



KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

DR.ÇİĞDEM KADER

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD.

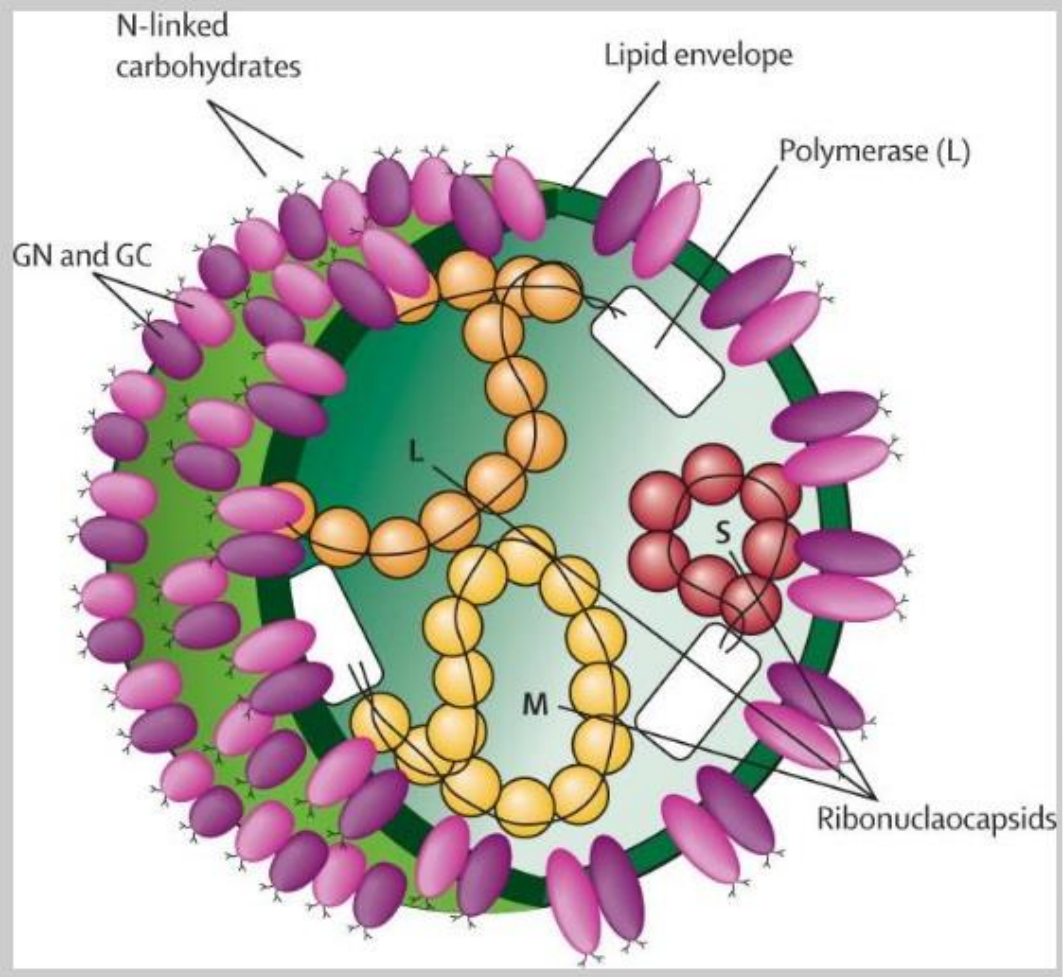
KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜSÜ

Home Information Taxonomy Files Discussions Study Groups Meetings ICTV Report Login/Join

+	Family: <i>Mypoviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	1 genus	history
-	Family: <i>Nairoviridae</i>	Order: <i>Bunyavirales</i>	7 genera	history
+	Genus: <i>Norwavirus</i>	Family: <i>Nairoviridae</i>	1 species	history
+	Genus: <i>Ocetevirus</i>	Family: <i>Nairoviridae</i>	1 species	history
-	Genus: <i>Orthonairovirus</i>	Family: <i>Nairoviridae</i>	41 species	history
	Species: <i>Abu Hammad orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Abu Mino orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Bandia orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Burana orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Chim orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Congoid orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Dera Ghazi Khan orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Dugbe orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history
	Species: <i>Erve orthonairovirus</i>	Genus: <i>Orthonairovirus</i>		history

Bunyavirales takımı içindeki **Nairoviridae** ailesinin **Orthonairovirus** cinsi içinde yer almaktadır

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜSÜ



Fotoğraf: Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK'ün izni ile

- Helikal simetrlili, Yaklaşık 80-120 nm çaplı partiküller, 3 segmentli ve negatif polariteli tek iplikçikli RNA genomuna sahiptir.
- Hücre orijinli ve 5-7 nm kalınlıkta lipid yapıda zarf ile çevrili.
- Zarf üzerinde ise virüs tarafından kodlanan 8-10 nm uzunlukta glikoprotein çıkıntılar mevcut.
- Dış ortama dayanıksız, konakçı dışında yaşayamaz
- Ultraviyole ile hızla inaktive olur
- 56 °C'de 30 dk.'da inaktive olur.
- %1 Hipoklorit ve %2 gluteraldehite duyarlıdır.
- Ribavirine in-vitro duyarlıdır.

Schematic presentation of the virus structure Copyright © 2006 Şebnem Eren

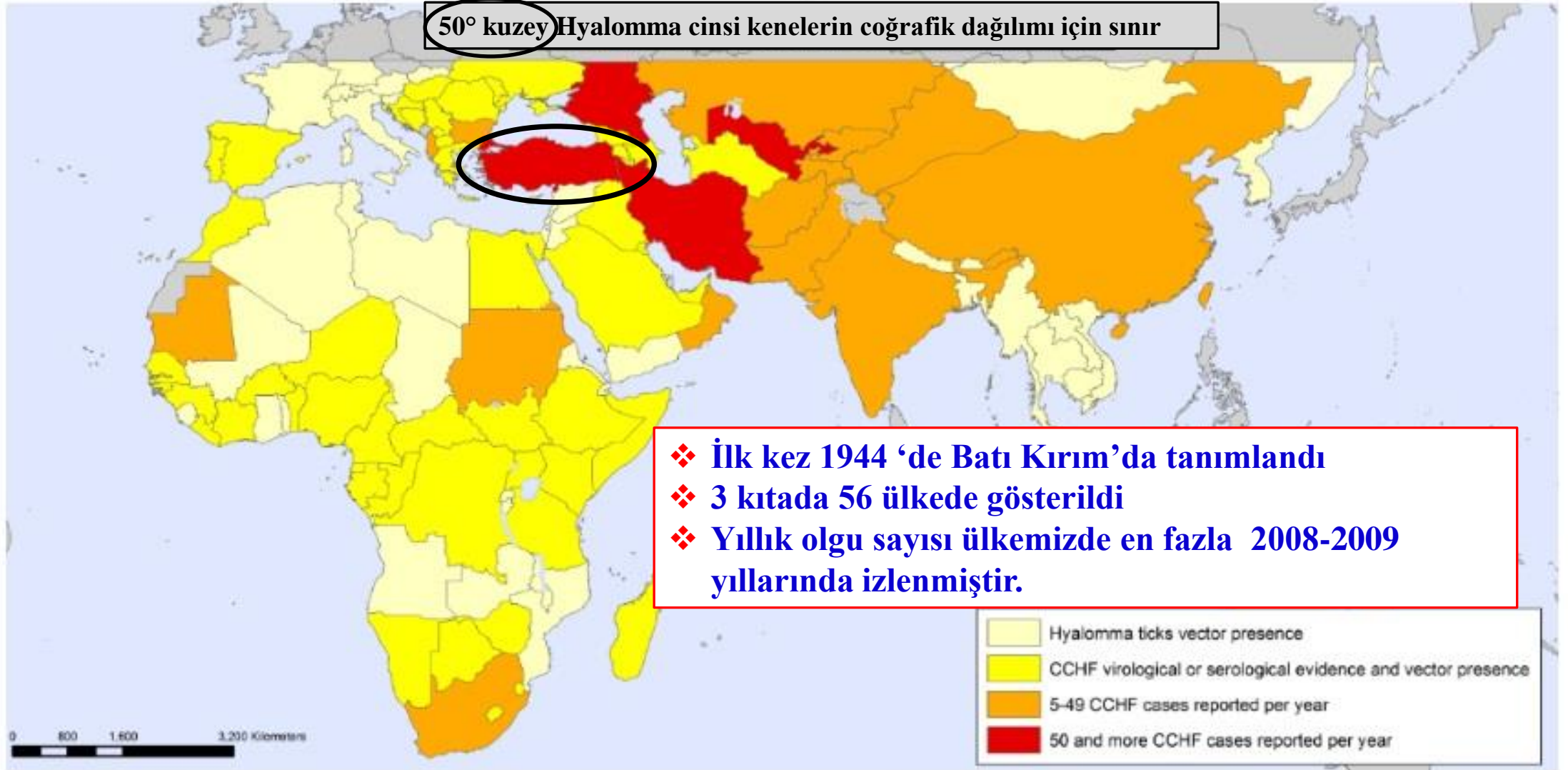
Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006 Apr;6(4):203-14

