklikler “Councilman cisimciği”**
  - Nekrotik alanlarda inflamatuvar hücreler azdır veya yoktur
  - İnfekte ve hasarlı hepatositlerde anlamlı inflamatuvar cevabın olmaması hücrel hasarın virusun direkt **sitopatik etkisi** ile olduğunu gösterir
  - Ciddi hepatik nekroz düşük veya etkisiz immün cevapla birlikte ve fatal gidişin göstergesidir
- Yağlanma
- Kupffer hücre hiperplazisi

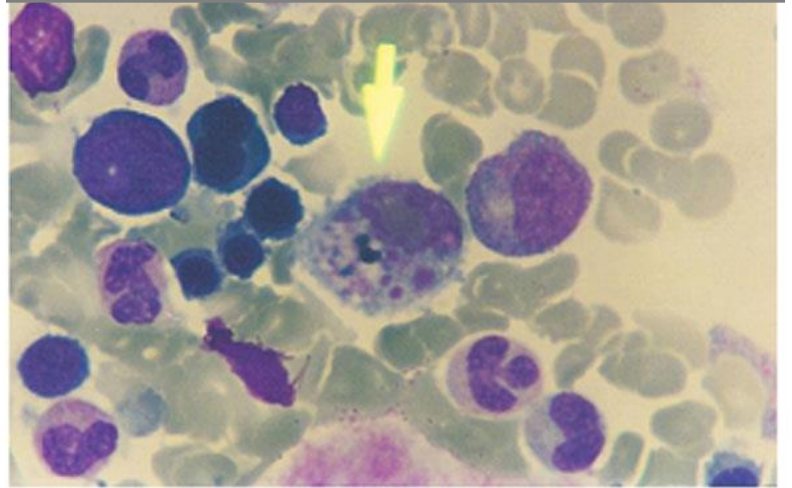
## HEMOPOETİK SİSTEM

- Kemik iliğinde hipoplazi
- Hemofagositoz (50%)
- Lökopeni
- Trombositopeni
  - Azalmış üretim (Kİ'de megakaryosit azalması)
  - DİK nedeniyle artmış tüketim

Eritrosit fagositozu



Trombosit fagositozu



# Patogenez ve Patoloji

## **AKCİĞER**

- Yaygın alveolar hasar
- İntra-alveolar kanama
- Hyalen membran oluşumu
- Mononükleer interstisyel pnömoni

## **DALAK**

- Lenfoid tüketim
- Fokal nekroz
- Periarteriyel kılıflarda lenfosit birikimi

## **MYOKARD**

- Konjesyon
- Hafif interstisyel ödem

# Klinik Özellikler

- İnkübasyon süresi:
  - Kene ısırığını izleyen infeksiyonda:
    - 1-3 gün  
(en fazla 9 gün)
  - Enfekte kan yada doku ile temas sonrasında:
    - 5-8 gün  
(en fazla 13 gün)





# Prehemorajik dönem (İlk 5 gün)

- Halsizlik, yorgunluk 94-100
- Kas ve eklem ağrıları 62-100
- Ateş 75-91
- Bulantı-kusma 73-90
- Baş ağrısı 76-85

- İshal 30-38
- Öksürük 29-30
- Karın ağrısı 28
- Konfüzyon 8-14
- Duygu değişimi

# Hemorajik Dönem

	%
Kanama	46-48
Burun kanaması	17-52
Hematemez	7-34
Subkutan	30
Melana	1-14
Vajinal	11
Hemoptizi	9
Hematüri	8-10

	%
• Diğer bölgelerden	
Gingiva	8
Karın içine	2
Kulak	1
Beyin	2
Subaraknoid	1
• Çoğul kanama	3-25

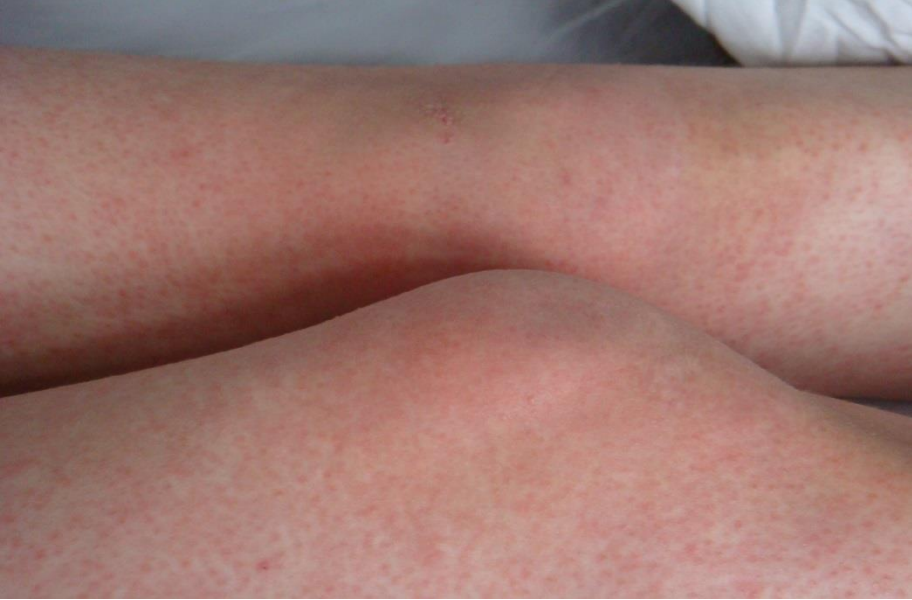
# Bulgular

	%
• Ateş 85	43-
• Fasiyal hiperemi	50
• Kanama	29-48
• Hepatomegali	30-43
• Lenfadenopati	13-40
• Cilt döküntüsü	32-39
• Makülopapüler döküntü	29-57
• Peteşi ve ekimoz	30-46

	%
• Akciğer tutulumu	4-28
• Splenomegali	14-23
• Periton irritasyonu	12-21
• Konjuktivit	11-50
• Kardiyak tutulum	1-11
• Ense sertliği	11
• Sarılık	1-12













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

Mehmet Bakir<sup>1</sup>, Aynur Engin<sup>1</sup>, Mustafa Gokhan Gozel<sup>1</sup>, Nazif Elaldi<sup>1</sup>, Saadettin Kilickap<sup>2</sup> & Ziyinet Cinar<sup>3</sup>

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

## ABSTRACT

*Background & objectives:* We have established a severity grading score (SGS) system for predicting the fatality in Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) for the first time.

*Methods:* This SGS has been set up by using several variables which were assumed to be associated with mortality according to the literature and also were considered to have clinical importance.

*Results:* In all, 237 patients who had symptoms of CCHF for  $\leq 5$  days were included. The patients were grouped into three categories according to the mortality risk by using SGS as follows : low or no risk, intermediate and high risk groups. A SGS  $\leq 5$  showed no association with mortality (there were 158 cases in this group and all survived). This group constituted 66.7% of all the patients with CCHF. A SGS 6–10 showed moderate risk of mortality (10%) and seven out of 70 patients in this group died. SGS  $\geq 11$  means high risk for mortality (67%) and six out of 9 patients in this group died ( $p = 0.001$ ). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value for  $\geq 11$  points of SGS were 67, 100, 98, 100, and 98%, respectively.

