



Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Aferez İşe Yarar mı ?

Dr. Esragül Akıncı

esragulakinci@gmail.com



Viral Kanamalı Ateş Etkeni Virüsler

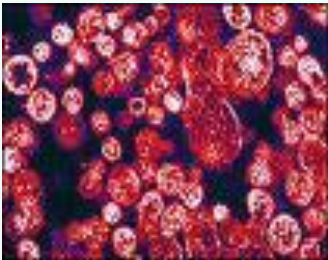
Arenaviridae

Eski Dünya Arenavirüsler

- Lassa
- Lujo

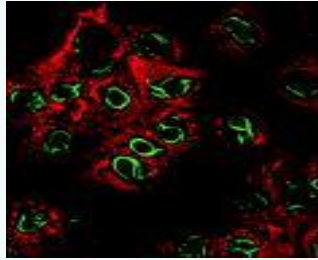
Yeni Dünya Arenavirüsler

- Guanarito (Venezuela KA)
- Junín (Arjantin KA)
- Machupo (Bolivya KA)
- Sabia (Brezilya KA)



Bunyaviridae

- Kırım-Kongo kanamalı ateşi
- Hantavirüs
- Rift Vadisi ateşi
- Şiddetli ateş ile birlikte trombositopeni sendromu



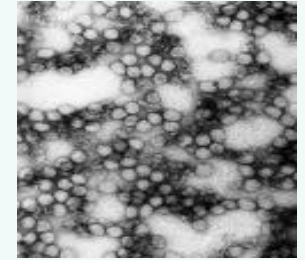
Filoviridae

- Ebola
- Marburg



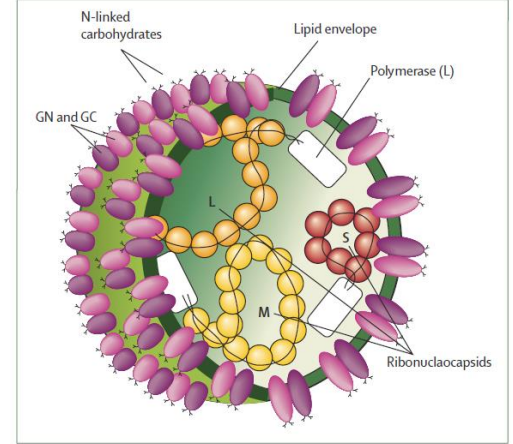
Flaviviridae

- Deng
- Kyasanur Orman hastalığı
- Omsk kanamalı ateşi
- Sarı humma
- Alkhurma kanamalı ateşi



Kırım-Kongo Kanamalı Ateşı (KKKA)

- Kene kaynaklı viral zoonoz
- Dünyada yaygın
Afrika, Asya, Doğu Avrupa, Orta Doğu
- Vakaların %88'i subklinik
- Potansiyel olarak mortal
Mortalite oranı %5-80



Tarihçe

12. yüzyılda Tacikistan'da kene tutunmasını takiben; deri, idrar, ağız, barsak ve iç organlarda kanama sonucu ölüm olarak tanımlanan hastalık (KKKA?)

1944-45 yıllarında Kırım'da Sovyet askerleri arasında ateş ve kanamayla seyreden salgın: **Kırım Kanamalı Ateşi**

1956 yılında Kongo'da: **Kongo Kanamalı Ateşi**

1969 yılında her iki etkenin aynı virüs olduğu anlaşılması üzerine hastalık: **Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi**

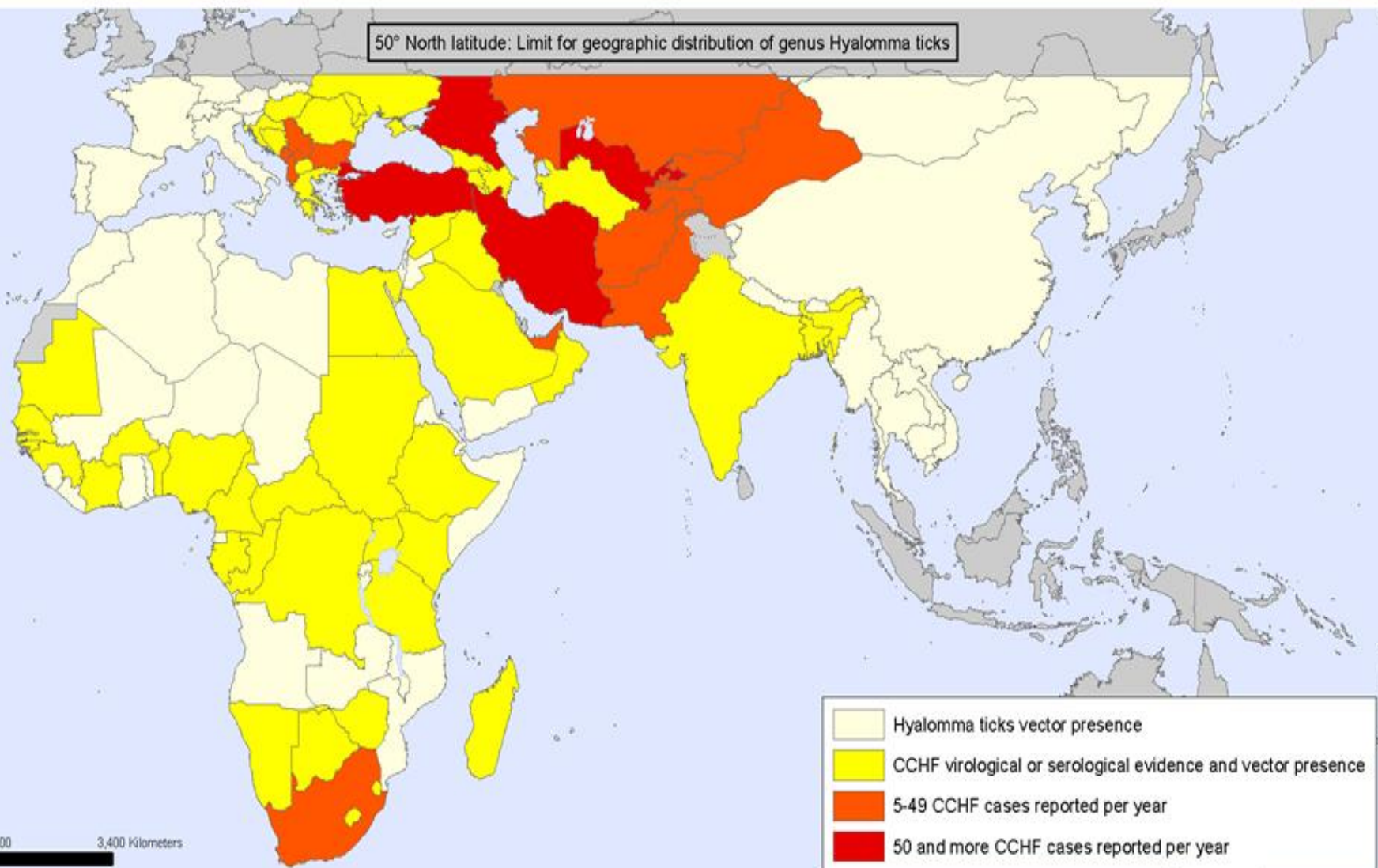
Etken: **Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü**



S. İsmail el Cürcani
1045-1137
Kitab-ı Harzemşah

Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

50° North latitude: Limit for geographic distribution of genus Hyalomma ticks



KKKA Virüsü: Orjini ve Dünyada Yayılımı



KKKA-Türkiye

- 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında özellikle, Tokat ve çevresinde ateş ve kanama ile seyreden salgın şeklinde dikkati çekti
- Ağustos 2003'te tanı konuldu = **KKKA**



T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

KKKA İNSİDANSININ İLLERE GÖRE DAĞILIMI (1/100.000), 2011



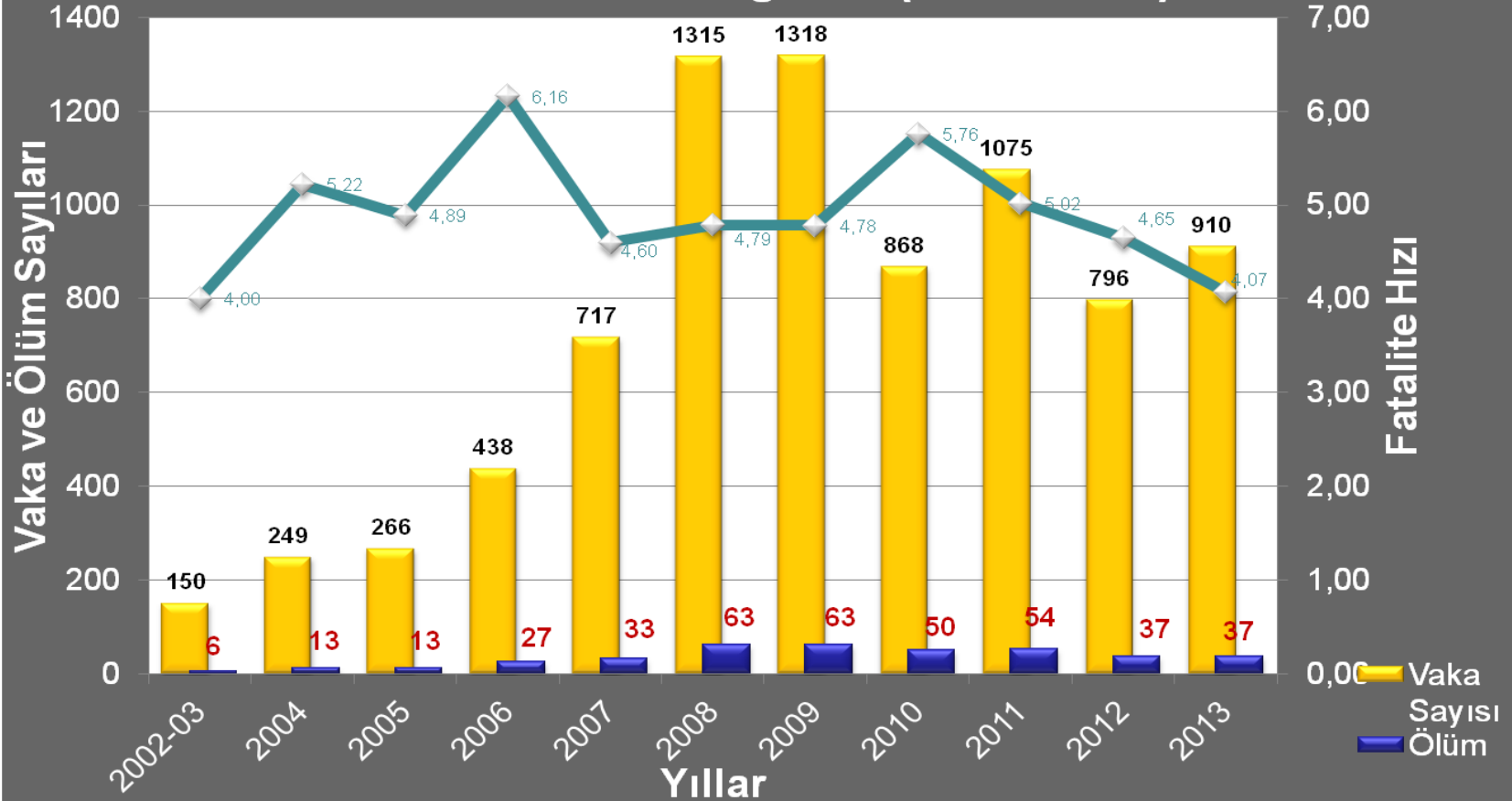
KKKA İNSİDANSININ İLLERE GÖRE DAĞILIMI (1/100.000), 2012





T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

KKKA Vaka, Ölüm Sayıları ve Fatalite Hızlarının
Yıllara Göre Dağılımı (2002-2013)