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ VEKTÖR



Hyalomma marginatum marginatum

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi'nin Coğrafik Dağılımı



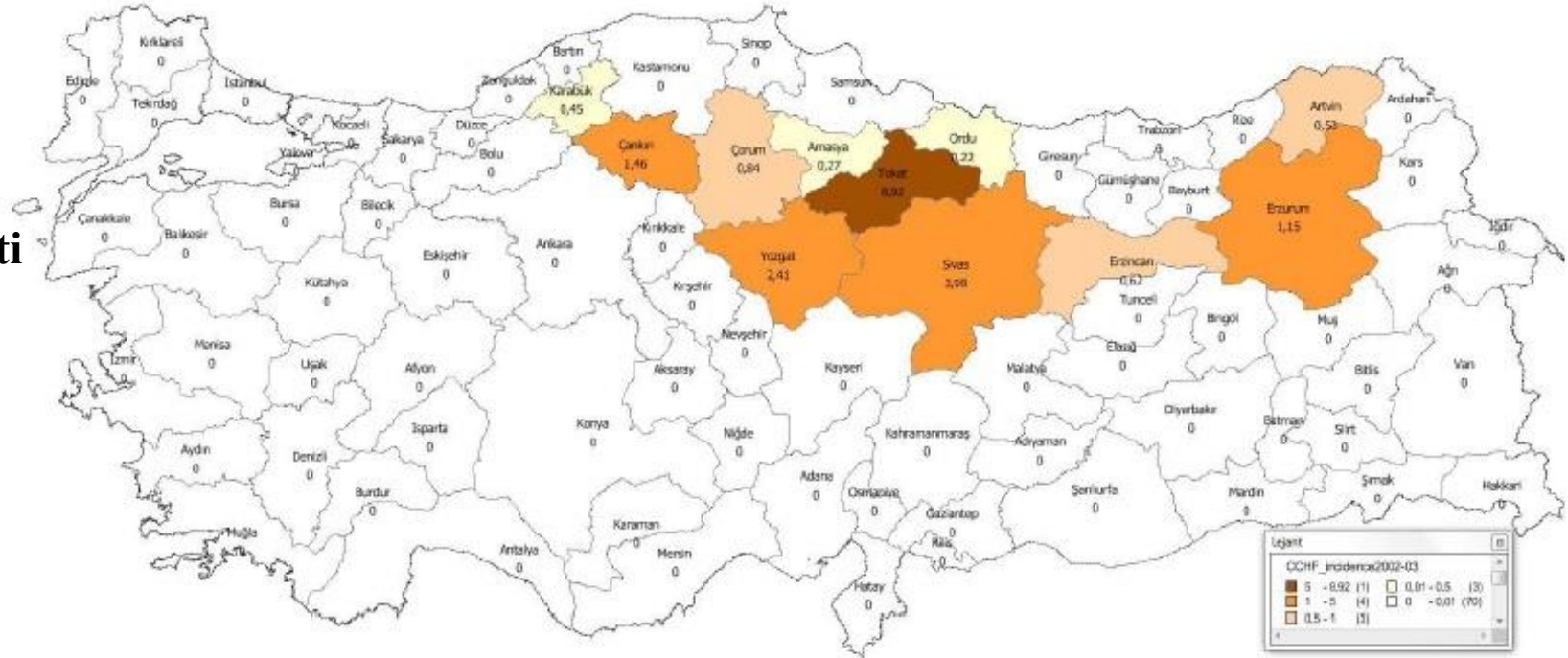
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers 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

 World Health Organization
© WHO 2017. All rights reserved.



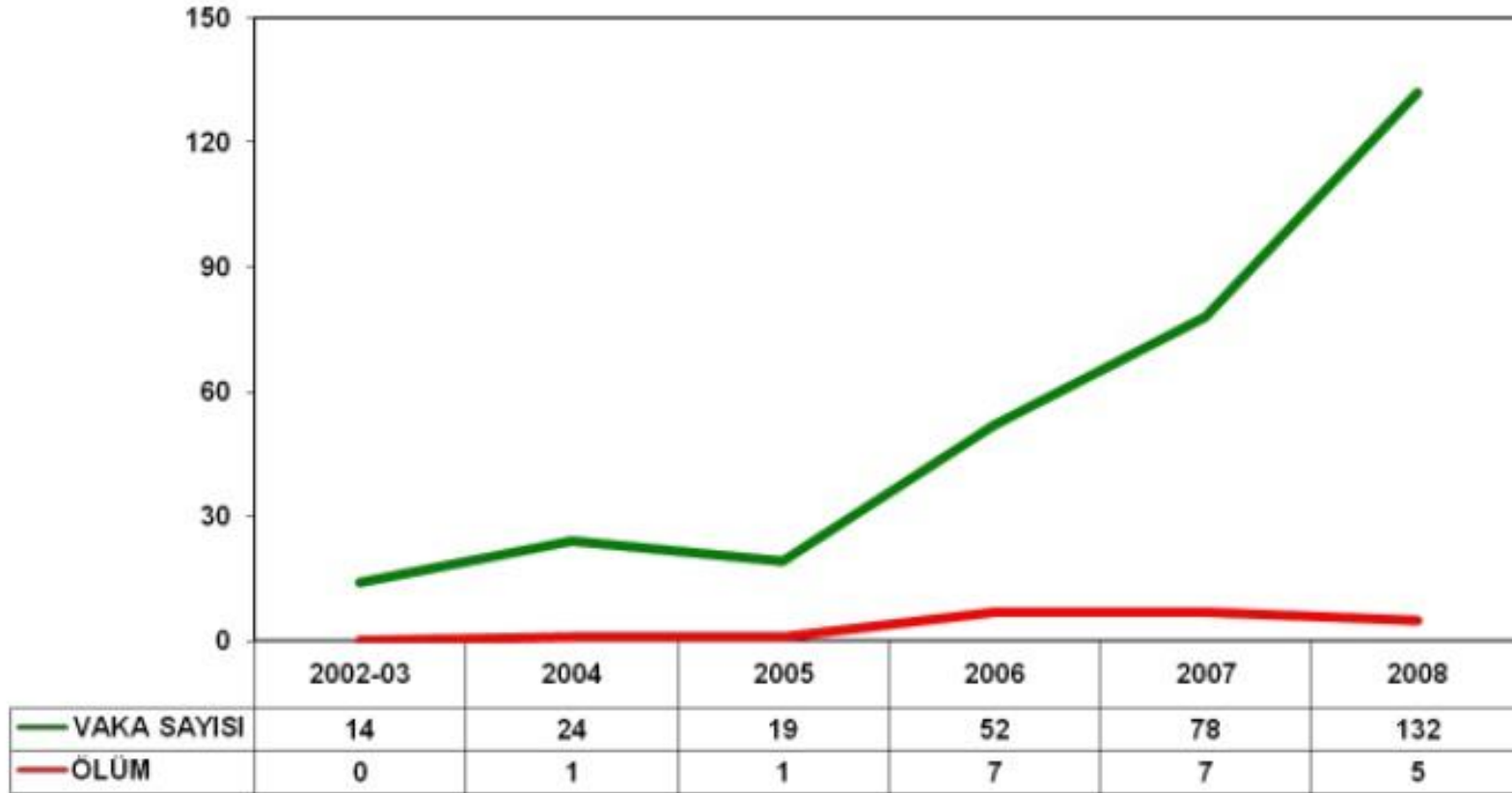
Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2002-2003)