*Conclusions:* This scoring system may help the clinicians to decide which patient to refer to a tertiary step hospital which may also decrease the cost and improve the functionality of healthcare staff.

**Key words** Crimean-Congo hemorrhagic fever; mortality; severity grading score

Table 2. The variables of severity grading score system

Items	Classification	SGS points
Aspartate amino-transaminase	<5 × ULNV	0
	≥5 × ULNV	1
Alanine amino-transaminase	<ULNV	0
	≥ULNV	1
Lactate dehydrogenase	< 3 × ULNV	0
	≥3 × ULNV	1
White blood cell	< 10,000 cells/μl	0
	≥10,000 cells/μl	1
Hepatomegaly	No	0
	Yes	1
Organ failure	No	0
	Yes	1
Bleeding	No	0
	Yes	1
Age (yr)	< 60	0
	≥ 60	1
DIC score		
Platelet	≥100,000 cells/μl	0
	≥50,000, <100,000 cells/μl	1
	<50,000 cells/μl	2
Prolongation of PT	< 3 sec	0
	≥3, and <6 sec	1
	≥6 sec	2
Fibrinogen	≥100 mg/dl	0
	< 100 mg/dl	1
D-dimer	Normal	0
	> ULNV and < 10 × ULNV	2
	≥10 × ULNV	3

ULNV—Upper limit normal value; DIC—Disseminated intravascular coagulation; PT—Prothrombin time.



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

Mehmet Bakir<sup>a</sup>, Caner Öksüz<sup>a</sup>, Faruk Karakeçili<sup>b</sup>, Nurcan Baykam<sup>c</sup>, Şener Barut<sup>d</sup>, Seyit Ali Büyüktuna<sup>a</sup>, Zülal Özkurt<sup>e</sup>, Murteza Öz<sup>a</sup>, Orçun Barkay<sup>b</sup>, Özlem Akdoğan<sup>c</sup>, Nazif Elaldi<sup>a</sup>, Murşit Hasbek<sup>f</sup> and Aynur Engin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey;

<sup>b</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzincan Binali Yıldırım University, Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Erzincan, Turkey; <sup>c</sup>Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çorum Hitit University, Çorum, Turkey; <sup>d</sup>Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey; <sup>e</sup>Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ataturk University, Erzurum, Turkey; <sup>f</sup>Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

### ABSTRACT

We aimed to decide which scoring system is the best for the evaluation of the course of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) by comparing scoring systems such as qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) and SGS (Severity Grading System) in centers where patients with CCHF were monitored. The study was conducted with patients diagnosed with CCHF in five different centers where the disease was encountered most commonly. Patients having proven PCR and/or IgM positivity for CCHF were included in the study. The scores of the scoring systems on admission, at the 72<sup>nd</sup> hour and at the 120<sup>th</sup> hour were calculated and evaluated. The data of 388 patients were obtained from five centers and evaluated. SGS, SOFA and APACHE II were the best scoring systems in predicting mortality on admission. All scoring systems were significant in predicting mortality at the 72<sup>nd</sup> and 120<sup>th</sup> hours. On admission, there was a correlation between the qSOFA, SOFA and APACHE II scores and the SGS scores in the group of survivors. All scoring systems had a positive correlation in the same direction. The correlation coefficients were strong for qSOFA and SOFA, but poor for APACHE II. A one-unit rise in SGS increased the probability of death by 12.818 times. qSOFA did not provide significant results in predicting mortality on admission. SGS, SOFA and APACHE II performed best at admission and at the 72<sup>nd</sup> and 120<sup>th</sup> hours.

### KEYWORDS

APACHE II; Crimean-Congo hemorrhagic fever; qSOFA; SGS; SOFA

**Table 2.** Comparison of patients' qSOFA, SOFA, APACHE II and SGS scores on admission, at the 72nd hour and at the 120th hour to predict mortality.

Variables	Mortality		p
	Non-survivors (n = 16)	Survivors (n = 372)	
qSOFA on admission			
<2	12 (75.0)	339 (91.1)	0.065
≥2	4 (25.0)	33 (8.9)	
qSOFA at 72 h			
<2	3 (23.1)	323 (88.0)	<0.001
≥2	10 (76.9)	44 (12.0)	
qSOFA at 120 h			
<2	1 (14.3)	287 (89.4)	<0.001
≥2	6 (85.7)	34 (10.6)	
SOFA on admission			
<2	1 (6.3)	172 (46.2)	0.002
≥2	15 (93.8)	200 (53.8)	
SOFA at 72 h			
<2	0 (0.0)	113 (30.8)	0.002
≥2	13 (100.0)	254 (69.2)	
SOFA at 120 h			
<2	0 (0.0)	113 (30.8)	0.021
≥2	7 (100.0)	217 (67.8)	
SGS on admission			
Mild	2 (12.5)	297 (80.1)	<0.001
Moderate	8 (50.0)	70 (18.9)	
Severe	6 (37.5)	4 (1.1)	
SGS at 72 h			
Mild	0 (0.0)	276 (75.2)	<0.001
Moderate	6 (46.2)	89 (24.3)	
Severe	7 (53.8)	2 (0.5)	
SGS at the 120 h			
Mild	0 (0.0)	230 (71.9)	<0.001
Moderate	4 (57.1)	87 (27.2)	
Severe	3 (42.9)	3 (0.9)	
APACHE II on admission	7.81	4.30	0.006
APACHE II at 72 h	10.53	4.29	<0.001

**Table 3.** Logistic regression analysis results of the qSOFA, SOFA, APACHE II and SGS scoring systems on admission, at the 72<sup>nd</sup> hour and at the 120<sup>th</sup> hour in predicting mortality.

<b>On admission</b>							
	$\beta$	$\hat{SE}(\hat{\beta})$	Wald	P	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
qSOFA	-.226	.780	.084	.772	.798	.173	3.680
APACHE II	-.003	.054	.003	.953	.997	.896	1.109
SGS	<b>-2.487</b>	.572	18.877	<b>.000*</b>	.083	.027	.255
SOFA	-.703	1.156	.369	.543	.495	.051	4.775
<b>At the 72<sup>nd</sup> hour</b>							
qSOFA	<b>-2.213</b>	.846	6.851	<b>.009</b>	.109	.021	.573
APACHE II	.073	.067	1.197	.274	1.076	.944	1.226
SGS	<b>-3.904</b>	1.136	11.807	<b>.001</b>	.020	.002	.187
SOFA	-14.427	3631.741	.000	.997	.000	.000	.
<b>At the 120<sup>th</sup> hour</b>							
qSOFA	<b>-2.580</b>	1.220	4.475	<b>.034</b>	.076	.007	.827
APACHE II	-.106	.088	1.464	.226	.899	.757	1.068
SGS	-2.049	1.099	3.475	.062	.129	.015	1.111
SOFA	-15.110	3731.428	.000	.997	.000	.000	.