2014 yılı:

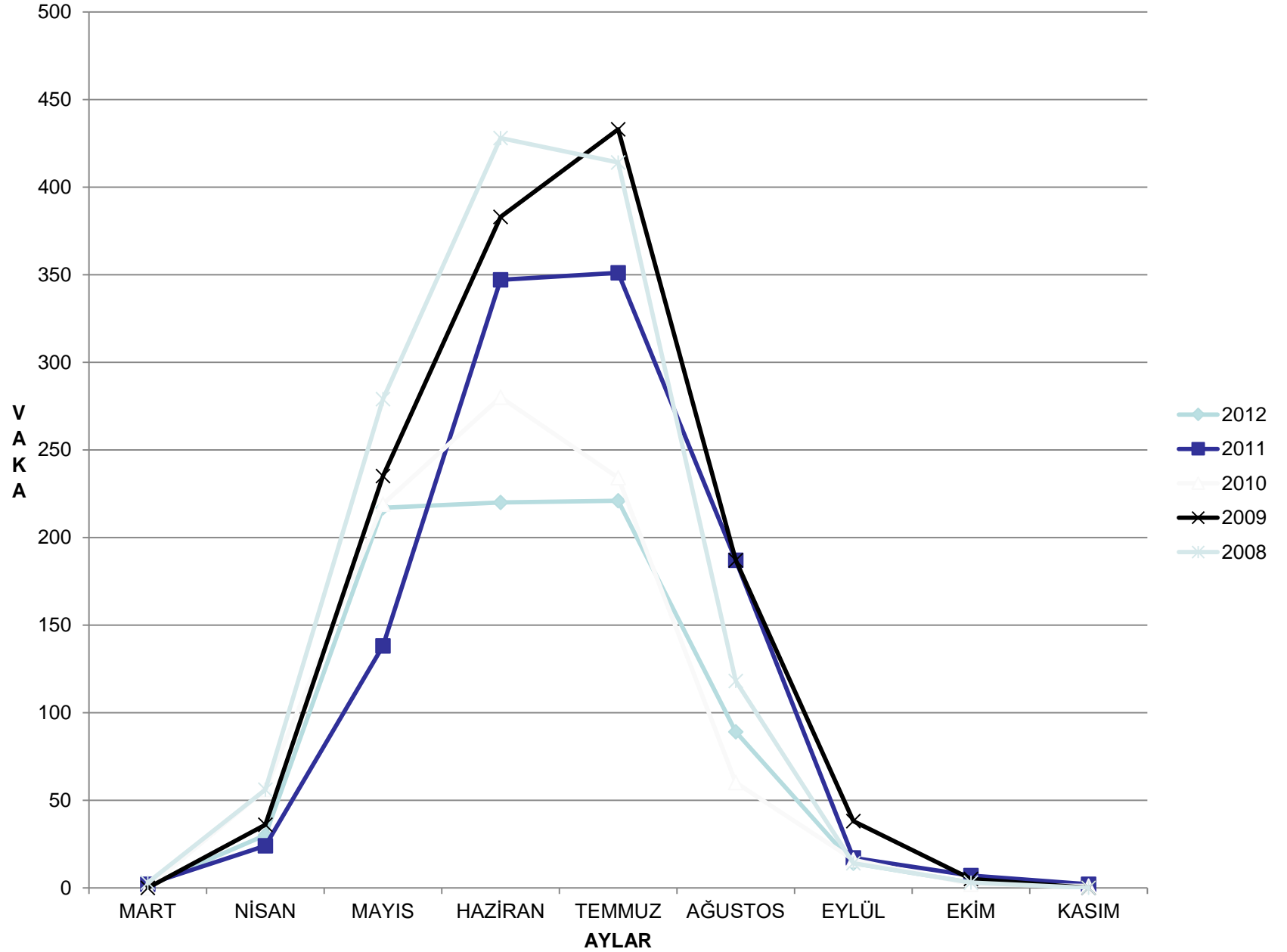
Toplam vaka: 967

Eksitus: 44

Ölüm oranı: %4.5

Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire
Başkanlığı
HİZMETE ÖZEL

KKKA VAKALARININ AYLARA GÖRE DAĞILIMI (2008-2012)





T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

**KKKA Vakalarının Epidemiyolojik Özelliklerinin Dağılımı
2011-2012**

	Yüzde (%) 2011	Yüzde (%) 2012
Kırsal kesimde yaşama	83.5	89.8
Hayvanlarla yakın temas	75.4	78.8
Son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti	71.6	75.1
Kene tutunması (yapışması)	69.6	70.7
Hayvan kanı, dokusu veya vücut sıvıları ile temas	19.1	30.5
Son iki hafta içinde il dışı seyahat öyküsü	7.3	5.9
Hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka vakaların varlığı	6.2	6.5
Hasta kişilerin kan ve vücut salgılarıyla korunmasız temas	3.3	4.0

EMERGING INFECTIOUS DISEASES®



Emerg Infect Dis. Apr 2012; 18(4): 640–642.

PMCID: PMC3309668

doi: [10.3201/eid1804.111374](https://doi.org/10.3201/eid1804.111374)

Subclinical Infections with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Turkey

Hürrem Bodur,[✉] Esragül Akinci, Sibel Ascioğlu, Pinar Öngürü, and Yavuz Uyar

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

Abstract

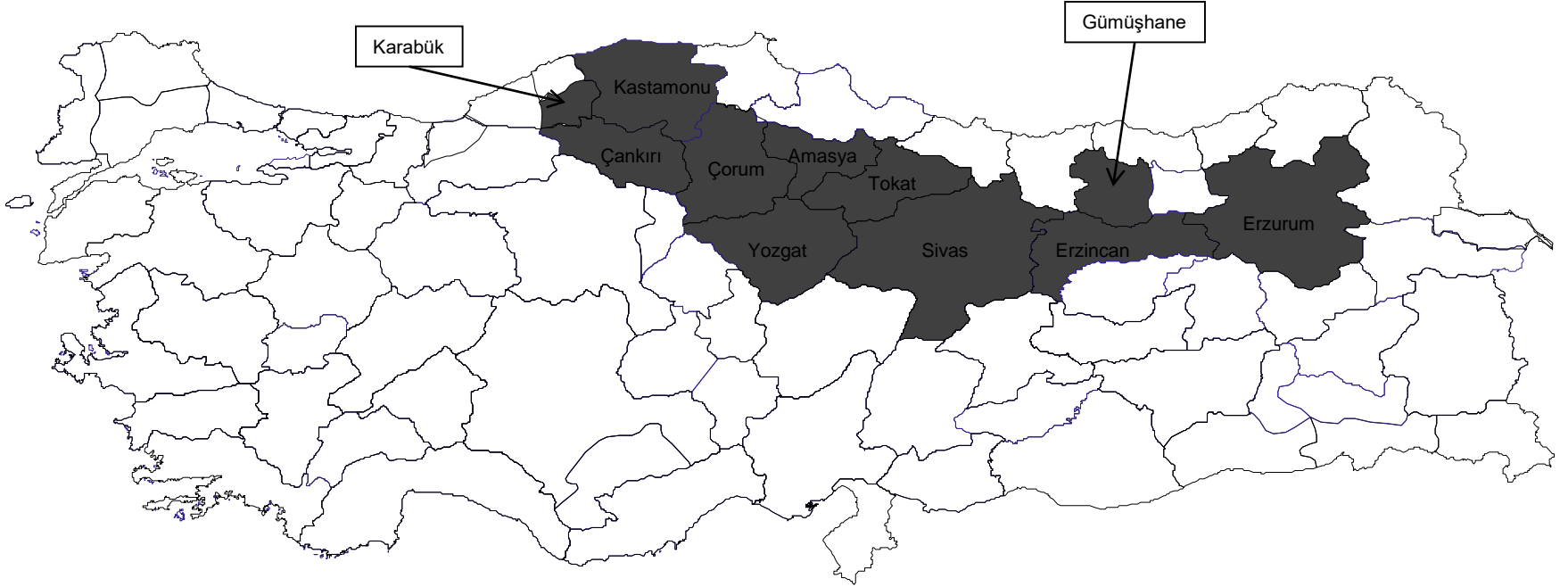
Go to:

To investigate Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Turkey, we conducted a seroepidemiologic survey during January–April 2009. Seroprevalence of infection was 10% in a sample from an outbreak region and increased with patient age, indicating that the virus had been previously present in Turkey. We also estimated that 88% of infections were subclinical.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, viruses, seroprevalence, subclinical infections, Turkey