❖ 2002 yılında dikkati çekti

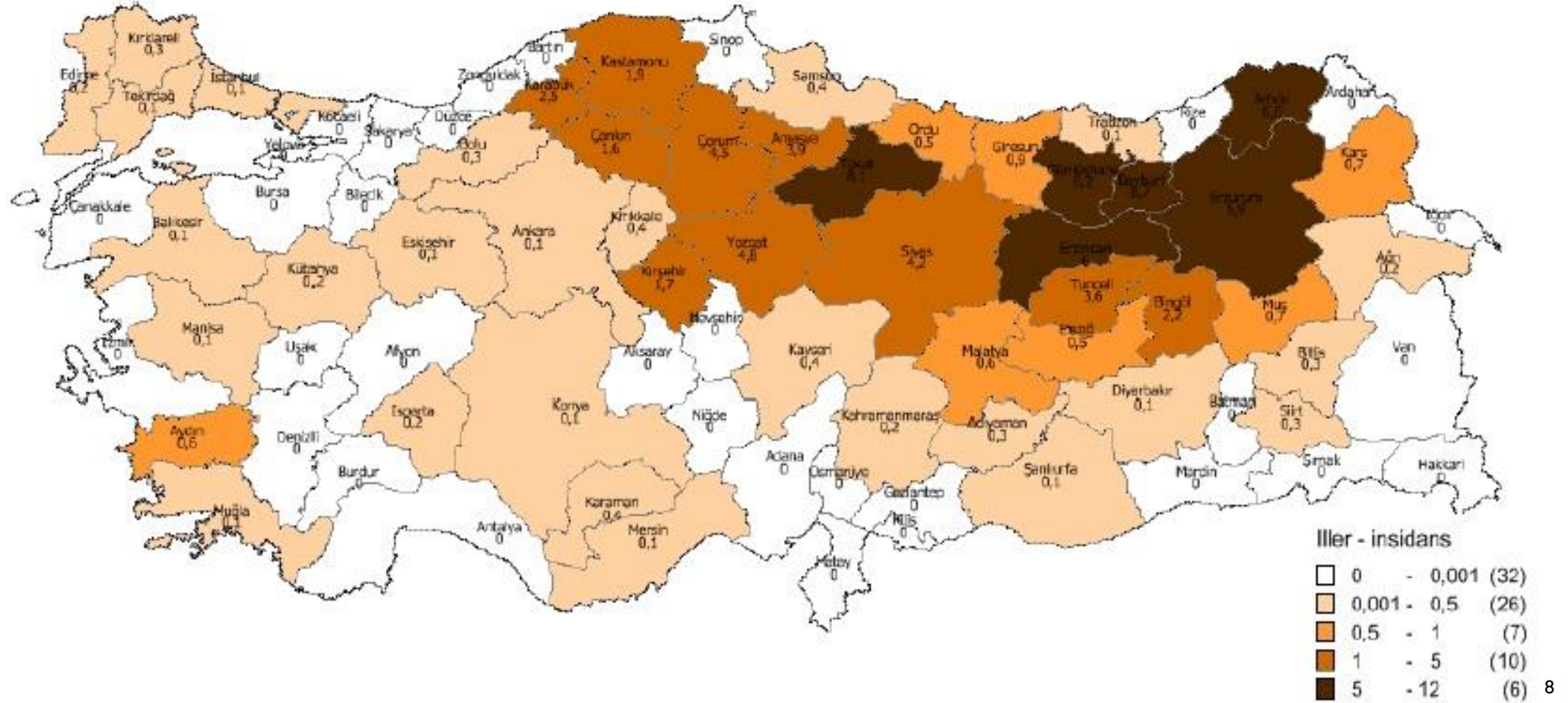
❖ 2003 yılında kanıtlandı

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Vakalarının ve Ölümünün Yıllara Göre Dağılımı (Yozgat; 2002-2008)





Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2017)



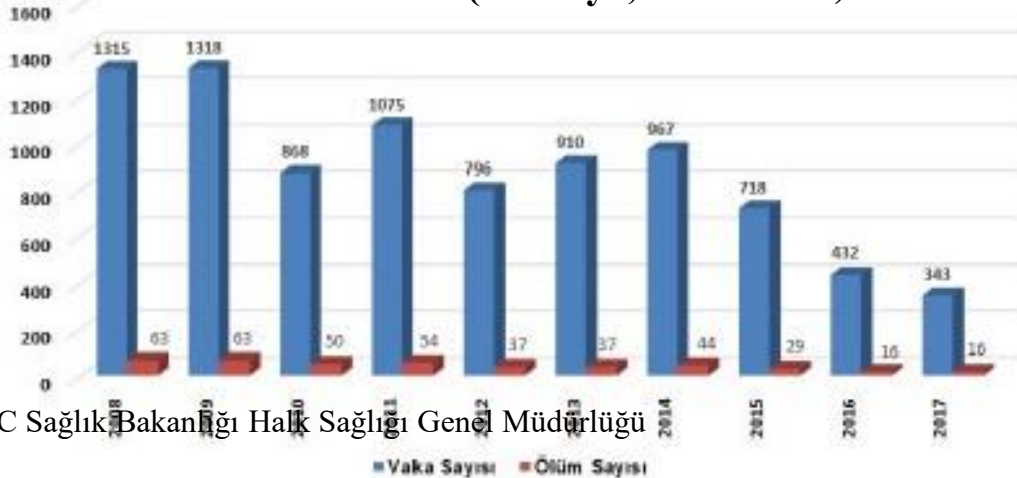
KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ (KKKA)

Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2008-2017

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	1315	1,84	63	0,88
2009	72.561.312	1318	1,82	63	0,87
2010	73.722.988	868	1,18	50	0,68
2011	74.724.269	1075	1,44	54	0,72
2012	75.627.384	796	1,05	37	0,49
2013	76.667.864	910	1,19	37	0,48
2014	77.695.904	967	1,24	44	0,57
2015	78.741.053	718	0,91	29	0,37
2016	79.814.871	432	0,54	16	0,20
2017	80.810.525	343	0,42	16	0,20

Grafik 1 - Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vakalarının ve Ölümünün Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İstatistik Verileri (Türkiye, 2008-2017)



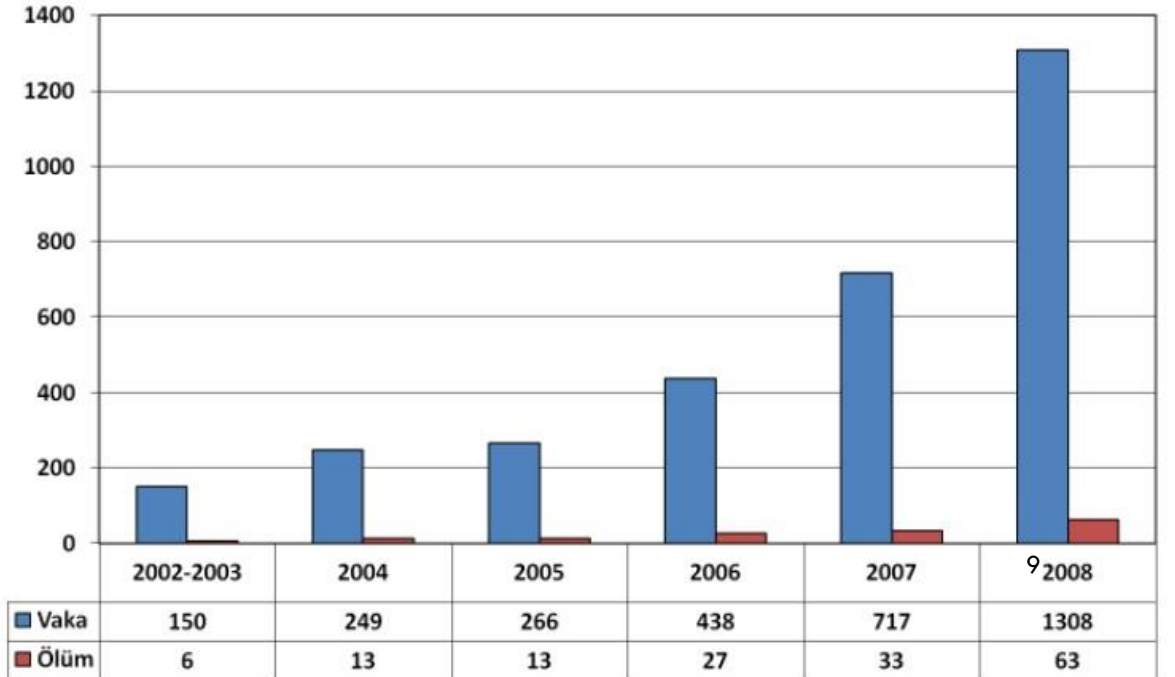
T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Türkiye’de 2002-2018 yılları arasında;