# Yoğun Bakım Gerektiren Durumlar

- Santral sinir sistemi tutulumu
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Solunum yetmezliği
- Çoklu organ yetmezliği
- DIC
- Şok ve koma



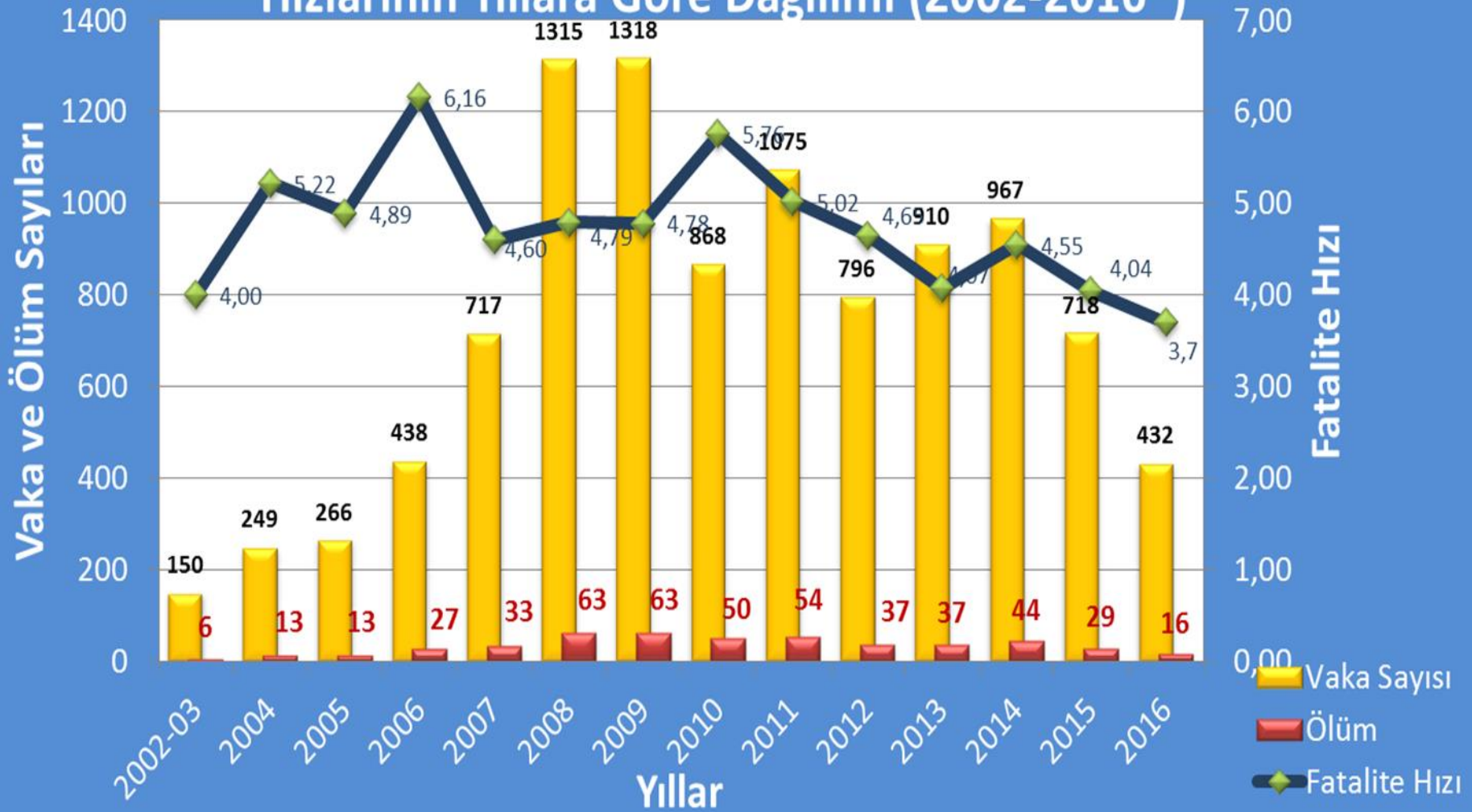
# İyileşme Dönemi

- İyileşme dönemi (Konvalesan period) 2-3 hafta sürer
  - Uzamış genel güçsüzlük
  - Zayıf nabız
  - Saç dökülmesi
  - Terleme
  - Polinörit
  - Baş ağrısı
  - Baş dönmesi
  - Bulantı
  - İştah kaybı
  - Solunum güçlüğü
  - Görme bozukluğu
  - Hafıza kaybı

# Klinik Seyir

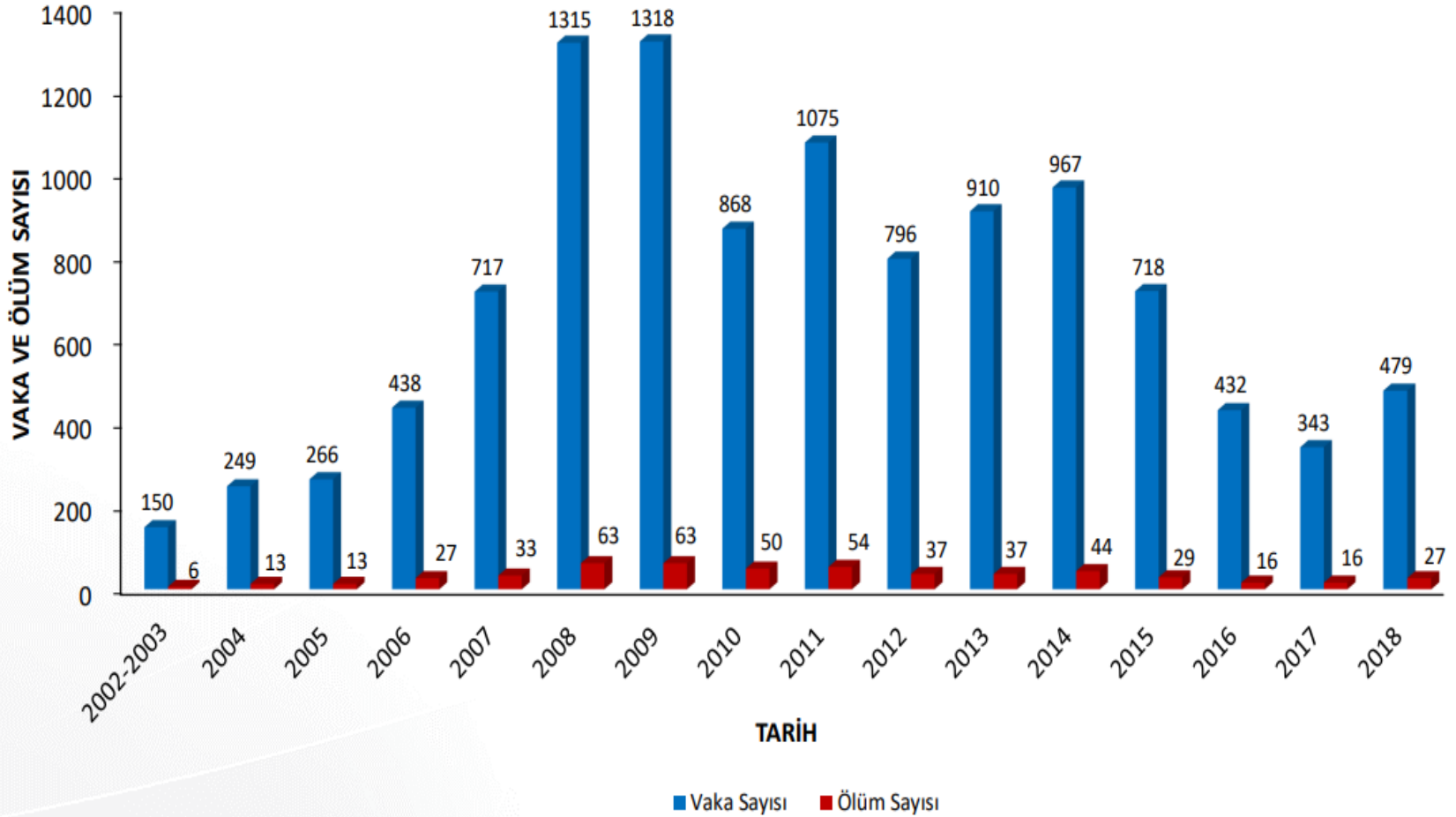
- Hafif ve orta şiddetteki olgular 10 gün içinde düzelir
- İyileşenlerde sekel görülmez
- Ölüm oranı
  - Türkiye genelinde < %5
  - Kliniğimizde %2.02

# Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vaka, Ölüm Sayıları ve Fatalite Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı (2002-2016\*)





# Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vaka ve Ölüm Sayıları, Türkiye, 2002-2018



# Kötü Prognoz Göstergeleri

- Beyin kanaması
- Yoğun karaciğer nekrozu
- Şiddetli anemi
- Ağır dehidratasyon
- Şokla birlikte uzamış ishal
- Myokard infarktüsü
- Akciğer ödemi
- Plevral effüzyon

- Çoklu organ yetmezliği
  - Beyin
  - Karaciğer
  - Böbrek
  - Kalp
  - Akciğer

# Kötü Prognoz Göstergeleri

- Şuur bozukluğu
- Splenomegali

Bakır M et al. J Med Microbiol, 2005

- Konfüzyon
- Ense sertliği
- Birden fazla bölgeden kanama
- Uzun süren ateş

Ozkurt Z et al. J Infect 2006

- Somnolans
- Hematemez
- Melana

Ergonul O et al. Clin Microbiol Infect, 2006

- Yüksek ateş
- DİK
- Böbrek yetmezliği

Jamil B et al, Trans Roy Soc Trop Med Hygiene 2005



# Tanı

## Rutin Laboratuvar Testleri

### Yüksek

%

- LDH 100 98-
- AST 91-100
- ALT 73-100
- CK 24-90
- BUN 22
- Kreatinin 19
  
- PT uzun 21
- aPTT düşük 24-66
- INR yüksek 16

%

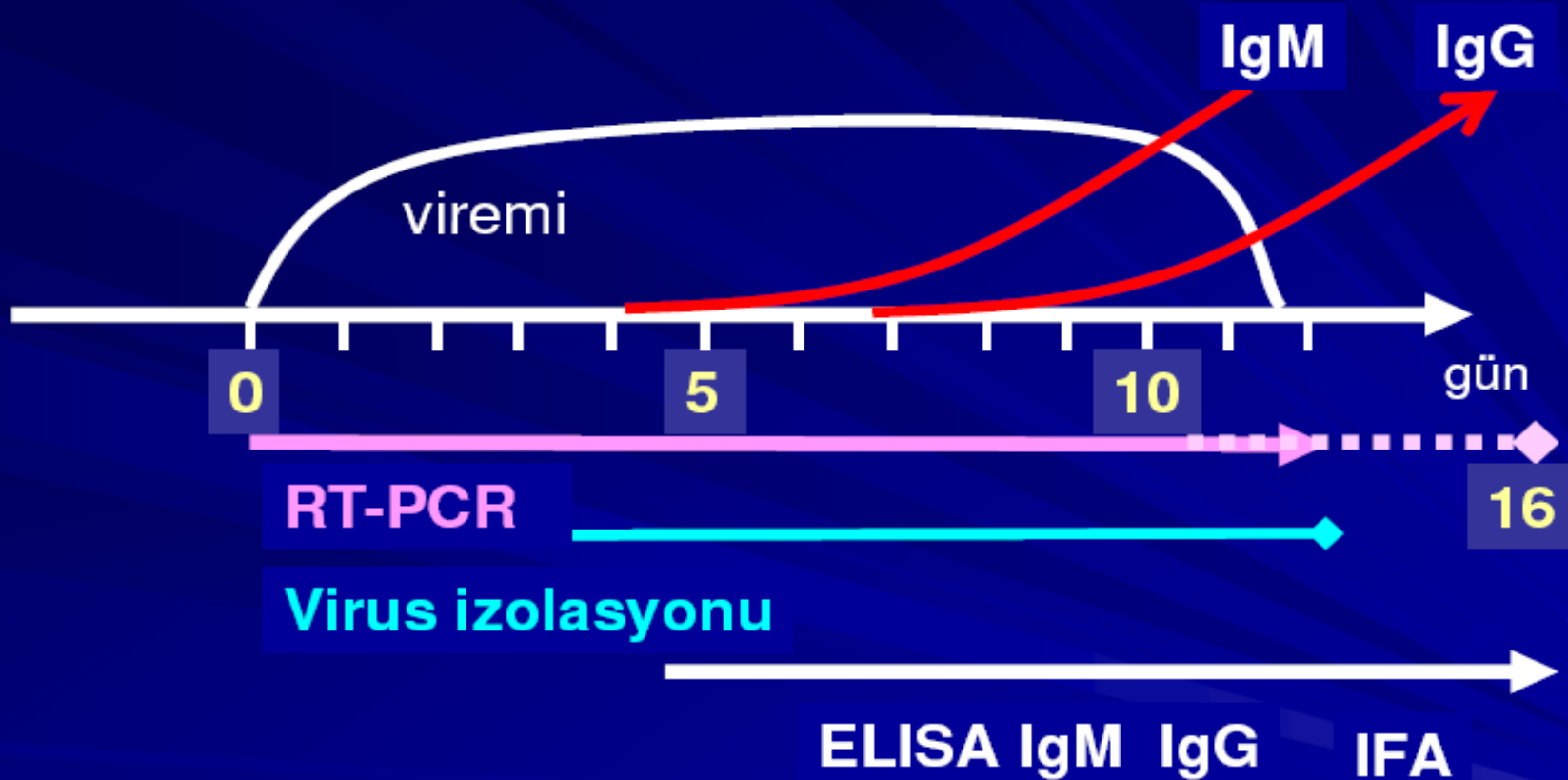
- Trombositopeni 98-100
- Lökopeni 75-90
- Anemi 11-53
- Proteinuri 42
- Hematuri 32