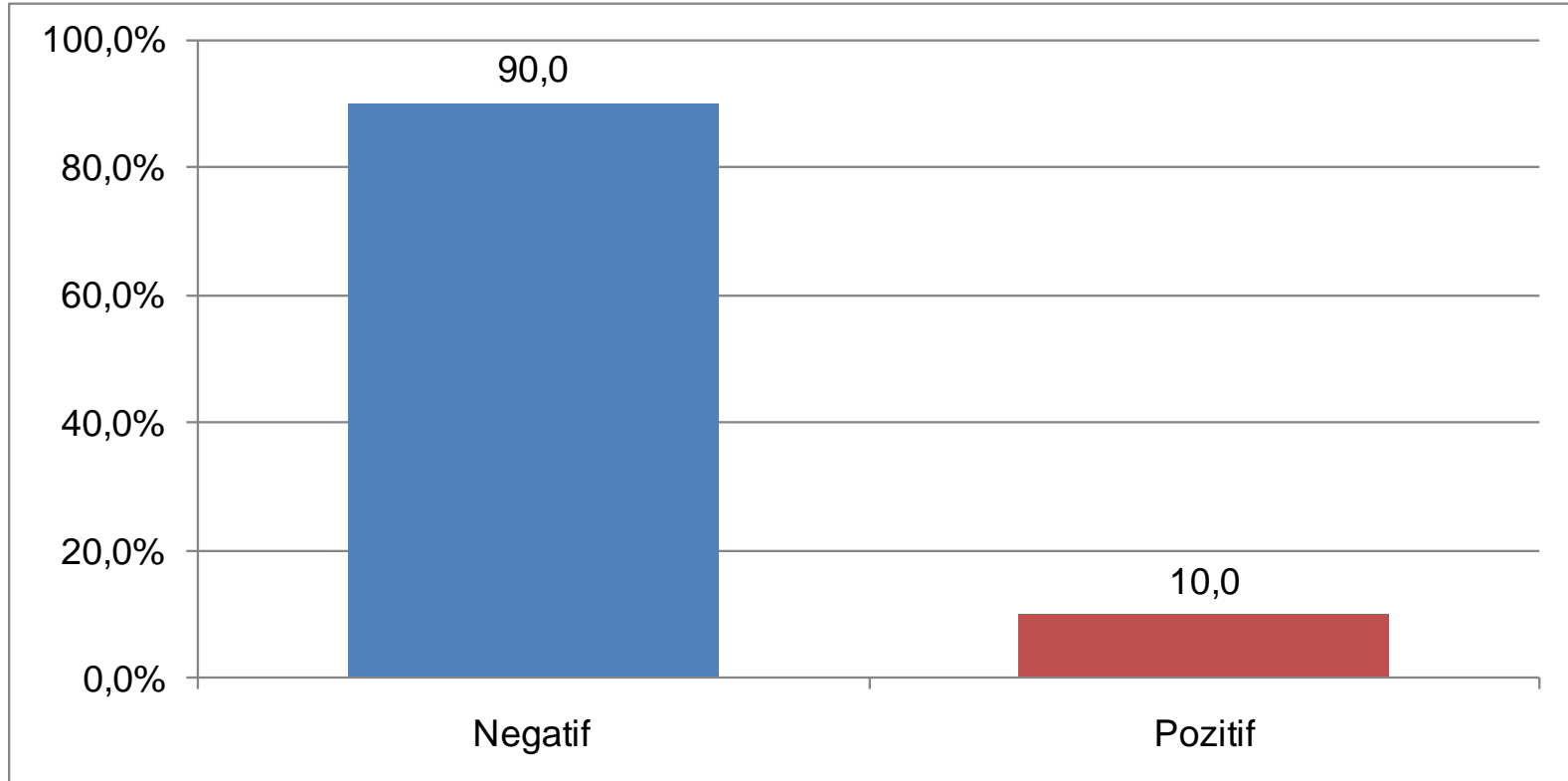
Gönüllü Seçimi



**Merkez
Sayısı**

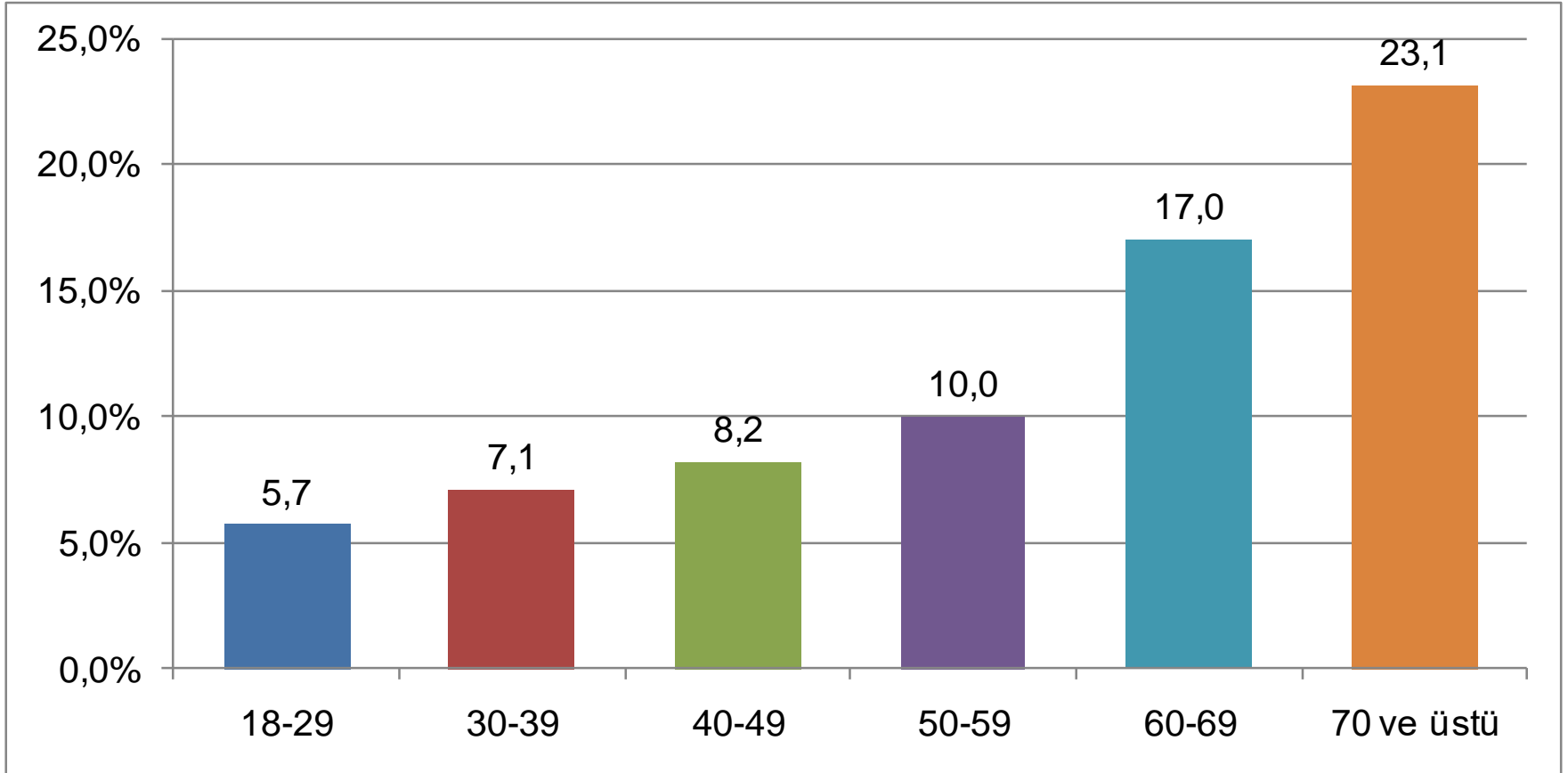
Çalışma, KKKA hastalarının saptandığı 11 ilin (Amasya, Çankırı, Çorum, Erzincan, Erzurum, Gümüşhane, Karabük, Kastamonu, Sivas, Tokat, Yozgat) kırsal kesiminde ev ziyaretleri ile bireylere ulaşılabacağı bir saha taramasıdır

KKKA Laboratuvar Sonucu



%88 subklinik

Yaş Gruplarına Göre KKKA Pozitiflik Oranları

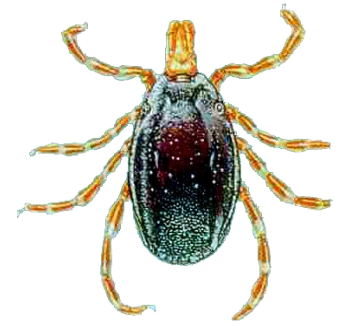


Bildiğimizden daha eski bir hastalık

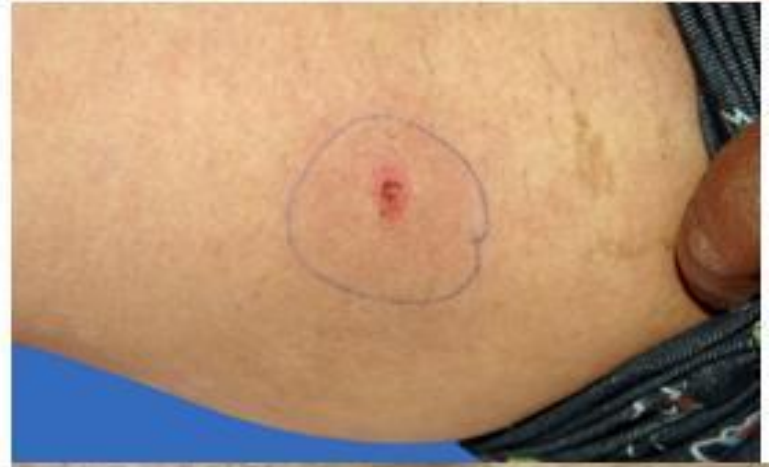
Etken

- *Bunyaviridae* ailesi
 - *Nairovirus* grubundan
 - *Crimean-Congo haemorrhagic fever*
(CCHF) virüsüdür

Bulaş Yolları



- Esas olarak *Hyalomma* cinsi kenelerin tutunması ya da kenelerin çıplak el ile ezilmesi (kene kırma)
- Viremik dönemdeki hayvanların kan ve dokuları ile temas
- Akut dönemdeki hasta kanı veya enfekte sekresyonları ile perkütan, korunmasız mukozal veya bütünlüğü bozulmuş deri teması






Sağlık Çalışanına Nozokomiyal Bulaş

	Doktor		Hemşire/Ebe		Sağlık Memuru/ATT		Laboratuvar Çalışanı		Hasta Bakıcı/Diğer		Toplam	
	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm
2005	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2	-
2006	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	6	-	3	1	1	-	-	-	1	-	11	1
2009	3	-	1	-	2	1	-	-	-	-	6	1
2010	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-
2011	1	-	3	-	1	-	-	-	-	-	5	-
2012	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	2	1
2013	-	-	1	-	-	-	1		-	-	2	-
2014	1	-	3	-	-	-	1	1	1	-	6	1
Toplam	13	1	14	2	5	1	2	1	3	-	37	5