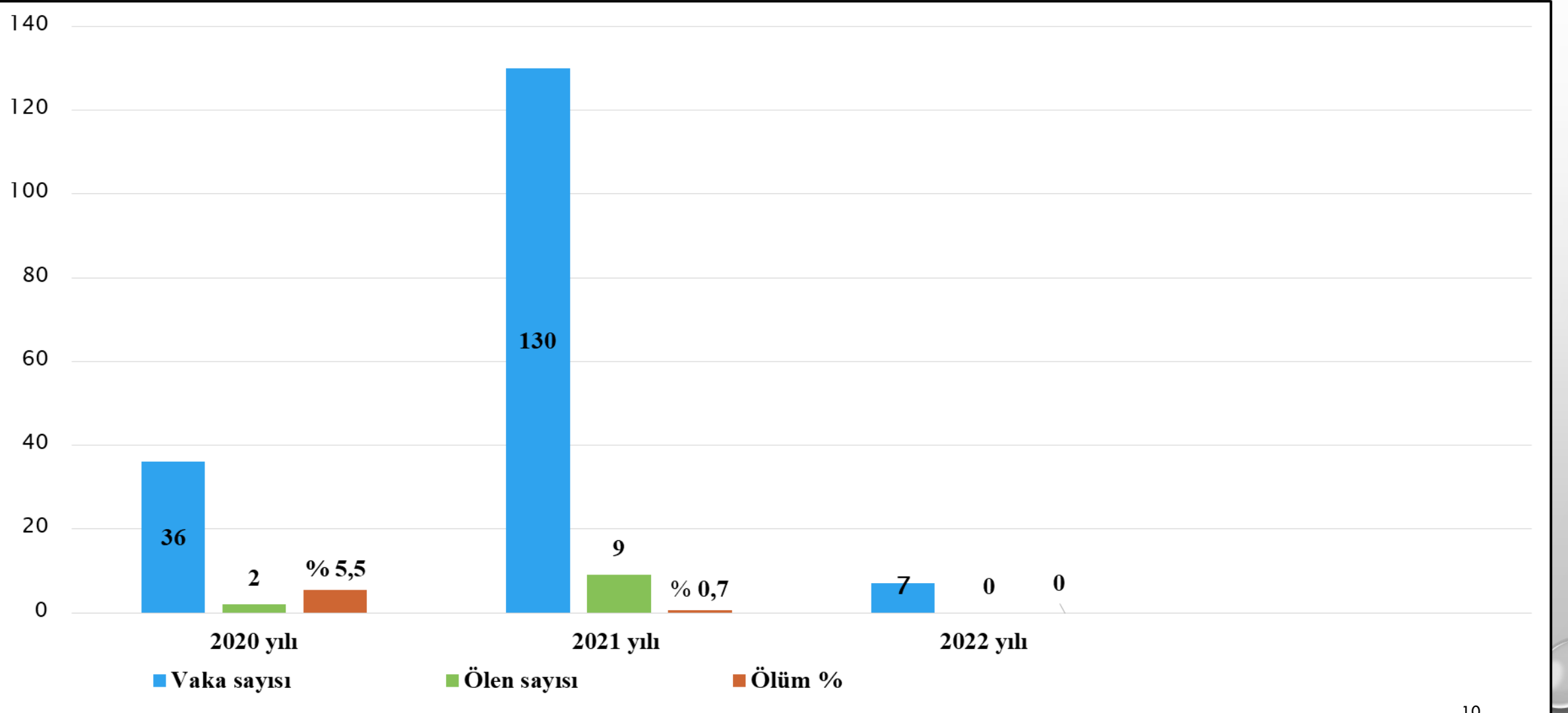
❖ Kanıtlanmış KKKA olgu sayısı **11041**

❖ Ölen hasta sayısı **528 (%4,78)** olarak bildirilmiştir

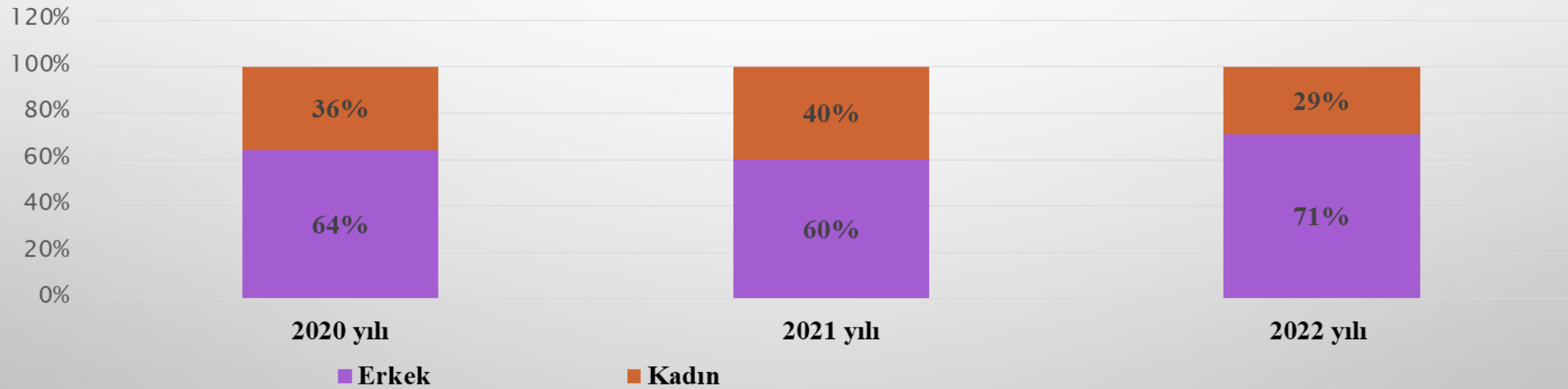
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Vaka ve Ölümünün Yıllara Göre Dağılımı (2002-2008)



