

KKKA

Patogenez ve Tanı

Yrd. Doç. Dr. Derya Yapar
Hitit Ü.T.F.
Ekmud-2016

VİRAL HEMORAJİK ATEŞLER

Arenaviridae

- Lassa ateşi, Arjantin HA, Bolivya HA, Venezuela HA, Brezilya HA

Filoviridae

- Marburg HA, Ebola HA

Flaviviridae

- Sarı humma, Dang HA, OMSK HA, Kyasanur Ormanı hastalığı

Bunyaviridae

- Bunyavirus, Hantavirus, Phlebovirus, **Nairovirus**, Tospovirus

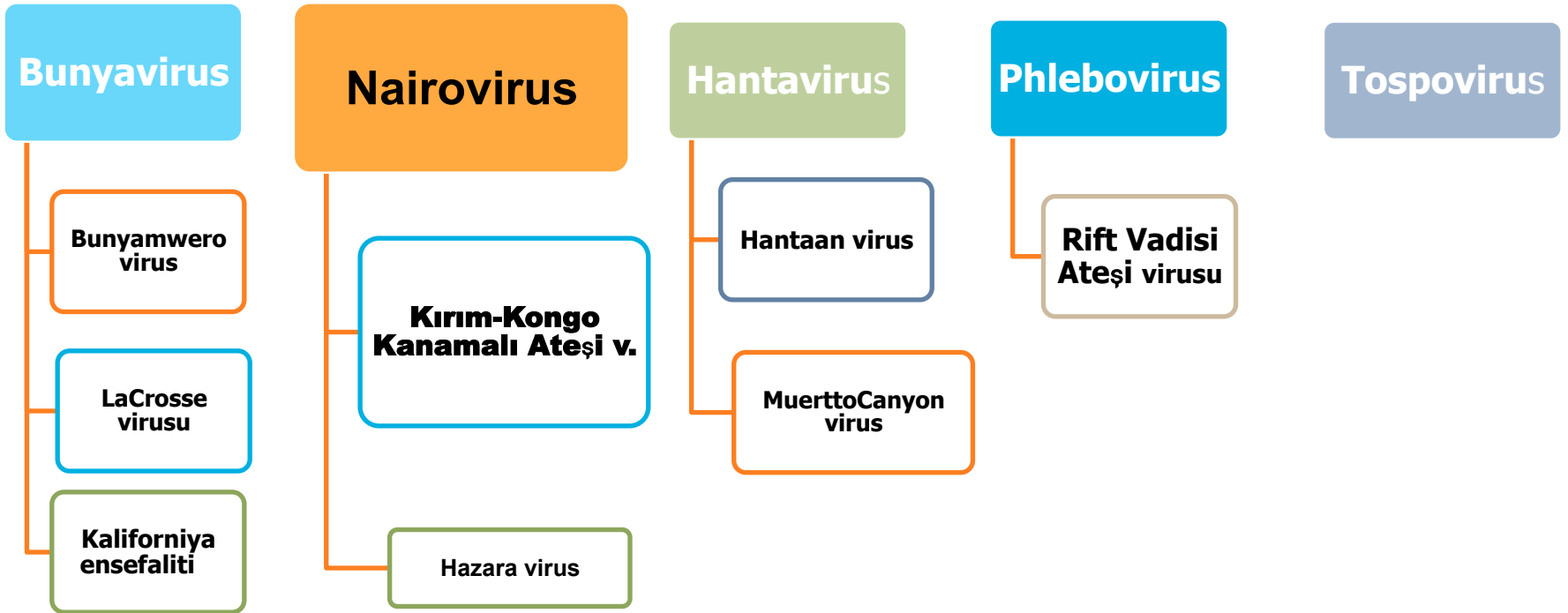
Tek sarmal RNA virusu

Lipid zarf

Çoğalmaları / amplifikasyon için

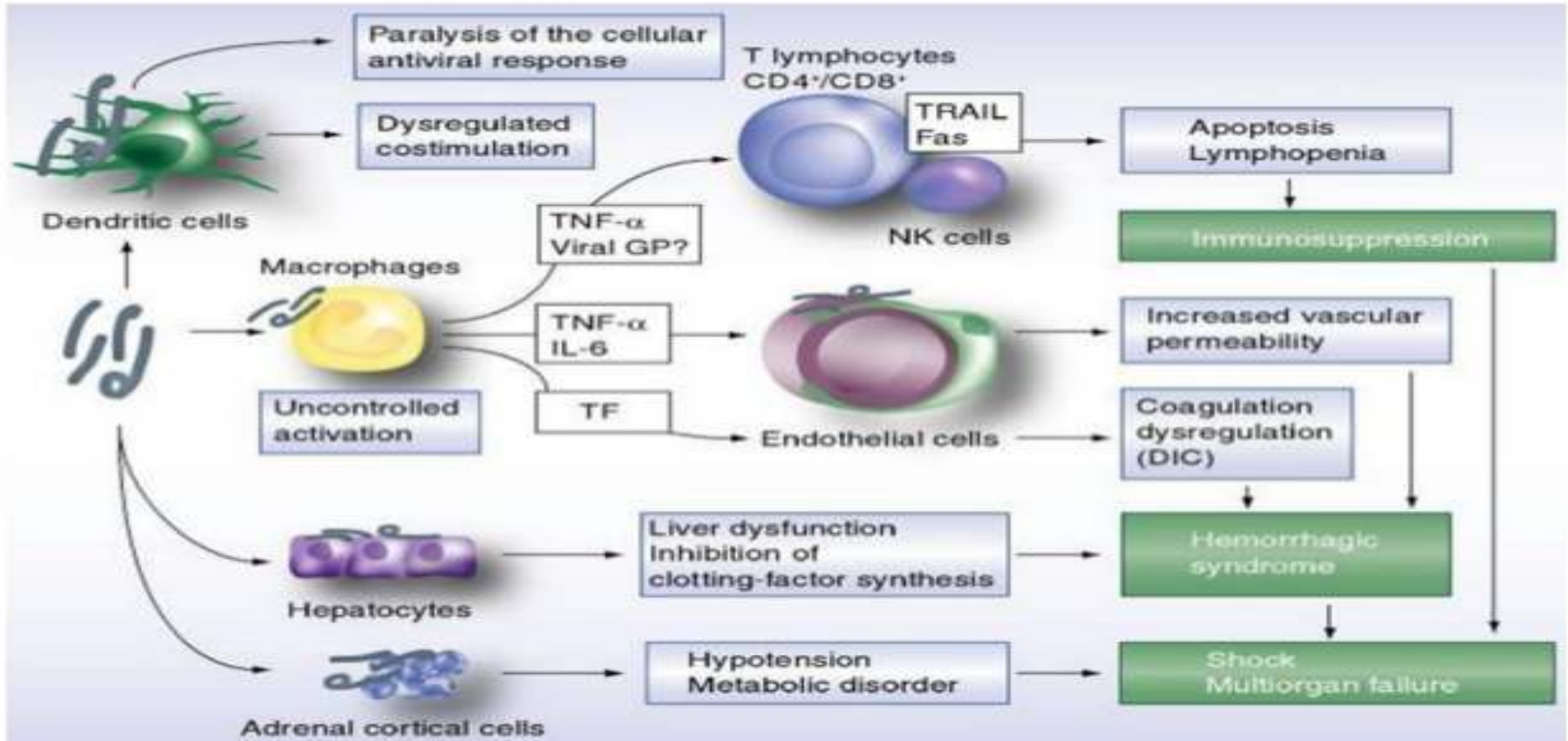
revers transkriptaz enzimi gerekir

Bunyaviridae



Pathogenesis

- Summary of pathogenesis of VHF's



- ✓ Sitokin fırtınası
- ✓ Vasküler permeabilite artışı
- ✓ Viral replikasyona yetersiz immun cevap