KKKA Patogenezi

KKKA patogenezi hakkında bilinenler kısıtlı

- 
- Virüs çok bulaşıcı (biyogüvenlik-4 önlemler)
 - Hayvan modelleri yetersiz
 - Endemik olduğu bölgelerde araştırma imkanları kısıtlı

Eldeki veriler



- Kan tetkikleri
- Otopsi sonuçları
- Karaciğer /KI biyopsisi
- Hayvan deneyleri

Patogenezde İki Önemli Aktör



- **Endotel Hücreleri**



- **İmmün Hücreler**

Patogenezde Rol Oynayan Mekanizmalar

Endotel Hasarı

- *İnflamatuvar reaksiyonlar*
- *İmmün sistemin aktivasyonu*
- *Damar geçirgenliğinin artması*
- *İntrinsik koagülasyon döngüsünün aktivasyonu*

İmmün Sistemin Baskılanması

- *Makrofaj ve dentritik hücrelerinin kısmi aktivasyonu*
- *İnterferon sentezinin indüksiyonunda gecikme*
- *Zayıf antikor cevabı*
- *NK hücreleri ve lenfosit sayısında azalma*

Endotel Hasarı

```
graph TD; A[Endotel Hasarı] --> B[İnflamatuvar Reaksiyonlar]; A --> C[İmmün Sistemin Aktivasyonu]; A --> D[Koagülasyon Kaskadın Aktivasyonu]; A --> E[Artmış Damar Geçirgenliği];
```

İnflamatuvar Reaksiyonlar

*Lökosit rolling
Adezyon
İnflame bölgeye
transmigrasyon*

İmmün Sistemin Aktivasyonu

*T lenfositlerin artışı
B lenfositlerin artışı
Sitokin sentezi*

Koagülasyon Kaskadın Aktivasyonu

*KontROLSÜZ trombosit
agregasyonu, Pıhtılaşma
faktör eksikliği, Kanama*

Artmış Damar Geçirgenliği

*Hipotansiyon
Organ yetmezliği
Şok*

Konak İmmün Yanıtında Zayıflama

KKKA virüsü;

- ***Innate (doğal) immün yanıtı zayıflatarak*** ve
- ***Adaptif (edinsel) immün yanıtta gecikmeye***
neden olarak kontrol edilemeyen viral replikasyona ve virüsün tüm vücuda yayılmasına yol açar

İmmün Yanıtın Baskılanmasında Etkili Olan Mekanizmalar

1. Makrofaj ve dentritik hücrelerinin kısmi aktivasyonu
2. İnterferon sentezinin indüksiyonunda gecikme
3. Zayıf antikor cevabı
4. NK hücreleri ve lenfosit sayısında azalma
5. Hemofagositoz

Tanıda Kullanılan Testler

Semptomlar başladıktan sonra bir kaç gün içinde kullanılabilecek tanısal testler

- Antijen-capture ELISA
- IgM ELISA
- PCR
- Virüsün izolasyonu

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde veya iyileştikten sonra bakılabilecek tanısal testler

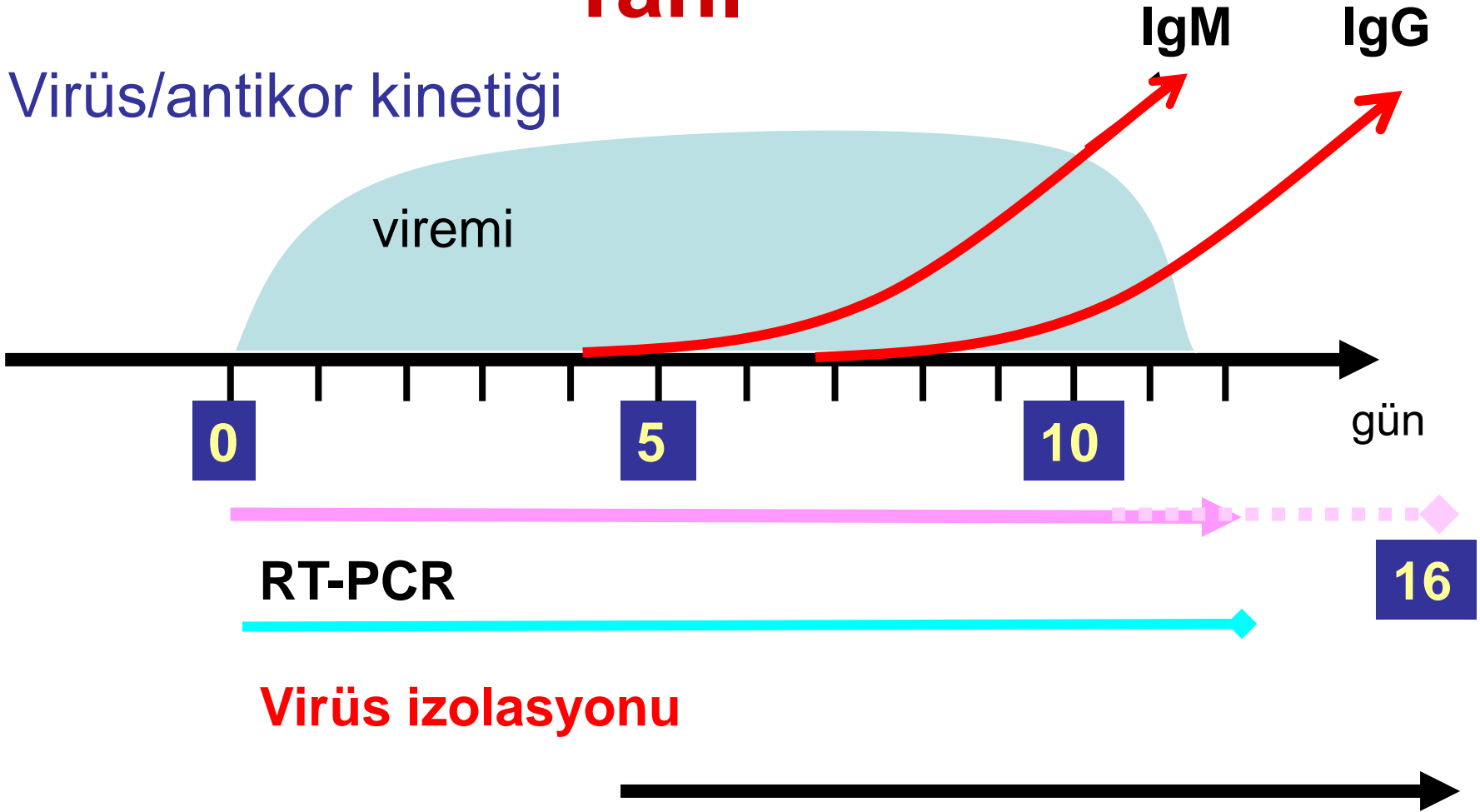
- ELISA ile IgM ve IgG antikorları

Post mortem tanısal testler

- İmmünohistokimyasal boyama
- PCR
- Virüsün izolasyonu

Tanı

Virüs/antikor kinetiği



IgM pozitifliği: 2-3 ay ! (6 aya kadar devam edebilir)

Klinik Semptomlar

- İnkübasyon süresi giriş yolu, alınan virüs miktarı ve konağın immünitesi ile ilişkili olmakla birlikte ortalama 3-7 gün
- Kendini sınırlayan hastalıktan ciddi kanamalar ile ölüme kadar değişen bir klinik tablo
- Ani başlayan 39-40 C'yi bulan ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, halsizlik, iştahsızlık
- Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, bazı hastalarda şuur değişiklikleri
- Hastaların bir kısmında kanama bulguları

Kanamalar

- Burun ve dişeti kanamaları, GIS ve genitoüriner sistem kanamaları, akciğer ve beyin kanamaları
- Özellikle damar içi girişim bölgeleri başta olmak üzere ekimoz veya peteşi tarzında yaygın cilt kanamaları



KKKA VAKALARININ ŞİKAYETLERİNİN DAĞILIMI

TÜRKİYE 2011

	SAYI	YÜZDE(%)
Halsizlik	887	82.5
Ateş	821	76.4
Yaygın vücut ağrısı	798	74.2
Baş ağrısı	767	71.3
Bulantı	624	58.0
Kusma	389	36.2
Karın ağrısı	293	27.3
İshal	260	24.2
Kanamalar	82	7.6
Döküntü	79	7.3
Vücutta morluklar (ekimoz)	56	5.2
Kanlı ishal	24	2.2

KKKA VAKALARININ FİZİK MUAYENE BULGULARININ DAĞILIMI

TÜRKİYE 2011

	SAYI	YÜZDE(%)
Ateş	635	59.1
Hipotansiyon	100	9.3
Taşikardi	88	8.2
Hematüri	55	5.1
Epistaksis	51	4.7
Peteşi	41	3.8
Makülopapüler raş	41	3.8
Diş eti kanaması	39	3.6
Bilinç bozukluğu	36	3.3
Splenomegali	35	3.3
Ekimoz	34	3.2
GİS kanaması	28	2.6
Vajinal kanama	25	2.3

Klinik Seyir

- Ağır vakalarda, karaciğer yetmezliği, hemodinamik instabilite, DIC, şok ve ölüm
- Ölüm genellikle hastalığın 5.-14. günleri arasında
- İyileşme genellikle iki haftada ve sekelsiz
- Relaps veya kronikleşme yok
- Hastalığı geçirenler ömür boyu bağışıklık

Laboratuvar

- Trombositopeni
- Lökopeni
- AST, ALT yüksekliği
- CK ve LDH enzimlerinde yükselme
- PT ve aPTT uzaması
- INR yüksekliği

KKKA VAKALARININ LABORATUVAR BULGULARININ DAĞILIMI

TÜRKİYE 2011

	SAYI	YÜZDE (%)
Trombositopeni	831	77.3
Lökopeni	738	68.7
AST/ALT yüksekliği	644	59.9
LDH yüksekliği	482	44.8
CK yüksekliği	464	43.2
Anemi	150	14.0
Akciğer grafisinde infiltrasyon	54	5.0

Ciddiyet Kriterleri

- **Yüksek viral yük**
- Trombositopeni
- Yüksek ALT, AST, LDH, CPK
- Lökositoz / lökopeni
- Yüksek INR
- Uzamış aPTT, PT
- Düşük fibrinojen
- Artmış sitokin düzeyi
- Zayıf antikor cevabı
- Hematemez, melena
- Ekimoz
- Somnolens
- Konak/virüs genotipi ?