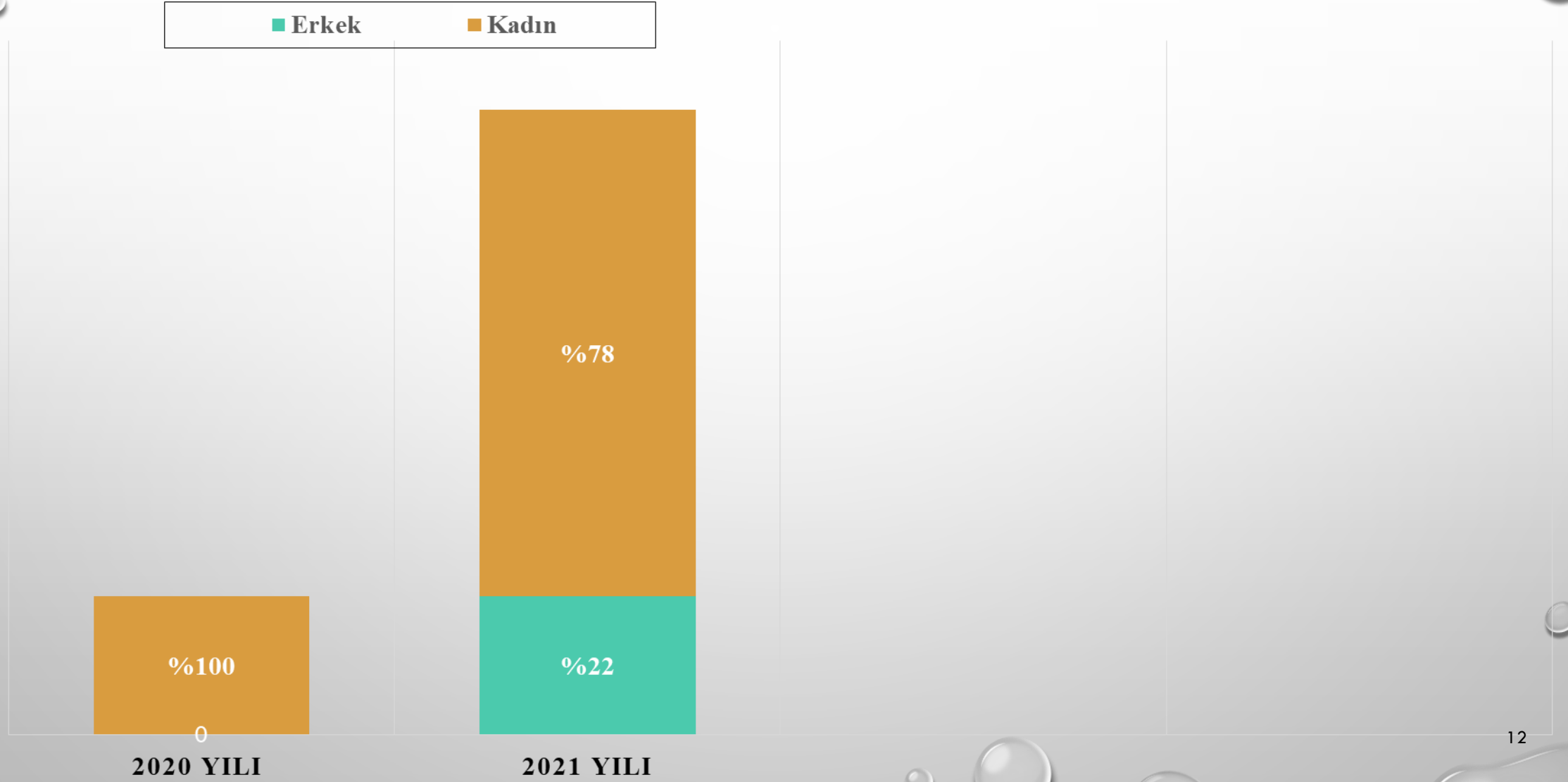
2020-2022 Yılları Arasında Yozgat Bozok Ünv.Tıp Fak.'de Takip Ettiğimiz Vakalar



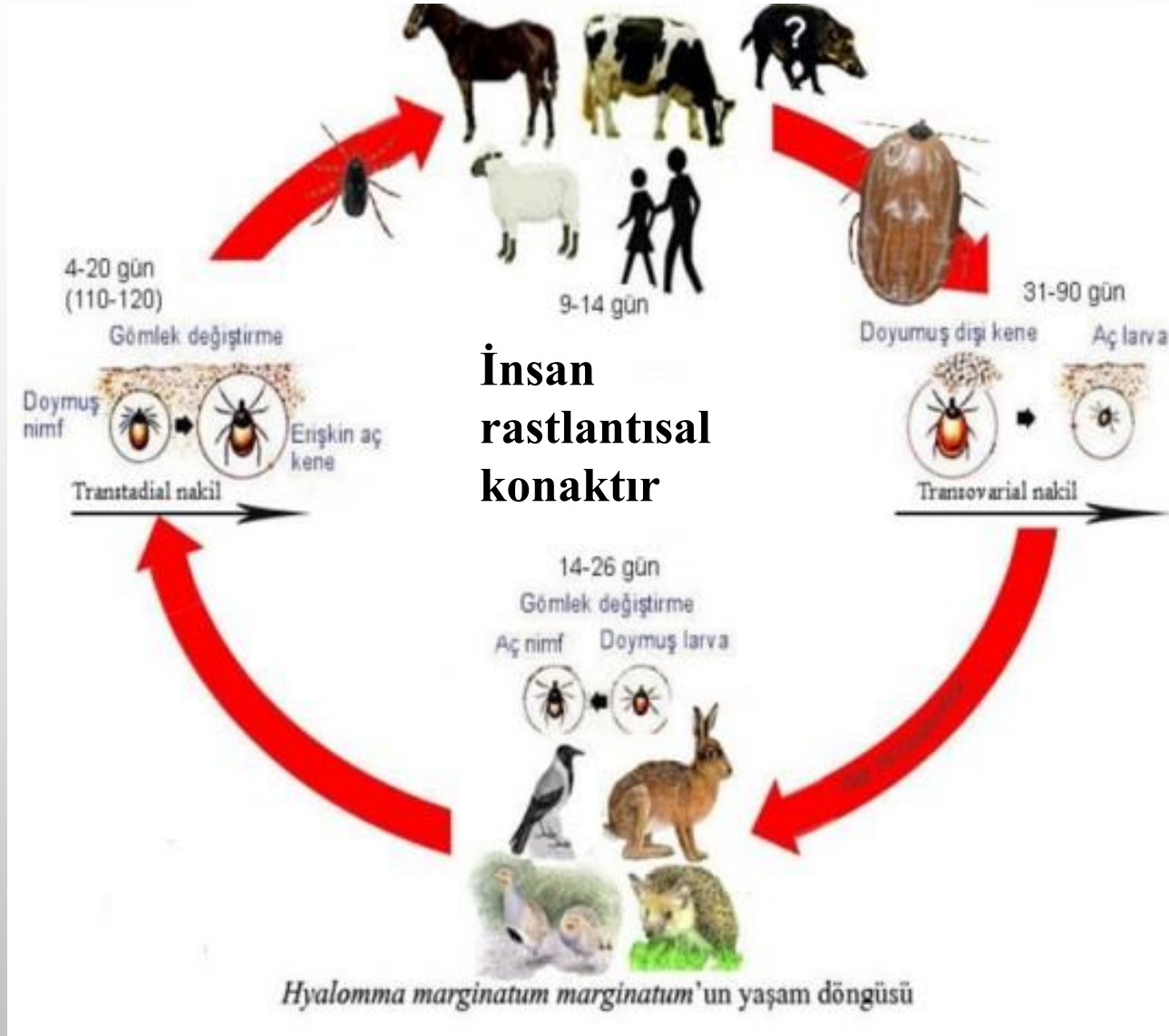
2020-2022 YILLARI ARASINDAKİ TOPLAM VAKALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI



ÖLEN VAKALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI



KKKA Virüsünün Döngüsü

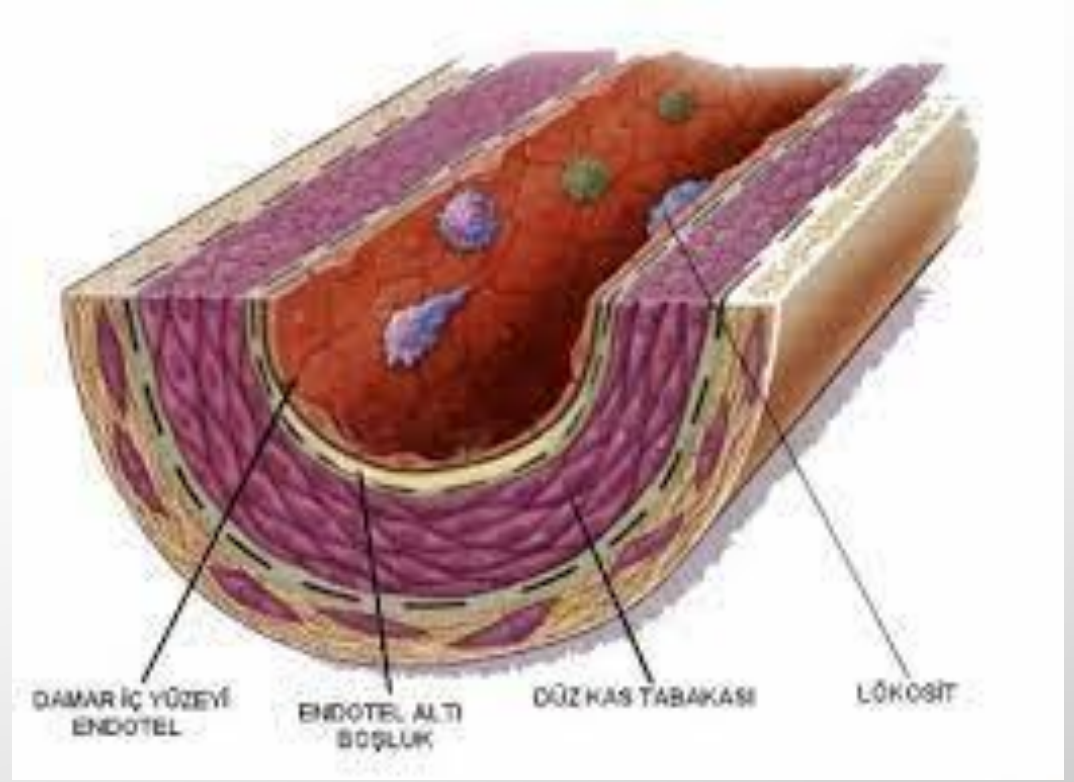
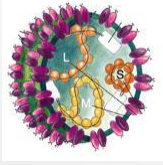