Elaldi N. KLİMİK KKKA Eğitim Toplantısı 2004, Ankara  
Ozkurt Z et al. J Infect 2006  
Bakır M et al. J Med Microbiol,

2005

Ergonul O et al. Clin Microbiol Infect, 2006  
Alavi-Naini R et al. J Infect, 2006

# Mikrobiyolojik Tanı



# Ayırıcı Tanı

- Viral hemorajik ateş sendromları
- Akut gastroenterit
- İnfluenza
- Viral ve toksik hepatitler
- Tifo
- Falsiparum sıtması
- Leptospirozis
- Meningokoksemi
- Riketsiyal hastalıklar
- Tripanozomiyazis
- Septisemik veba
- Kızamık
- Kızamıkçık
- Hemorajik çiçek

- **Kene ile bulaşan enfeksiyonlar**

- Erlichiosis
- Coxiellozis
- Kayalık dağlar benekli ateşi
- Riketsiya enfeksiyonları
- Lyme
- Tularemi
- Uzak Doğu ve Orta Avrupa kene-ısırtığı ensefalitleri
- Kyanur orman hastalığı
- Kolorado kene ateşi
- Babesiosis

- Akut lösemi
- Hemolitik üremik sendrom
- ITP
- TTP
- **Sepsis**
- **HELP Sendromu**
- DIK
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Zehirlenmeler

# Antikor Gelişiminin Klinik Gidişe Etkisi

	<b>Ölenler n (%)</b>	<b>Sağ kalanlar n (%)</b>	<b>Kaynak</b>
<b>IgM pozitifliği</b>	1/4 <b>(25)</b>  4/10 <b>(40)</b>	47/50 <b>(94)</b>  54/90 <b>(60)</b>	Ergonul O. et al CMI, 2006  Ozkurt Z. et al 17. ECCMID 2007
<b>IgG pozitifliği</b>	0/4 <b>(0)</b>  0/10 <b>(0)</b>	31/50 <b>(62)</b>  35/76 <b>(46)</b>	Ergonul O. et al CMI, 2006  Ozkurt Z. et al, 17.ECCMID, 2007

# Sitokinler ve Klinik Gidiş

- IL-6 and TNF- $\alpha$

- *DİK skoru ile ve hastalığın ciddiyeti ile paralel*
- *Mortalite ile ilişkili*

*Ergonul O. et al, J Infect Dis, 2006*

*Papa A. et al, J Clin Virol, 2006*

- IL-10

- *DİK skoru ile negatif yönde ilişkili*
- *Mortalite ile ilişki bulunamamış*

*Ergonul O. et al, J Infect Dis, 20*

# Klinik Gidiş Etkileyen Viral Faktörler

- **Virusun virulansı**

- Virulans konaklar arasında aktarılırken değişmekte
- Son konak fenotipik değişiklikler yaparak virulansı ayarlamaktadır

Gonzales JP et al. Res Virol, 1995

- **Viremi, antijenemi, viral yük**

- Fatal olgularda viremi yoğundur ve uzun sürer
- Sağ kalanlarda antijenemi ve viremi 9. günden sonra gösterilmemiştir
- Ölenlerde 11. günde bile antijenemi ve viremi saptanmıştır

Shepherd AJ et al. J Clin Microbiol, 1988

Us D. Arboviruses, Basic and Clinical Microbiology, 1999

- Sağ kalanlarda viral yük max  $10^5$  kopya/ml
- Ölenlerde viral yük  $>10^9$  kopya/ml
- Viral yük  $>10^9$  kopya/ml olması fatal gidişin göstergesi

Çevik MA et al. CID, 2007



# Tedavi

- Destek Tedavisi
- Spesifik Tedavi
- Araştırılmakta olan tedaviler
  - İmmün serum

# Destek Tedavisi

- Genel destek tedavisi KKHA esas tedavisidir
- Vital bulgular izlenmeli ve desteklenmelidir
- Ciddi olgularda solunum desteği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı vb. durumunda hastanın yoğun bakımda izlenmesi gerekebilir
- Sıvı ve elektrolit dengesinin yakından izlenmesi ve replasmanı şarttır
- Hipotansiyon ve şok varlığında vazopressör ve kardiotonik ilaçların verilmesi gerekir
- Mukoza koruyucu tedavi
  - Kanamaya eğilimli olgularda oral beslenme kesilmeli
  - Antiasit vb. verilmelidir

# Destek Tedavisi

- Kan değerleri günde iki kez izlenmelidir, gerekirse yerine konmalıdır
- Taze donmuş plazma (TDP)
  - PT, INR uzun ve kanaması olan hastalara
- Trombosit replasmanı
  - Trombosit  $<20\ 000$  ise kanama varlığında
  - Trombosit  $<1000$  ise mutlaka replasman yapılmalıdır
- Kanayan olgularda tam kan ya da eritrosit süspansiyonları verilmelidir
- DIC gelişen hastalarda
  - Kanamaya eğilim varsa TDP
  - Tromboza eğilim varlığında heparin
- Plazmaferez ?

# Kaçınılması gereken durumlar

- Trombositler için toksik olan yada fonksiyon bozukluğu yapan aspirin benzeri ilaçlar
- Nonsteroid antiinflamatuvarlar
- Antikoagülan tedavi
- Steroidler tedavide kullanılmaz
- İntramuskuler enjeksiyon kontrendikedir

# Antiviral Tedavi

## RİBAVİRİN

- Virusa karşı in-vitro etkili
- Oral ve parenteral formları KKHA'da hem tedavi hem de profilaksi amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir

Mardani M et al. CID, 2004

- Ülkemizden yapılan çalışmalarda:
  - Oral formu mortaliteyi değiştirmemiştir

Bakır M et al. J Med Microbiol, 2005

Ozkurt Z et al. J Infect 2006

- İntravenöz formu da mortalite üzerine etkili olmamıştır

Çevik MA (yayınlanmamış veri)

- Randomize kontrollü çalışmalar gerekli

- Ribavirin erken (viremi döneminde) verilirse organ hasarını azaltarak hastalığın daha hafif geçirilmesini sağlayabilir



# Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy

Zulal Ozkurt<sup>a,\*</sup>, İlhami Kiki<sup>b</sup>, Serpil Erol<sup>a</sup>, Fuat Erdem<sup>b</sup>, Neziha Yılmaz<sup>c</sup>, Mehmet Parlak<sup>a</sup>, Mehmet Gundogdu<sup>b</sup>, Mehmet A. Tasyaran<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, School of Medicine, Ataturk University, 25240 Erzurum, Turkey

<sup>b</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ataturk University, 25240 Erzurum, Turkey

<sup>c</sup>Virology Laboratory of Refik Saydam Hygiene Center Institute, Ankara, Turkey

Accepted 3 May 2005

Available online 13 June 2005

## KEYWORDS

Crimean-Congo hemorrhagic fever;  
Risk factors;  
Ribavirin

**Summary Objectives:** This study described the clinical features, factors affecting the outcome of this disease, risk factors, and efficacy of ribavirin therapy for CCHF patients in Eastern Turkey.