ELSEVIER



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

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

Mustafa A. Çevik^a, Ayse Erbay^{a,*}, Hürrem Bodur^a, Evrim Gülderen^a,
Aliye Baştug^a, Ayhan Kubar^b, Esragül Akıncı^a

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

^b *Department of Virology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey*

International Journal of Infectious Diseases (2008) 12, 374–379

Table 3 Estimated regression coefficient, standard error, *p* value, and hazard ratio as a function of the risks of the variables according to the Cox proportional hazards model

Variables	Coefficient	Standard error	<i>p</i> Value	Hazard ratio (95% CI)
Activated partial thromboplastin time ≥ 60 s	3.05	9.35	0.002	11.62 (2.40–56.27)
Platelet count $\leq 20 \times 10^9/l$	2.10	10.46	0.036	9.67 (1.16–80.68)
Melena	2.67	4.44	0.008	6.39 (1.64–24.93)
Somnolence	2.87	4.03	0.004	6.30 (1.80–22.09)

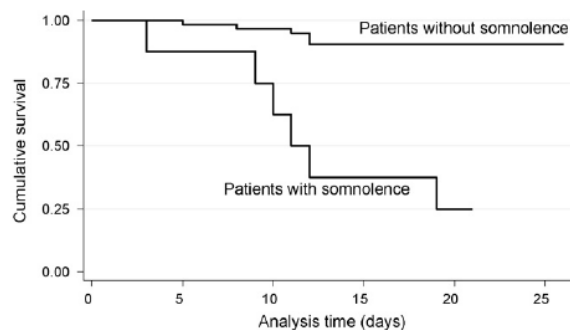


Figure 1 Kaplan–Meier survival estimates by somnolence, time from onset of complaints to death or discharge.

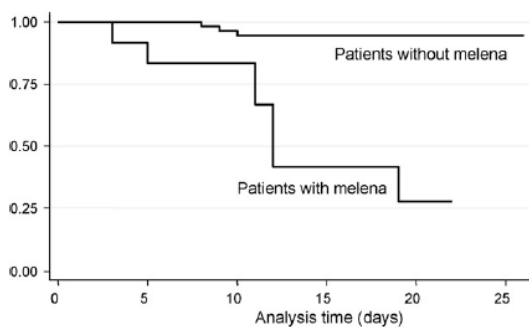


Figure 2 Kaplan–Meier survival estimates by melena, time from onset of complaints to death or discharge.

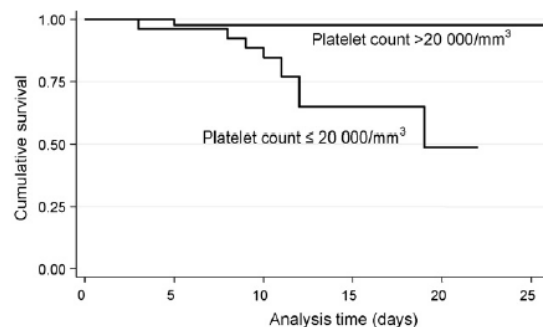


Figure 3 Kaplan–Meier survival estimates by platelet count, time from onset of complaints to death or discharge.

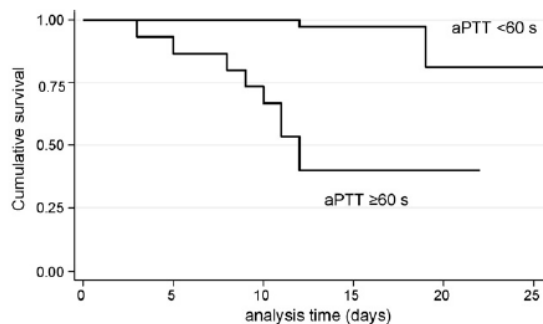


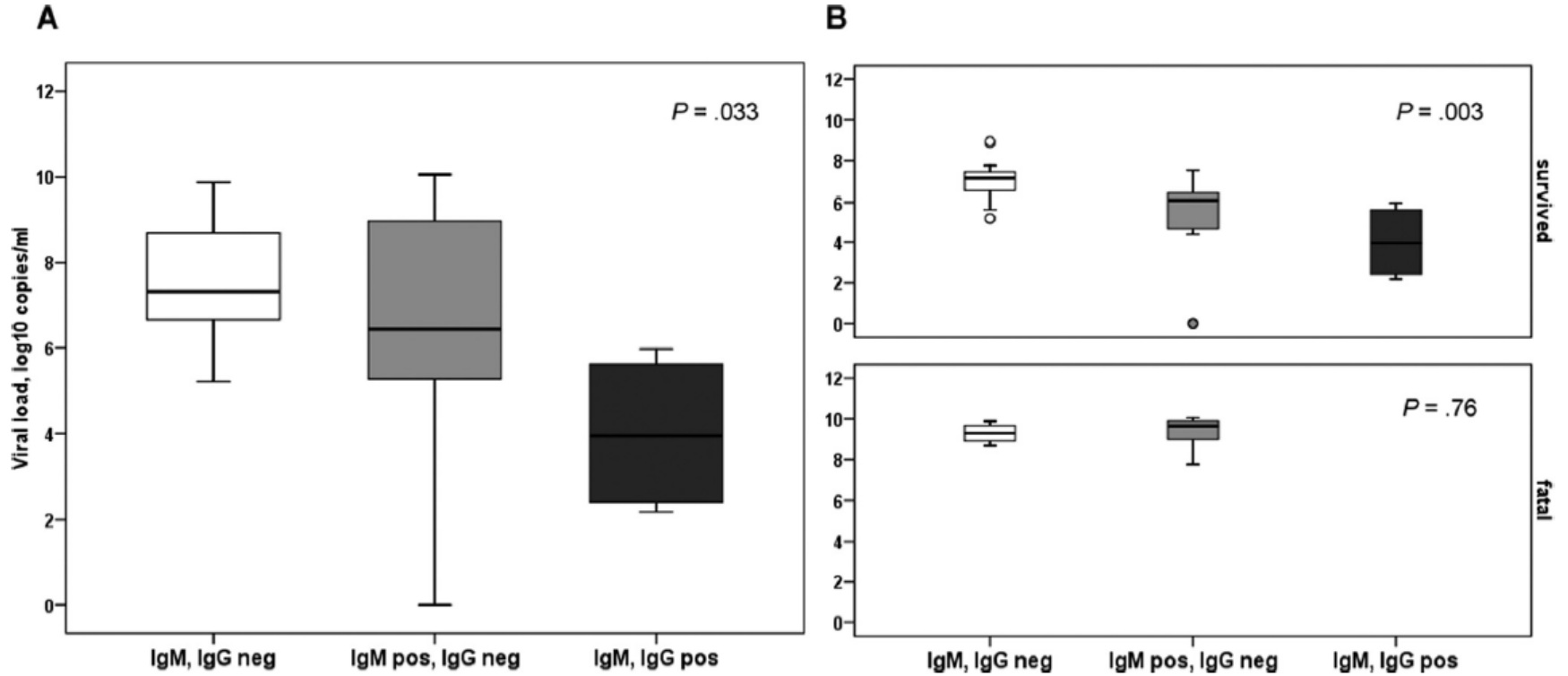
Figure 4 Kaplan–Meier survival estimates by activated partial thromboplastin time, time from onset of complaints to death or discharge.

Antikor Cevabı

- Cevik MA, et al. Int J Infect Dis 2008; 12: 374-9
11 fatal vakanın 7 (%63.6)'sinde serumda IgM/IgG negatif
- Hatipoglu CA, et al. Scand J Infect Dis 2010;42:516-21
5 fatal vakanın 4'ünde (%80) IgM antikorları negatif

Antikor Cevabı

- Yaşayan hastalarda IgM antikorları hastalığın 7.-9. günlerinde pozitif (n=35)
- Fatal vakalarda IgM antikorları sadece 2 hastada pozitif (n=15)
 - Sadece 4 hasta 7 günden önce kaybedildi

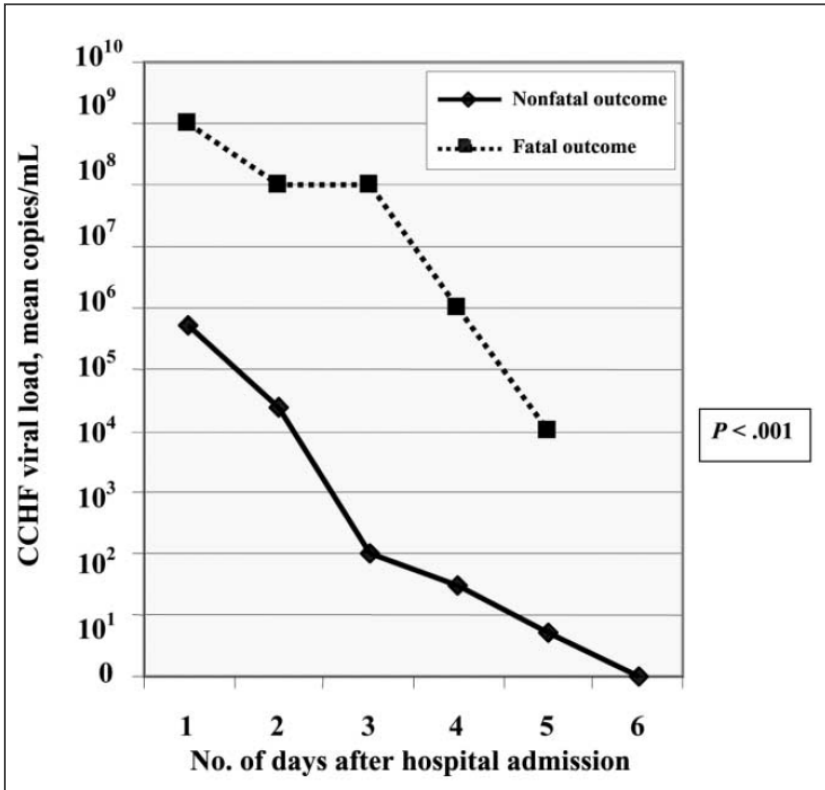


Saksida A, et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Clinical and Vaccine Immunology 2010