KKKA Bulaş Yolları

❖ İnsanlara hastalık bulaşı

- ❖ Enfekte kenelerin tutunması veya kenelerin ezilmesi sırasında
- ❖ Viremik hayvanların kan veya dokuları ile direkt temas ile
- ❖ Enfekte hastanın kan veya dokularına korunmasız temas ile
(Nozokomiyal)
- ❖ Laboratuardan direkt temas ile
- ❖ Anneden bebeğine vertikal yol ile

PATOGENEZ



Kene ısırması sonucu virüs konakta ilk bariyer olan epiteli geçerek endotel hücrelerine ulaşır. Endotel hücrelerinde aktivasyon ve hasar oluşturur.

PATOGENEZ

Endotel hücrelerindeki hasar;

❖ Virüsün direkt etkisi ve

❖ İndirekt

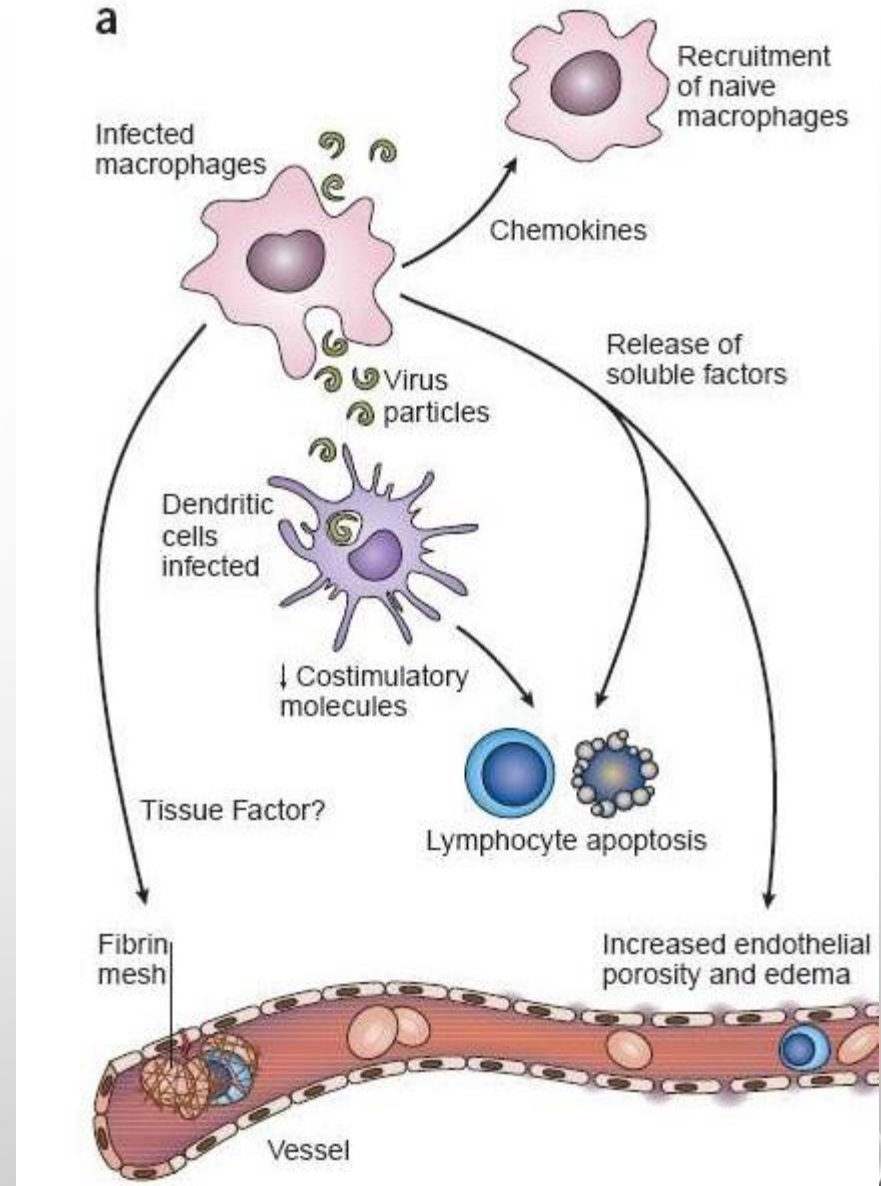
❖ İmmünolojik ve

❖ İnflamatuvar yolların aktivasyonu sonucu oluşur.

❖ Endotel hasarı ile açığa çıkan kollajen, trombositleri uyararak bu bölgede toplanmasına ve gevşek bir pıhtı oluşmasına neden olur.

❖ Ancak endotel hasarı devam ettiği için trombositlerin oluşturduğu pıhtı yetersiz kalır ve intrinsek koagülasyon sistemi aktive olur, fibrin oluşturur.

❖ Fibrin yeterli düzeye gelince konakta protein C ve protein S devreye girer. Pıhtılaşmayı durdurur. Fibrinolitik sistem aktive olur ve fibrin yıkım ürünleri oluşturulur. KKKK de, pıhtı oluşumu devam ederken bir taraftan da fibrin parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulur. Sonuçta Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) meydana gelir



Sebastian H, Virology Journal 2005, 2:42

Erbay A. 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins'. Chapter 5, pages 37-52.

Taşdelen Fışgın N. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2014;7(2):14-8

PATOGENEZ

- Patogenezde;
- Endotel hasarının derecesi,
 - Sitokin fırtınası,
 - Trombositopeni
 - DİK
- Gecikmiş IFN yanıtı, zayıf antikor oluşumu
- Yanında hemofagositoz ve
- Karaciğer hücre nekrozu da kilit rol oynamaktadır.
- KKKA enfeksiyonu sırasında incelenen kemik iliğinde reaktif hemofagositoz saptanmış
- Hemafagositozun KKKA seyrinde görülen sitopenide rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Erbay A. 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins'. Chapter5, pages 37-52.

Akıncı E, Vector Borne Zoonotic Dis 2013;13(7):429-37.

Bray M. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective: Springer; 2007. p.221-31.9.

Ergonul O et al. J Infect Dis 2006;193(7): 941-4.

Karti SS, et al. Emerg Infect Dis 2004

Andersson I et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response. J Med Virol. 2008 Aug;80(8):1397-404

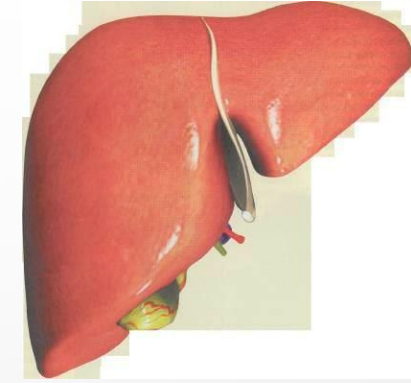
Patogenez-Karaciğer Nekrozu

- Virüsün asıl hedefi

Mononükleer fagositler, Dendritik hücreler

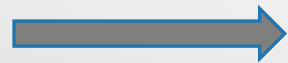
Endotel hücreleri

Hepatositler



- Karaciğer parankimindeki nekroz virüsün doğrudan sitopatik etkisi ile oluşmakta

- Yaygın infeksiyon

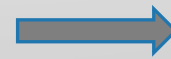


Hücrelerde ödem

Nekroz oluşturmakta

Karaciğer enzimlerinde ↑

- Hemofagositoz + karaciğer disfonksiyonu



KANAMALAR

İnkübasyon Dönemi

- Bulaş yolu, viral yük önemli
- Kene tutunmasından sonra
 - 1-3 (En fazla 9) gün
- Enfekte kan/doku teması sonrası
 - 3-10 (En fazla 13) gün