**Methods:** Between 2002 and 2004, 60 cases admitted to our hospital were included in this study. The diagnosis was confirmed through detection of IgM by ELISA and/or genomic segment of virus by RT-PCR.

**Results:** In multivariate analysis, farming (OR, 11.4), living in a rural area (OR, 10.05) and being bitten by tick (OR, 6.75) were determined as risk factors for CCHF. The rates of fever during hospitalization, confusion, neck stiffness, bleeding from multiple sites, and presence of petechia/ecchymosis were higher in the patients who died than in surviving ones. Additionally, the mean values of ALT, AST, LHD, CK, PTT, INR and urea were also higher, and the mean PLT count was lower in the patients who died. Mean recovery time was shorter in the cases treated with ribavirin than those of control. But, the need for blood and blood product, mean hospitalization duration, fatality rates, and hospital expenditure values were not significantly different between the group of patients treated with ribavirin and control groups.

**Conclusions:** In Eastern Turkey, clinical features, factors influencing outcome of the disease, and risk factors were similar to other outbreaks of CCHF. Further studies are needed for the evaluation of ribavirin therapy in CCHF.

© 2005 The British Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.



**Table 6** Efficacy of ribavirin therapy in CCHF

	Ribavirin group, <i>n</i> = 22	Control group, <i>n</i> = 38	<i>P</i> <sup>a</sup>
Mean admission duration from onset of the disease (day)	6.00 ± 2.27	6.50 ± 3.46	0.567
Period for a parameter return to normal ranges (day)			
WBC	3.90 ± 2.2 <sup>b</sup> (10.0 ± 2.4) <sup>c</sup>	6.35 ± 2.4 <sup>b</sup> (12.8 ± 2.8) <sup>c</sup>	0.001
PLT	5.25 ± 2.3 <sup>b</sup> (11.5 ± 2.7) <sup>c</sup>	7.15 ± 2.3 <sup>b</sup> (13.6 ± 2.5) <sup>c</sup>	0.006
ALT-AST	8.00 ± 2.88 <sup>b</sup> (14.1 ± 3.4) <sup>c</sup>	9.91 ± 3.1 <sup>b</sup> (16.1 ± 3.5) <sup>c</sup>	0.031
Bleeding ( <i>n</i> )	14 (63.6%)	14 (36.8%)	0.045
The need for thrombocyte suspension <sup>d</sup> (mean unit given)	6.1	7.4	0.104
The need for FFP (mean unit given)	4.5	6	0.168
The need for erythrocyte suspension (mean unit given)	2.5	1.6	0.197
The need for blood (mean unit given)	2	2.5	0.386
Period of hospitalization	7.7 ± 3.6 day	10.3 ± 5.7 day	0.067
Side effect (hemolytic anemia)	1 (4.5%)	0 (0%)	0.185
Mortality	2 (9.0%)	4 (10.5%)	0.858
Cost (\$)	941	1012	0.226

WBC, white blood cell; PLT, platelet; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup> Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test and  $\chi^2$ -test were used, and the proportion is significantly higher than other group, *P* < 0.05.

<sup>b</sup> From admission, from beginning of ribavirin.

<sup>c</sup> From onset of the disease.

<sup>d</sup> Platelet suspension obtained by random (unit), FFP, fresh frozen plasma.

# Favipiravir



## HHS Public Access

Author manuscript

*Antiviral Res.* Author manuscript; available in PMC 2024 April 28.

Published in final edited form as:

*Antiviral Res.* 2020 September ; 181: 104858. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104858.

## Efficacy of favipiravir (T-705) against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in cynomolgus macaques

David W. Hawman<sup>a,\*</sup>, Elaine Haddock<sup>a</sup>, Kimberly Meade-White<sup>a</sup>, Glenn Nardone<sup>b</sup>, Friederike Feldmann<sup>a</sup>, Patrick W. Hanley<sup>a</sup>, Jamie Lovaglio<sup>a</sup>, Dana Scott<sup>a</sup>, Takashi Komeno<sup>c</sup>, Nozomi Nakajima<sup>c</sup>, Yousuke Furuta<sup>c</sup>, Brian B. Gowen<sup>d</sup>, Heinz Feldmann<sup>a,\*\*</sup>

<sup>a</sup>Rocky Mountain Laboratories, NIAID/NIH, Hamilton, MT, USA

<sup>b</sup>Research Technologies Branch, NIAID/NIH, Rockville, MD, USA

<sup>c</sup>FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., Toyama, Japan

<sup>d</sup>Utah State University, Logan, UT, United States

### Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) is a widely distributed hemorrhagic fever virus found throughout Eastern Europe, Africa, the Middle East and Asia. It is spread through bites from infected ticks, animal husbandry and can also be acquired in the healthcare setting during care of infected patients. In humans, CCHFV can cause a sudden onset of a non-specific febrile illness that can rapidly progress to severe hemorrhagic manifestations. Currently, there is no widely available vaccine and although ribavirin has been suggested for the treatment of CCHFV, clinical efficacy in both animal models and humans is inconsistent suggesting more potent antivirals are needed for CCHFV. Favipiravir is approved in Japan for the treatment of influenza virus infections and has shown promise against other highly pathogenic RNA viruses including CCHFV with demonstrated efficacy in the type I interferon deficient mouse model. In this report we utilized the cynomolgus macaque model to evaluate the efficacy of once- and twice-daily favipiravir treatment against CCHFV infection. We found that favipiravir treatment suppressed viremia and viral shedding when treatment was initiated 24 h post-infection and viral burdens in key tissues trended lower in favipiravir-treated animals. Our data indicate that favipiravir has efficacy against CCHFV *in vivo* in a non-human primate model of infection.