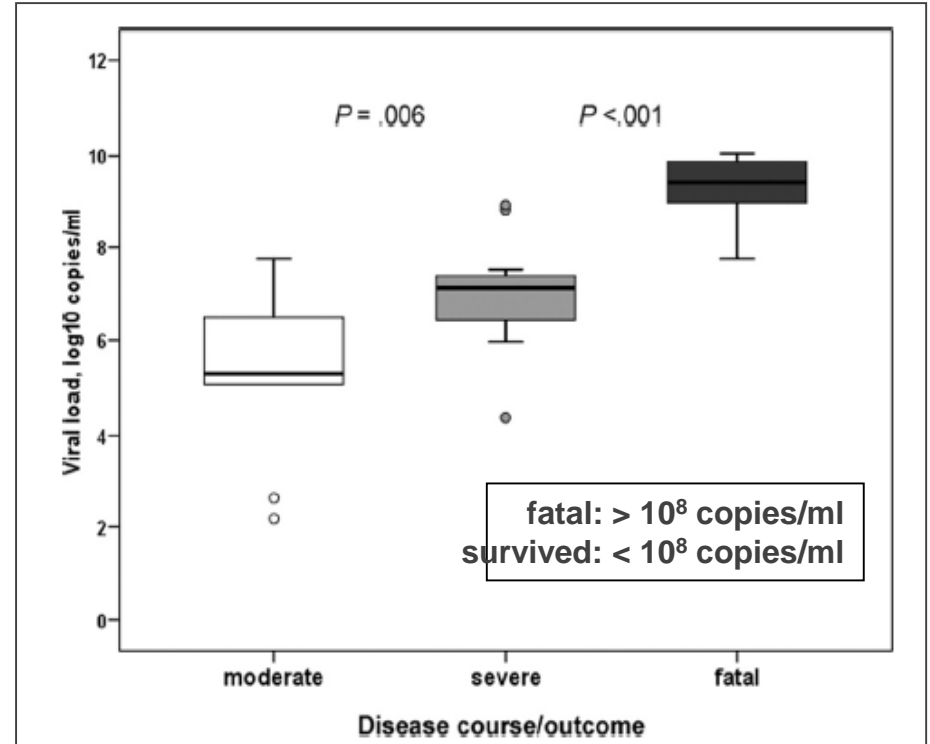
- Viral yük ile antikor üretimi arasında negatif korelasyon
- Fatal olgularda düşük oranda antikor pozitifliği

Viral Yük

- Prognoz ile kuvvetle ilişkili
- Ölen hastalarda viral yük, yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek

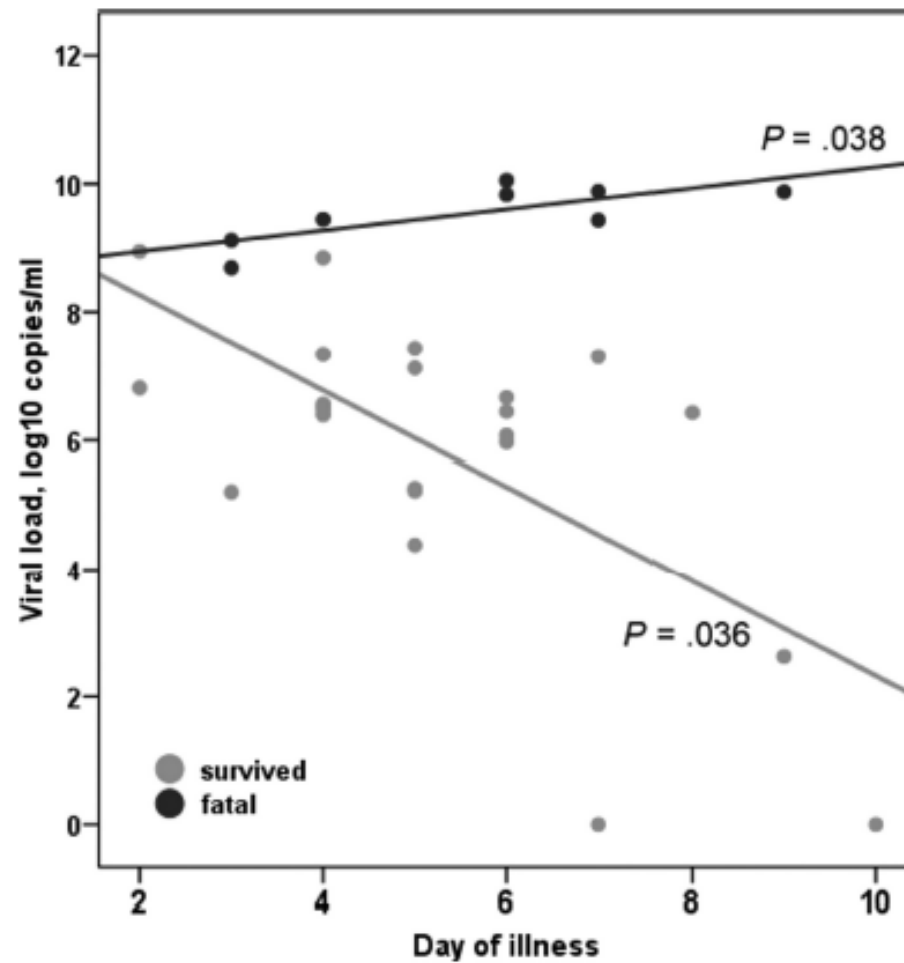


Cevik MA, et al. Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. CID 2007



Saksida A, et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Clinical and Vaccine Immunology 2010

Viral yük $\geq 1 \times 10^9$ kopya /mL \rightarrow mortalite oranında ciddi artış ($p < 0.001$)



Saksida A, et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Clinical and Vaccine Immunology 2010

**Viral yük $\geq 1 \times 10^9$ RNA kopya/mL
mortaliteyi göstermede;**

- **% 88.9 sensitif**
- **% 92.6 spesifik**
- **pozitif prediktif değeri % 80**

Tedavi

- **Destek tedavisi**
- **Antiviral tedavi**
 - Ribavirin ?
 - Oral ribavirin
 - IV ribavirin
- **Hiperimmunoglobulin ?**

Destek Tedavisi

- Sıvı-elektrolit desteği
- **Platelet süspansiyonu**
- **Taze donmuş plazma**
- **Eritrosit süspansiyonu**
- Analjezik/antipiretik tedavisi
- Gastrointestinal sistem kanama profilaksisi
- Menstrual kanama profilaksisi
- Solunum desteği
- Hemodiyaliz
- **Plazmaferez**
- Antibiyotik tedavisi

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 12, Number 9, 2012
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/vbz.2011.0896

Case Management and Supportive Treatment for Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Hakan Leblebicioglu,¹ Hurrem Bodur,² Basak Dokuzoguz,² Nazif Elaldi,³ Rahmet Guner,⁴
Iftihar Koksal,⁵ Halil Kurt,⁶ and Gonul Cicek Senturk⁷

TABLE 1. SUPPORTIVE CARE IN CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER^a

<i>Treatment</i>	<i>Indication</i>	<i>Dose</i>
Fluid replacement (crystalloid or synthetic colloid)	Fluid deficiency, restricted oral intake	
Platelet suspension	Hemorrhage and thrombocytopenia Presence of clinically- significant bleeding (e.g., hematemesis, melena, or epistaxis) and platelet count <50,000/mm ³ Platelet count <10,000/mm ³ in patients with no fever or abnormalities in coagulation parameters Platelet count <20,000/mm ³ with fever or systemic hemostatic defect Platelet count <50,000/mm ³ in patients who are to undergo an invasive intervention	1 U platelets by apheresis or 1 U random platelets/ 15 kg
Fresh frozen plasma	Synthesis defect PT/INR 1.5 times the upper limit of normal or aPTT upper limit of normal	10–15 mL/kg/day, divided into two doses
Fluid replacement and erythrocyte suspension	Hemorrhage	
Rapid fluid replacement (crystalloid or synthetic colloid) and erythrocyte suspension	Grade 4 Blood loss >40% (>2000 mL)	
Rapid fluid replacement (crystalloid or synthetic colloid) and erythrocyte suspension	Grade 3 Blood loss 30–40% (1500–2000 mL)	
Fluid replacement (crystalloid or synthetic colloid), erythrocyte suspension (in anemia, continuing blood loss or in cardiac reserve deficiency)	Grade 2 Blood loss 15–30% (750–1500 mL)	
Erythrocyte suspension administration is not needed (excluding anemia and secondary fluid loss, cardiac and respiratory complications)	Grade 1 Blood loss <15% (<750 mL)	
Paracetamol	Fever, pain	10 mg/kg, in 4- to 6-h intervals
Antibiotics (of corresponding spectrum)	Secondary infection (e.g., sepsis or pneumonia)	
Hemodialysis	Renal insufficiency Hyperpotassemia Severe metabolic acidosis Uremic pericarditis Fluid load	
Mechanical ventilation	Respiratory failure PAO ₂ <55 mm Hg (FIO ₂ ≥60% O ₂) PACO ₂ >45 mm Hg pH <7.3	

^aModified from World Health Organization 2001; British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force 2003; Bosly et al. 2007; Grippi et al. 2008; Kleinman and May 2011; O'Shaughnessy et al. 2004; Pannu et al. 2008; Spiess et al. 2010.

PT, prothrombin time; INR, International Normalized Ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; PAO₂, partial arterial oxygen pressure; FIO₂, fraction of inspired oxygen; PACO₂, partial arterial carbon dioxide pressure.

İnsan İmmunoglobulin Tedavisi

- IgG, KKKA virüsü için nötralizan antikorlardır
- Ağır hastalarda IgG cevabı gelişemez
- İmmünglobulin tedavisinde amaç, KKKA'ya karşı bağışıklık gelişmiş hastalardan elde edilen immünglobulinlerin akut hastalık sırasında verilmesidir

Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever

SIR,—Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is a life-threatening disease reported in many countries in Europe, Asia, and Africa.¹ An average of 25 cases per year are reported in Bulgaria. For the past 15 years 'CCHF-Bulin' (a specific human immunoglobulin for intramuscular administration) has been used in this country, besides general supportive measures, for the treatment of patients with CCHF. This is produced at the Institute for Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, from the plasma of donors who have been boosted with one dose of vaccine against CCHF. It contains antibodies to CCHF virus in a titre 16 (by immunodiffusion)

Vassilenko, S.M., Vassilev, T.L., Bozadjiev, L.G., et al. (1990): Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo Haemorrhagic fever. Lancet, 335, 791–792.