KKKA Klinik

- Ateş, üşüme-titreme
- Baş ağrısı, kas ağrıları, halsizlik
- Bulantı, kusma, bazı hastalarda ishal
- Birkaç gün sonra kanamalar (cilt, burun vb)
- Ağır hastalarda: Şuur bulanıklığı, melena, şok, multipl organ yetmezliği ve ölüm



KKKA'da İyileşme - Ölüm

- Hafif olgularda iyileşme 9 10. günlerde başlar.
- 9-20.günler arasında
 - Ateş düşer
 - Kanama durur
- İyileşme dönemi uzayabilir (4 hafta veya üzeri)
 - Halsizlik, Yorgunluk, Zayıf nabız , Saç dökülmesi, Terleme, Nörit, Baş ağrısı
 - Baş dönmesi, İştahsızlık, Görme bozukluğu, Hafıza kaybı
- İyileşenlerde sekel kalmaz
- Ölüm sıklıkla (5-14.günlerde) Kontrol edilemeyen viremi, Özgül Ig G antikor yokluğu, ↑ Sitokin seviyeleri nedeniyle gelişen yaygın damar içi pıhtılaşma, massif kanama, şok ve multi organ yetmezliği sonucunda gelişir.

KKKA- Laboratuvar Bulgulari

Trombositopeni

Anemi

Lökopeni/ Lökositoz

AST, ALT, GGT, ALP, LDH, CPK, BUN, Kreatinin



Proteinüri

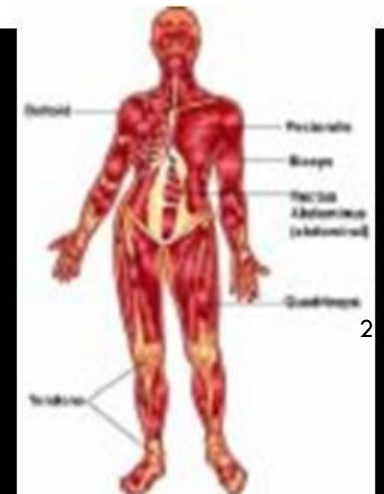
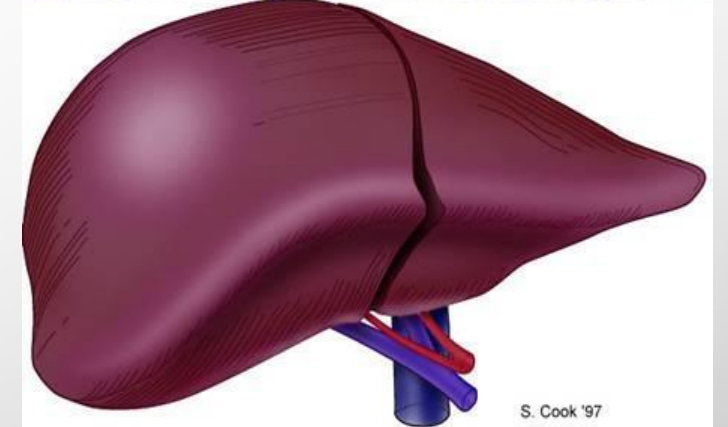
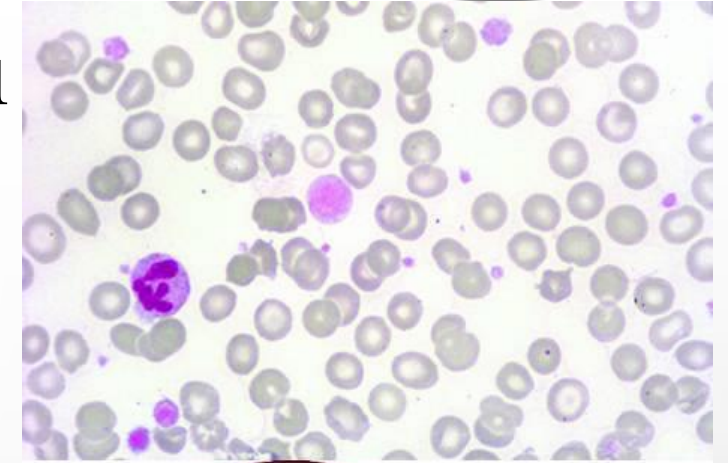
Hematüri

Koagülasyon fonksiyon testlerinde bozulma

PT, aPTT, INR, D dimer

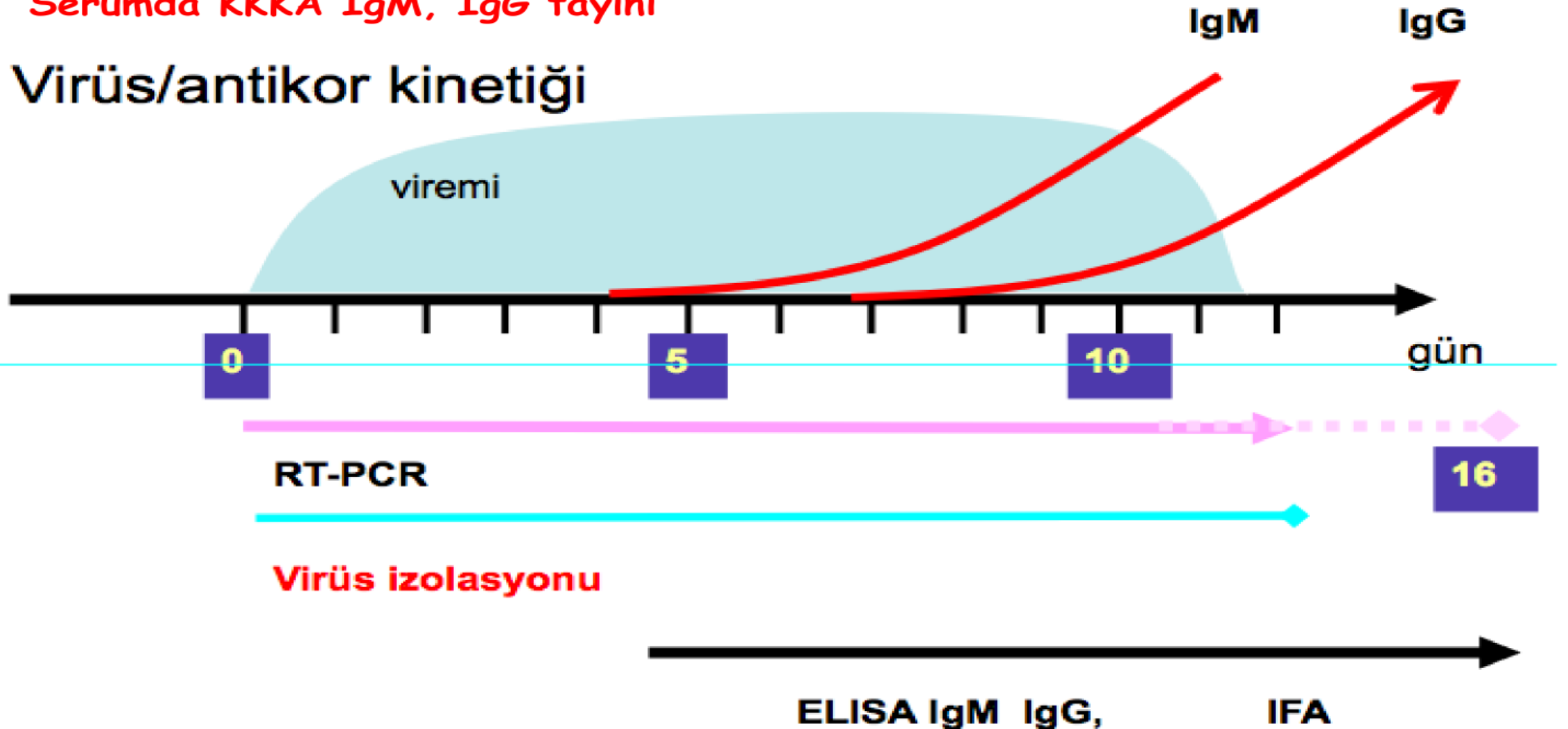


Fibrinojen



Tanı: Moleküler tanı testleri, RT-PCR
Serumda KKKA IgM, IgG tayini

Virüs/antikor kinetiği



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

IgG pozitifliği: 5 yıl (ömür boyu ?)