# Favipravir Klinik Deneyim

- 5 hasta: 1 ağır diğerleri orta
- **Hızlı Klinik İyileşme**
- Sonuçlar yüz güldürücü
- **Yan etki yok**

Özkurt Z et al. (yayınlanmamış veri)

# İmmün Serum

- 1-Hastalığı geçiren ve iyileşenlerin serumlarının hastalarda kullanımını amaçlamıştır
- 2-Etkinliği klinik araştırmalarla yeterince değerlendirilmemiştir
- 3-Ülkemizde araştırılmaktadır

# Steroid

- Gerekli olgularda kullanılmalıdır:
  - İmmün trombositopeni
  - Mass Sendromu ve MODS tablosuna gidiş

# Plazmaferez

- Ağır olgularda geç kalınmadan uygulanmalıdır
  - Karaciğer yetmezliğine gidiş
  - MOYS (MODS)

Özkurt et al, ECCMID Poster ve EKMUD Sözlü Sunum



# Karaciğer Kurtarma Tedavileri

- Amonyak Yüksekliği
  - Laktüloz oral
  - Laktülozlu Lavman
  - Hepamerz IV
  - Nasetil sistein (NAC) IV yüksek doz
    - 24 amp/1 lt mayi 24 saatte gidecek şekilde

# Monoklonal Antikor Tedavileri (MAb)

- Araştırılmaktadır

# Korunma ve Kontrol

- Aşı
- Hastane içi uygulamalar
- Sahada alınması gereken önlemler
- Salgın yönetimi

# AŞI

- İnaktif aşı
- Rekombinant AŞı
- DNA AŐıSı

Hem űlkemizde hem dűnyada aŐı  
çalıŐmaları devam etmektedir

Ozdarendeli A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Progress in Vaccine Development. *Diagnostics (Basel)*. 2023

Vesga JF, Métras R, Clark MHA, Ayazi E, Apolloni A, Leslie T, Msimang V, Thompson PN, John Edmunds W. Vaccine efficacy trials for Crimean-Congo haemorrhagic fever: Insights from modelling different epidemiological settings. *Vaccine*. 2022

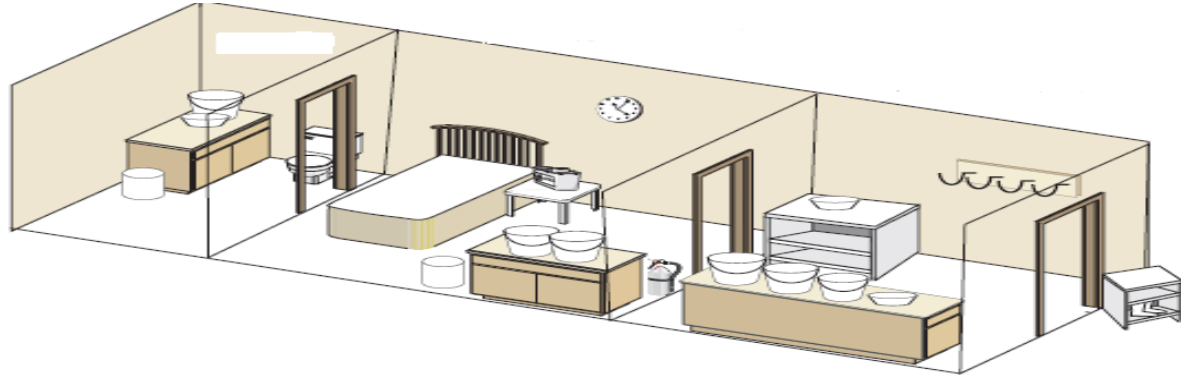
Berber E, Çanakođlu N, Tonbak Ő, Ozdarendeli A. Development of a protective inactivated vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Heliyon*. 2021 Oct 12;7(10):e08161. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08161. PMID: 34703927; PMCID: PMC8526982.

Hawman DW, Meade-White K, Leventhal S, Appelberg S, Ahlén G, Nikouyan N, Clancy C, Smith B, Hanley P, Lovaglio J, Mirazimi A, Sällberg M, Feldmann H. Accelerated DNA vaccine regimen provides protection against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus challenge in a macaque model. *Mol Ther*. 2023 Feb 1;31(2):387-397. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.09.016. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36184852; PMCID: PMC9931546.

# Hastane İi Yayılımının Önlenmesi

- Personel eğitimi
- Viral hemorajik ateşlere özgü bariyer önlemleri
- Hasta izolasyonu
- Personel koruyucu ekipman
- Temizlik, çevre ve alet dezenfeksiyonu
- Yatak takımları ve amaşırılar
- Atık ve ıkartılar
- Laboratuvar örnekleri
- Ölüm ve gömme işlemleri
- Yaralanma durumunda yapılacaklar

# Hasta İzolasyonu



- İzolasyon odası/servisi
  - Giriş (antre) değişim odası
  - Hasta odası
  - Tuvalet
- Girişte
  - İkaz
  - Viral hemorajik ateşlere özgü bariyer önlemleri ile ilgili talimatlar

# Personel Koruyucu Ekipman

- Giyinme sırasına göre
  - Lastik botlar
  - İç eldiven
  - Özel giysi/önlük
  - Dış eldiven
  - Geçirgen olmayan önlük
  - Maske
  - Bone
  - Gözlük
- Soyunma sırası ve dezenfeksiyon
  - Dış eldiven (1:100 çamaşır suyu solüsyonunda 1 dakika bekletilmeli)
  - Önlük ve botlar (1:100 çamaşır suyu spreyleri püskürtülmeli)
  - İç eldiven
  - El yıkama
  - Maske, bone, gözlük





# *Tıbbi Malzemeler*

## *Temizlik, Dezenfeksiyon*

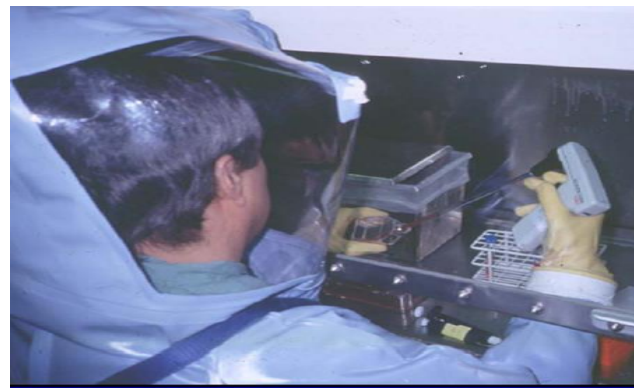
- Tıbbi aletler tek kullanımlık olmalı yada bu odaya ait olmalı
- Tekrar kullanılacak olan aletler uygun şekilde toplanmalı, dezenfeksiyon yada sterilizasyon uygulanmalı
- Temizlik ve dezenfeksiyon için:
  - Klasik çamaşır suyu, su ve sabunu (veya diğer deterjanlar) önerilir
    - Klor aktivitesini 24 saat koruyabildiğinden % 5 konsantrasyonda çamaşır suyundan 1:100 ve 1:10 konsantrasyondaki solüsyonlar günlük olarak hazırlanmalıdır
  - Dezenfektanlarla ve antiseptikler
    - Alkollü, iyodlu veya klorheksidinli el antiseptikleri
    - Glutaraldehid, klor vb.