A new specific immunoglobulin for ('CCHF-Venin') has now been prepared by us from the same plasma pool of boosted donors, by a combined ethanolpolyethyleneglycol fractionation method with a ion-exchange purification step. The final product is free from

In the summer of 1989 seven patients with severe CCHF received, besides conventional treatment, an average of 30 ml CCHF-venin and 30 ml CCHF-bulin. In all cases CCHF virus was isolated from the blood. The patients recovered quickly, their leucocyte and platelet counts returned to normal, and coagulation abnormalities were corrected. Their bleeding tendency ceased. No side-effects were observed and the patients were discharged in good health. There was no control group of cases of the same severity

Short Communication

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

Ayhan Kubar*, Mustafa Haciomeroglu¹, Aykut Ozkul², Umit Bagriacik³,
Esragul Akinci⁴, Kenan Sener, and Hurrem Bodur⁴

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

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

Metod

- Daha önceden KKKA geçirmiş 22 gönüllü donörden alınan plazma havuzundan CCHFV hiperimmunoglobulin hazırlandı
- Tüm gönüllüler sağlıklı ve kan donörü olma kriterlerini taşıyordu (HBV, HCV, ve HIV negatif)
- KKKA tanısı doğrulanmış toplam 26 hasta çalışmada yer aldı
- Hastalar kliniğe kabul edildiğinde kan numunesi alındıktan sonra 10 ml hiperimmunoglobulin iv. uygulandı (150 ml SF içerisinde 1 saatte gidecek şekilde)

Metod

- Hastaneye yatıştan 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 ve 168. saatlerde kan alındı
- One-step real-time reverse transcriptase-PCR (7500 real time PCR system; Applied Biosystem, Foster City, Calif., USA) ile viral yük tayin edildi

Table 3. Overall selected laboratory and clinical characteristics of CCHF patients in the study

Case no./ risk group	Selected laboratory parameters								Selected clinical characteristics		
	Anti-CCHF IgM/IgG	Leukocyte count ¹⁾ (cells/mm ³)	Platelet count ¹⁾ (platelets/mm ³)	AST ²⁾ (U/L)	ALT ²⁾ (U/L)	LDH ²⁾ (U/L)	CPK ²⁾ (U/L)	INR ²⁾	Fever	Bleeding (any kind)	Day of symptom before admission
1/HR	+/-	2,600	10,000	697	303	3,151	5,957	1.29	+	+	3
2/HR	+/+	1,400	15,000	542	876	939	311	0.98	+	+	10
3/HR	+/-	1,600	90,000	36	21	239	81	1.26	+	-	1
4/HR	+/+	1,300	10,000	1,319	464	1,825	686	1.15	+	+	7
5/LR	+/-	1,500	75,000	699	358	740	298	1.06	+	+	5
6/LR	+/-	2,100	81,000	141	102	340	293	1.28	+	+	5
7/HR ³⁾	+/-	6,900	23,000	1,929	721	5,342	3,452	1.42	+	+	6
8/HR	+/+	1,100	12,000	340	197	943	1,778	1.47	+	-	1
9/HR	+/-	1,400	69,000	170	69	365	894	1.31	+	-	2
10/HR	+/-	2,200	18,000	374	154	776	351	1.00	+	+	1
11/LR	+/-	1,300	73,000	44	37	257	50	1.11	+	-	3
12/HR	+/-	1,900	118,000	249	160	393	177	1.11	+	-	2
13/HR	+/+	2,700	10,000	205	144	522	185	1.30	+	-	1
14/LR	+/-	1,400	56,000	116	125	280	97	1.00	+	-	1
15/LR	+/-	1,200	59,000	149	76	421	210	1.08	+	+	1
16/HR	+/-	1,900	69,000	90	46	302	714	1.05	+	-	2
17/HR	+/-	2,000	83,000	71	59	241	194	1.25	+	+	1
18/HR ³⁾	+/-	1,500	20,000	501	208	1,431	2,227	1.36	+	+	4
19/HR	+/+	500	57,000	152	84	292	167	1.14	+	+	1
20/LR	+/-	2,400	25,000	573	367	743	759	1.27	+	+	4
21/LR	+/-	2,000	17,000	323	76	531	849	1.00	+	-	2
22/LR	+/-	2,300	114,000	107	91	294	131	1.12	+	+	2
23/LR	+/-	6,300	40,000	101	51	288	135	1.00	+	-	1
24/HR	+/+	2,100	16,000	327	120	667	876	1.20	+	-	1
25/LR	+/-	1,900	58,000	117	63	222	49	1.08	-	-	1
26/LR	+/-	3,200	29,000	396	239	556	907	1.06	+	+	1

¹⁾: Lowest values during the course.²⁾: Highest values during the course.³⁾: Patients died.

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatine phosphokinase; INR, international normalized ratio; HR, high risk; LR, low risk.

Sonuçlar

- Viral yükü $> 10^8$ kopya/mL olan 15 hasta yüksek riskli grup olarak tanımlandı
- Bu grupta yaşam oranı %86.6 (13/15) bulundu; 2 hasta CCHFV hiperimmunoglobulin uygulanmasına rağmen öldü
- Önceki çalışmalarda yüksek riskli grupta fatalite hızı 90% gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (*Duh D et al. EID; Cevik M et al. CID*)
- Bu çalışmada ise hiperimmunoglobulin uygulanan yüksek riskli grupta fatalite oranı %13.3 (2/15) bulunmuştur

Table 2. Viral load data of the patients in low-risk group having viral load of 10^7 copies/mL or lower

Case no. sex, age	C_T values ¹⁾ at all time intervals and viral loads at 0 h						
	0 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
5 F, 58	27.3 3.2×10^6	27.6	31.6	UT ²⁾			
6 F, 39	24.9 4.6×10^7	26.9	27.2	30.9	UT		
11 F, 58	23.5 7.9×10^7	24.3	25.9	23.4	25.2	32.5	UT
14 F, 41	24.6 5.2×10^7	25.0	25.1	31.2	UT		
15 F, 66	27.6 2.2×10^6	29.7	36.1	28.3	30.3	UT	
20 F, 63	28.5 3.0×10^5	30.5	29.7	30.9	31.2	UT	
21 F, 54	27.1 4.1×10^6	31.5	28.0	30.6	31.1	33.2	UT
22 F, 53	27.3 3.3×10^6	28.6	28.1	28.3	29.9	33.3	UT
23 M, 62	25.9 8.9×10^6	26.0	27.2	28.4	32.6	UT	
25 F, 35	29.5 7.0×10^4	31.2	30.9	30.8	35.0	UT	
26 M, 61	28.3 3.4×10^5	26.0	27.5	25.1	33.1	UT	

¹⁾: Higher C_T values correlate with low viral loads and vice versa.

²⁾: UT, under threshold value.

Table 1. Viral load data of the patients in high-risk group having viral loads of 10^8 copies/mL or higher

Case no. sex, age	C_T values ¹⁾ at all time intervals and viral loads at 0 and 48 h										
	0 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
1	17.7	No data	20.1	23.0	25.6	26.7					
M, 28	2.6×10^{10}					6.2×10^6	29.1	UT ²⁾			
2	20.5	20.2	20.6	20.9	21.3	22.7					
M, 60	5.3×10^9					2.8×10^8	31.5	UT			
3	21.0	20.8	21.6	21.3	22.0	25.3	26.2	27.8	31.6	UT	
M, 25	7.9×10^8					7.9×10^6					
4	20.3	20.9	20.8	19.9	21.8	25.9	29.3	20.7	31.9	30.3	UT
F, 57	6.0×10^9					8.8×10^6					
7 ³⁾	21.9	21.2	22.1	22.6	19.6	19.2	19.1				
M, 53	5.2×10^8					7.1×10^9					
8	20.0	20.2	21.1	19.9	23.5	24.9	25.2	25.4	30.1	UT	
M, 53	2.5×10^9					4.7×10^7					
9	21.0	21.9	24.8	23.7	21.3	23.8	28.6	33.1	UT		
M, 21	7.7×10^8					7.2×10^7					
10	23.0	24.9	26.0	25.3	25.8	29.2	37.3	UT			
F, 64	1.5×10^8					7.5×10^4					
12	22.6	22.5	22.8	22.9	22.4	25.2	26.5	32.4	UT		
F, 47	2.9×10^8					7.8×10^6					
13	16.0	16.7	16.5	16.2	17.4	17.5	19.5	28.8	36.1	UT	
M, 49	3.3×10^{11}					4.7×10^{10}					
16	22.0	22.2	22.3	23.7	23.4	29.7	UT				
M, 73	5.1×10^8					7.2×10^4					
17	22.5	24.3	27.9	27.4	27.0	35.5	UT				
M, 76	3.4×10^8					1.0×10^3					
18 ³⁾	20.2	20.8	20.4	19.6	23.4	17.8					
M, 59	2.3×10^9					2.7×10^{10}					
19	18.8	21.4	21.0	20.9	23.1	23.9	24.0	30.8	UT		
F, 49	8.7×10^9					4.6×10^7					
24	22.8	21.8	23.0	22.0	23.8	27.0	34.5	UT			
M, 21	2.3×10^8					2.9×10^6					

¹⁾: Higher C_T values correlate with low viral loads and vice versa.²⁾: UT, under threshold value.³⁾: Patients died.