KKKA Destek Tedavisi

• 1

- Sıvı ve elektrolit takibi
- Koagülopati takibi... Gerekliyse;
 - Taze Donmuş Plazma
 - Trombosit aferezi
- Kanama takibi.....Gerekliyse;
 - Tam kan/Eritrosit suspansiyonu
- Gerektiğinde Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip

KKKA Antiviral Tedavi

- Ribavirin; Tartışmalı
- DSÖ; etkili
- İlk 4 gün
- Ribavirin ??
- Yükleme.... 30 mg / kg
- 4 gün..... 15 mg / kg /gün (6 saat)
- 6 gün.....7.5 mg / kg /gün (8 saat)
- Ribavirinin in vivo ve in vitro çalışmalarında KKKA virüsünün replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş
- Hayvan modellerinde ortalama yaşam süresini uzatır
- FDA onayı yok
- Etkinlik açısından en önemli/ en çok tartışılan ilaç

Tasdelen Fisgin, N. et al. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 28, 929, 2009. Ozbey SB, Kader Ç, Erbay A, Ergönül Ö. Vector Borne Zoonotic Dis. Early use of ribavirin is beneficial in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Vector Borne Zoonotic Dis 2014;14(4):300-2. Cherenov, I.V. et al., Efficacy of antiviral agents in the treatment of Crimean hemorrhagic fever, Klin. Med. (Mosk.), 90, 59, 2012. Ergonul O et al. Clin Infect Dis 2004; 39(2):284-7. Ozkurt Z, et al.. J Infect. 2006; 52 (3):207-15. 144. Mardani, M. et al. Clin.Infect. Dis., 36, 1613, 2003. Koksall, I. et al. J. Clin. Virol., 47, 65, 2010.

OLGU


- 45 Yaş, Erkek
- Çiftçi
- Yozgat /Akdağmadeni
- Şikayeti: Ateş yüksekliği, halsizlik, bulantı-kusma, eklem ağrısı ve öksürük
- Öykü; 5 gün önce vücudundan kene çıkarmış, 4 gün önce öksürük 2 gün önce diğer şikayetleri başlayıp artmış.
- **FM:** solunum sesleri kabalaşmış, TA: 110/70 mmHg, nabız 80/dk, ss: 31/dk., Ateş: 38.7 °C, O₂ sat: %91
- **LAB:** WBC: 1970/μL, lenfosit: 300/μL (%15.2), monosit: 80/μL (%4.1), plt: 83000/μL, Hgb: 12,2 g/dl, Sedim: 27mm/s., CRP: 70,49 mg/L (0,15-5), Feritin: >2000 ng/ml (30-400), D-dimer: 5,61 μg/ml (0,0.5), aPTT: 38 sn (17-32), PT: 19 sn (12-16)
- ALT/AST: 13,5/34.6 (0-40), T/D Bil: 0,345/0.137 mg/dL, CPK: 765 U/L (0-190), BUN/kreatinin: 17/0,84 mg/dL

OLGU

- KKKA PCR: pozitif
- Covid-19 PCR: pozitif
- Favipravir 2x1600 mg tb yükleme, 2x600 mg tb idame tdv
- Taze donmuş plazma ile destek tedavisi uygulandı.
- Thorax CT: covid-19 tutulumunu destekleyen bilateral buzlu cam dansiteleri gözlendi.
- PA Akc.grafisinde infiltrasyon artışı saptandı.
- 5lt/dk nazal oksijen desteğine rağmen O2 sat: %89 olarak seyreden hastanın noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olması nedeniyle 3 gün süre ile 200ml/gün covid-19 immun plazma tedavisi başlandı.
- Immun plazma tedavisi sonrasında kliniği toparlayan Oksijen ihtiyacı azalarak saturasyonu artan hastanın favipravir tedavisi 5 güne tamamlandı. Covid-19 PCR testi yatışınının 10. gününde negatif olarak tespit edildi. KKKA yönelik laboratuvar ve klinik bulguları düzelen hasta taburcu edildi.



Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice

David W. Hawman ^a, Elaine Haddock ^a, Kimberly Meade-White ^a, Brandi Williamson ^a, Patrick W. Hanley ^a, Kyle Rosenke ^a, Takashi Komeno ^b, Yousuke Furuta ^b, Brian B. Gowen ^c, Heinz Feldmann ^a  

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.06.013>

Get rights and content

- ❖ Hawman ve ark. tarafından tip I interferon eksikliği olan farelerde oluşturulan deneysel KKKA enfeksiyonu modelinde
- ❖ Ribavirin tedavisinin erken dönemde viral yükleri baskılayabilirken terminal hastalık gelişimini önleyemediği görülmüştür.
- ❖ Favipiravirin ise; KKKA hastalığının klinik ilerlemesinde geç uygulandığında bile klinik fayda gösterdiği görülmüştür



Research paper

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



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

^a Rocky Mountain Laboratories, NIAID/NIH, Hamilton, MT, USA

^b Research Technologies Branch, NIAID/NIH, Rockville, MD, USA

^c FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., Toyama, Japan

^d Utah State University, Logan, UT, United States

ARTICLE INFO

Keywords:

Crimean-Congo hemorrhagic Fever

Favipiravir

Antiviral

Macaques

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

Hawman ve ark.;

- ❖ Favipiravir tedavisinin KKKAV enfekte sinomolgus makakları üzerinde klinik yararı olduğunu
- ❖ İnsan dışı primat enfeksiyon modelinde de in vivo olarak KKKAV'ye karşı etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir

Treatment of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever by Favipiravir in a Patient with Novel Coronavirus Co-Infection

Ahmet Cumhuri Dülger¹, [Mustafa Yakarışık](#)², Yusuf Emre Uzun³, Ahmet Melih Şahin⁴

¹ Department of Gastroenterology, Giresun State Hospital Affiliated to Giresun University, Giresun, Turkey

² Department of Internal Medicine, Giresun State Hospital Affiliated to Giresun University, Giresun, Turkey

³ Department of Internal Medicine, Dereli State Hospital, Giresun, Turkey

⁴ Department of Infectious Disease, Giresun State Hospital Affiliated to Giresun University, Giresun, Turkey

Doi: 10.12890/2020_002042 - European Journal of Case Reports in Internal Medicine - © EFIM 2020

Olgu Sunumu/Case Report

Mikrobiyol Bul 2021;55(3):445-451/doi: 10.5578/mb.20219813

Geliş Tarihi (Received): 20.12.2020 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 05.05.2021

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastasında COVID-19 Ko-enfeksiyonu: Bir Olgu Sunumu

COVID-19 Co-infection in a patient with Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Case Report

Seyit Ali BÜYÜKTUNA¹ (ID), Mürşit HASBEK² (ID), Caner ÖKSÜZ¹ (ID), Cihad BAYSAL¹ (ID), Murtaza ÖZ¹ (ID), Nazif ELALDI¹ (ID), Mehmet BAKIR¹ (ID)

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

¹ Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas, Turkey.

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

² Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sivas, Turkey.

KKKA Korunma

- Etkili ve onaylı aşısı yok
- Endemik bölgelerde yaşayanlar veya bu bölgelere seyahat edenler bahar ve yaz aylarında kenelere karşı önlem almalı
- Şüpheli veya doğrulanmış olgu ile temas sonrasında ribavirin profilaksisi uygulanabilir.
 - 4 x 0.5 gr/ 7 gün oral
- Temas sonrası ateş ve diğer hastalık belirtiler yönünden 2 hafta takip önerilir.

KKKA Korunma ve Kontrol

- ❖ Hastanın izolasyonu
- ❖ Temas izolasyon önlemleri
- ❖ Damlacık izolasyonu
- ❖ Kontamine alet, ekipman ve yüzey dezenfeksiyonu
- ❖ Tıbbi atıkların dezenfeksiyonu
- ❖ Cenazenin güvenli hazırlanması
- ❖ Hastane personeli ve hasta yakınlarınının bilgilendirilmesi

TEŞEKKÜRLER