# Ölüm ve Gömme İşlemleri

- Vücut sızdırmayan bir materyal ile sarılmalı ve mühürlenmelidir
- Sızıdırmalara karşın 1:10 çamaşır suyu ile spreylenebilir
- Ceset torbası kullanılmalı, torba aynı şekilde spreylenebilir
- Torba bulunamazsa vücut 1:10'luk çamaşır suyu ile ıslatılmış bezlerle sarılmalı
- Cenaze töreninde özel giysiye gerek yoktur



# Laboratuvar Örnekleri



- Örnekler toplanırken ve tanı için yollanırken üniversal korunma önlemleri alınmalı
- Klinik örneklerin referans laboratuvarlara gönderilirken iç içe üç katlı paket
- Laboratuvar personeli bilgilendirilmeli
- Klinik örnekler için biyogüvenlik düzeyi 3  
Virüs izolasyonu için biyogüvenlik düzeyi 4 olmalı
- Hasta serumları test edilmeden önce polietilen glikol p-tert-oktilfenil eter (Triton (R) X-100) ile 1 saat inaktivasyon yapılmalı
- Santrifüj işlemini yapan personel mutlaka gözlük ve maske kullanmalı veya siperlik takmalı
- Otomatik analizörlerin dezenfeksiyonunda üretici tarafından önerilen dezenfektanlar ya da 1:100 dilüsyonda çamaşır suyu kullanılmalı





# Hasta Nakli



- Standart enfeksiyon

kontrol prensipleri ve damlacık önlemleri her şartta uygulanabilir olmalıdır

- Maske
- Eldiven
- Önlük
- Ambulans personeli kişisel korunma önlemlerini almış olmalıdır
- Hasta transportu sonrası ambulanda dezenfeksiyon yapılmalıdır
  - Yüzey dezenfektanı
  - %1 lik sodyum hipoklorid
  - Alşkollü el antiseptiđi



# *Yaralanma Durumunda Yapılacaklar*

- % 70'lik alkol solüsyonu 20-30 saniye uygulanmalı
- Su ve sabunla yıkanmalı
- 20-30 saniye hızla akan suyun altında tutulmalı
- Salgın sorumlusuna haber verilmeli
- Ateşi günde iki kez izlenmeli, 38.3 °C ve üzerine çıkması durumunda takibe alınmalı
- Ribavirin ?

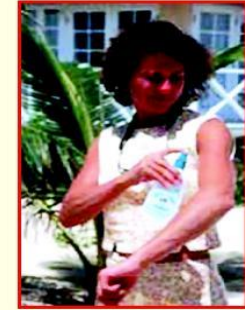
# Sahada Alınması Gereken Önlemler

- Kene olan alanlardan kaçınmalı
- Gün sonunda vücut kene varlığı açısından kontrol edilmeli
- Kene varsa penset ile yavaşça çıkarılmalı, yoksa eldiven ile bir kerede çıkartılmalı
- Sahada çizme giyilmeli
- Pantolon paçaları çorap içine alınmalı
- Hayvanlar akarisitlerle ilaçlanmalı
- Repellentler kullanılmalı
- Sahada insektisit uygulamaları
- Biyolojik yöntemler

## KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNDEN KORUNMADA KİŞSEL ÖNLEMLER



Kırsal alanlara gidildiğinde, vücudu tamamen kapatacak biçimde giyinin ve açık renkli elbiseleri tercih edin.



Vücudun açıkta kalan yerlerine, vücuda sürülebilen ve Sağlık Bakanlığı izni olan böcek kovucu ilaçları sürün.



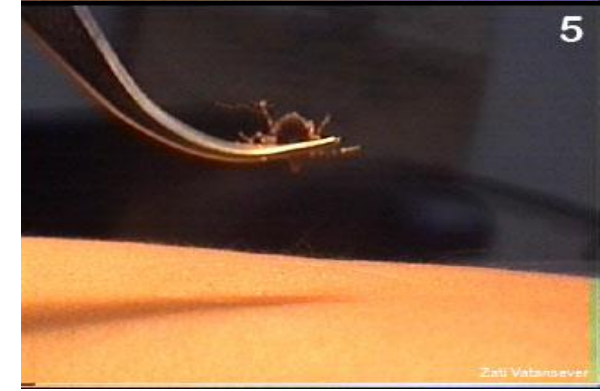
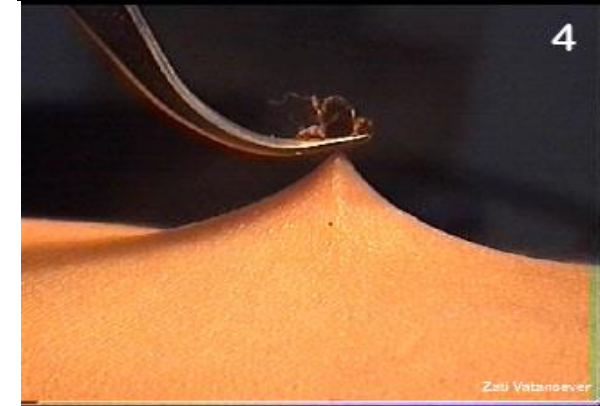
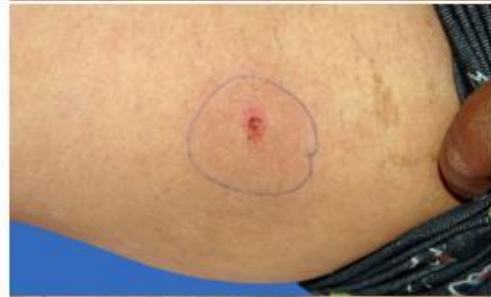
Kırsal alanda bulunulduğunda sık sık vücut muayenesi yapın. Vücuda tutunmuş kene varsa bir cambız yardımıyla çıkartın.



Kene temasından sonra kendinizi 10 gün süreyle izleyin. Bu süre içinde ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, şiddetli halsizlik, bulantı ve kusma gibi belirtilerin görülmesi halinde en yakın sağlık kuruluşuna başvurun.



# Kenenin pens ile çıkarılması





## Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)

### Nedir?

KKKA, kenedeki mikropların sebep olduğu ölümlü de sonuçlanabilen bir hastalıktır.



### Bulaşmaması İçin...

- Hayvanların üzerindeki kene ve hayvanların kan, idrar ve diğer vücut sıvılarına çıplak elle dokunma!
- Vücudundaki keneyi en kısa sürede eldiven ve kene kartı ile çıkar, kene kartı yoksa bez veya naylon poşet ile tutarak çıkar!
- Keneyi çıkaramazsan sağlık kuruluşuna git!



### Riskli Alanlar

Bahçe, bağ, tarla, ahır, orman, orman kenarı tarım arazisi vb.



### Riskli Alanlara Giderken...

- Açık renkli giy!
- Kapalı kıyafetler seç!
- Pantolon paçalarını çorap içine sok ya da çizme giy!



### Riskli Alandayken...

- Kene uçmaz veya zıplamaz, tırmanır; vücudunda açık yer bırakma!
- Oturacağın yere açık renkli örtü ser!
- Vücuduna tırmanan keneyi çıplak elle dokunmadan uzaklaştır!





# Eğitim

## Takım alışması