Sonuçlar

- Çalışma sonucuna göre;
 - Eğer 48. saatte sıfır zamanına göre viral yükte 1 log'luk düşme varsa hasta yaşıyor
 - Tersine 1 log'luk yükselme oluyorsa, fatalite için kötü prognostik gösterge oluyor
- Özellikle yüksek riskli grupta CCHFV hiperimmunoglobulin uygulaması KKKA tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır



Case Report

Double filtration plasmapheresis for a case of Crimean-Congo hemorrhagic fever

Başak C. Meço ^{a,*}, Osman Memikoğlu ^b, Osman İlhan ^c, Erol Ayyıldız ^c, Ceren Gunt ^a, Necmettin Ünal ^a, Mehmet Oral ^a, Melek Tulunay ^a

^a Ankara University, Faculty of Medicine Anesthesiology and ICM Department, Turkey

^b Ankara University, Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Turkey

^c Ankara University, Faculty of Medicine Hematology Department, Therapeutic Apheresis Center, Turkey

- 44 yaşında erkek hasta
- KKKA PCR pozitif
- Giriş Değerleri:
- PLT 12,000/mm, Hb 15.4 g/dl, AST 365 U/L, ALT 134 U/L, GGT 120 U/L, bil. 0.4mg/dL
- Yoğun bakım ünitesinde izlem
- Ribavirin ve destek tedavisi (trombosit, TDP vb)
- Genel durumunda kötüleşme (multipl hematoma/ekimoz, PLT 9,000/mm, Hb 6.3 g/dl)
- Viral yükü düşürmek amacıyla double filtrasyon plazmaferez (DFPP, Evaflex): Tedavinin 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 ve 11. günlerinde toplam 8 seans
- Yatışın 16. gününde klinik ve laboratuvar iyileşme
- Yatış boyunca toplam 8 U eritrosit, 9 TDP, 32 trombosit süspansiyonu

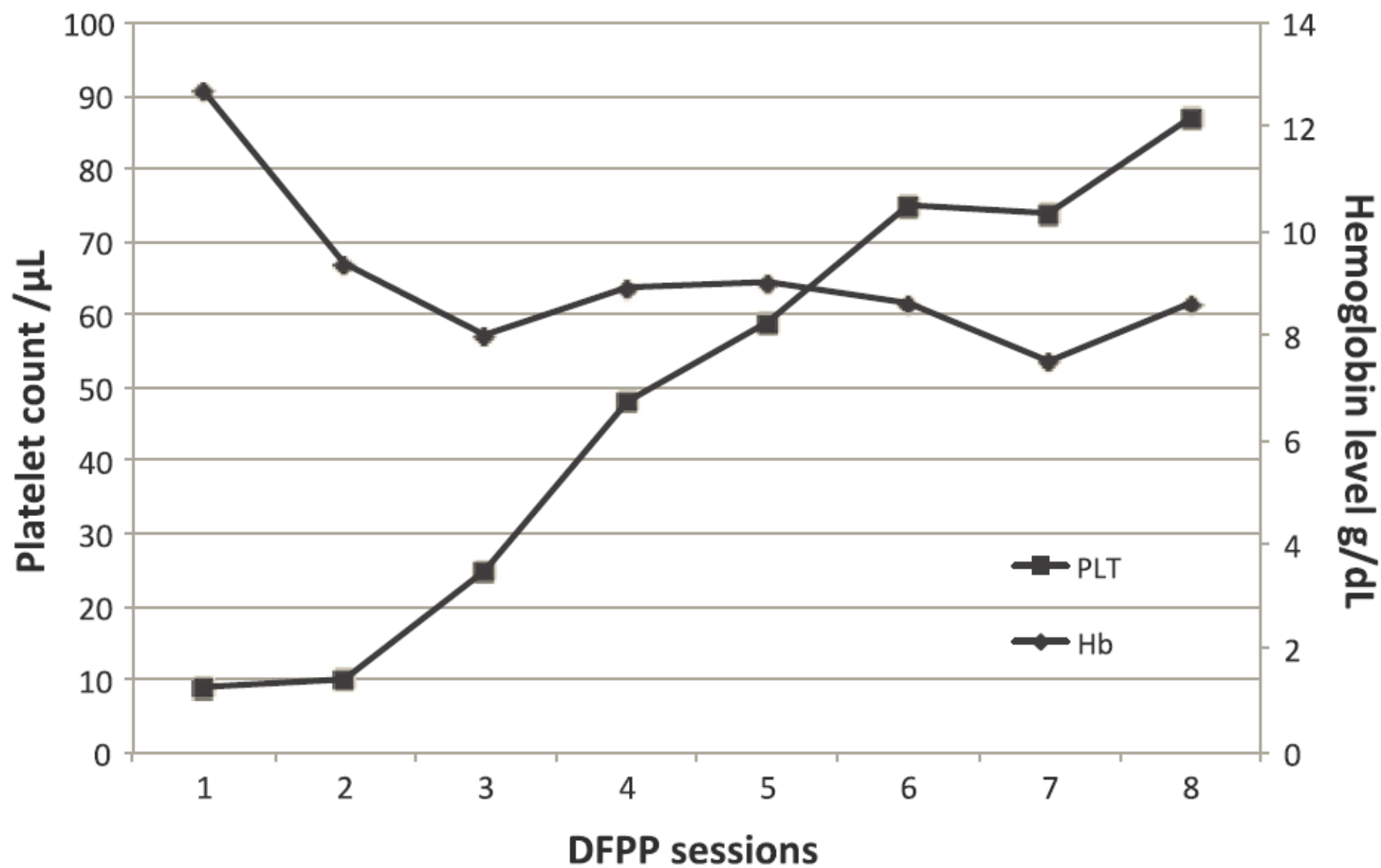


Fig. 1. Hemoglobin and platelet levels during DFPP.

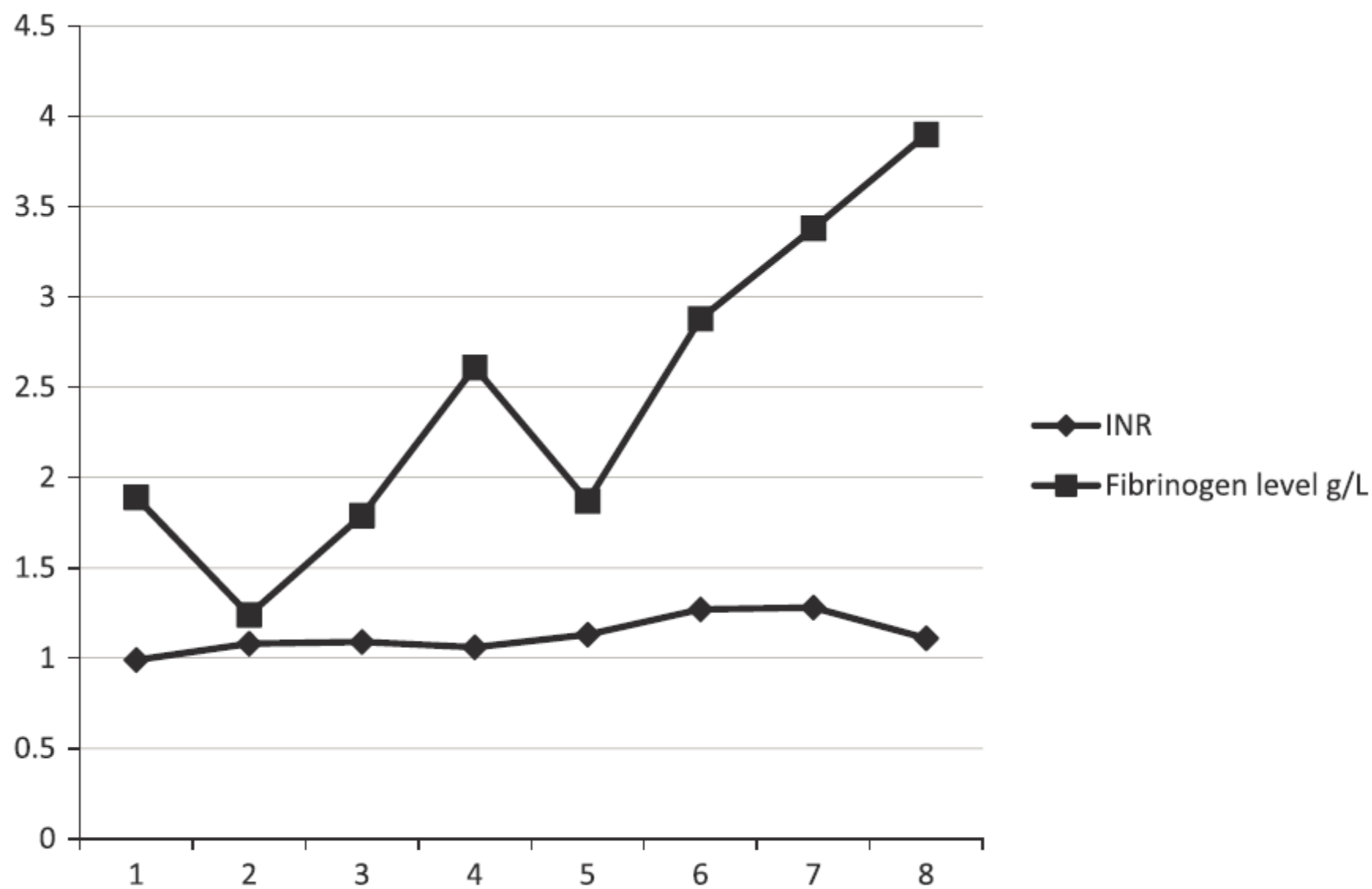


Fig. 2. Fibrinogen and INR levels during DFPP.

A fatal case of healthcare associated Crimean-Congo haemorrhagic fever with severe disease and multi-organ failure

Mustafa Sunbul (1), Saban Esen, (1) Tom E Fletcher (1,2), Ahmed Dilek (3) Nil Guler (4) Nick J Beeching (2,5), Hakan Leblebicioglu (1).

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ondokuz Mayıs University Medical School, Samsun, Turkey
Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom, Department of Intensive Care, Ondokuz Mayıs University Medical School, Samsun, Turkey
Department of Haematology, Ondokuz Mayıs University Medical School, Samsun, Turkey
NIHR Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, University of Liverpool, Liverpool L69 7BE, United Kingdom

- 27 yaşında acil serviste çalışan sağlık personeli
- İğne yaralanması sonrası KKKA
- Çok sayıda komplikasyon: Koagülopati, pulmoner hemoraji, solunum yetmezliği, ensefalopati, akut böbrek yetmezliği
- Tedavi: Ribavirin, double filtrasyon plazmaferez (4. günde), KKKA hiperimmünglobulin, hemodiyaliz, mekanik ventilatör, kan ürünleri (94 U TDP, 18 U ES, 19 U trombosit)
- Yatışının 11. gününde multi-organ yetmezliği sonucu exitus

Viral Kanamalı Ateşlerde İzolasyon Önlemleri (WHO ve CDC Rehberleri)

- **Hastanın izole edilmesi**
- **El hijyenine uyulması**
- **Koruyucu ekipmanın giyilmesi**
- **Güvenli enjeksiyon**
- **Tıbbi atıkların güvenli atılması**
- **Ölen hastaların güvenli gömülmesi**



Aşı

- Bulgaristan'da 1974 yılında bir aşı geliştirilmiş
- Endemik bölgedeki askerlere ve sağlık çalışanlarına uygulanmış
- 1975-1996 yılları arasında vaka sayısının azaldığı, aşılı askeri personelde hastalık gelişmediği belirtilmektedir
- Bulgaristan'da halen kullanılmaktadır

Christova I, Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı 2008;167-70

- Bu gün için WHO'nun kabul ettiği standartlarda üretilmiş ve kullanıma sunulmuş bir aşı yoktur



Teşekkürler