- ✓ Trombositopeni
- ✓ Platelet fonksiyon inhibisyonu
- ✓ Koagülasyon faktörlerin azalması
- ✓ Kompleman aktivasyonu ve DIK

VİRAL Hemorajik ateşler

✓ Mikrovasküler hasar ve hemostaz bozukluğu

Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the America.

Clin Lab Med 2002

Bausch DG. Marburg and Ebola viruses. "PIER: The Physicians' Information and Education Resource American College of Physicians
2006

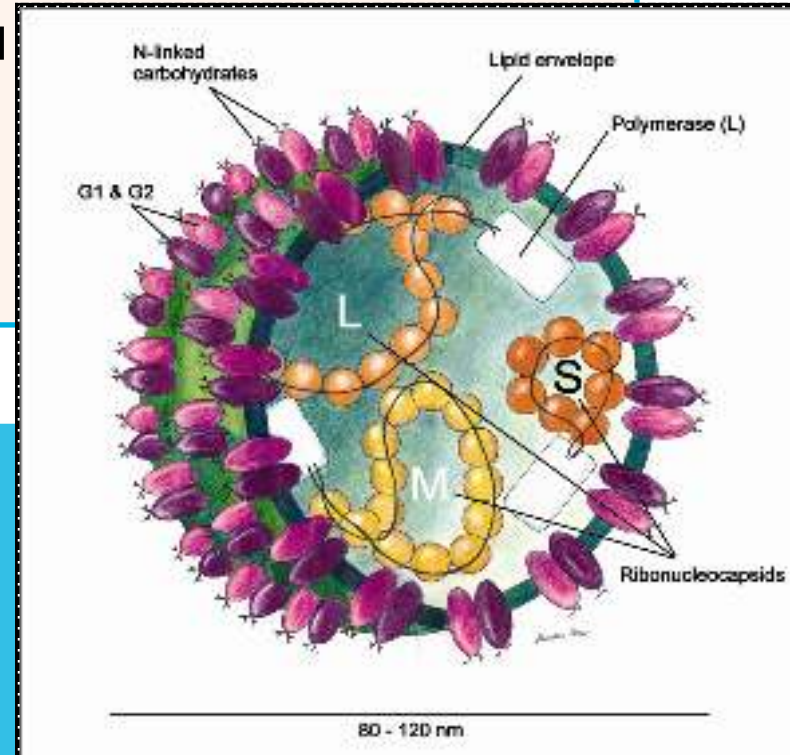
✓ VKA'lerde ölüm kan kaybından çok septik şok ve çoklu organ yetmezliği

Peters CJ. Overview of viral hemorrhagic fevers : Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice.2006

Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever.2007

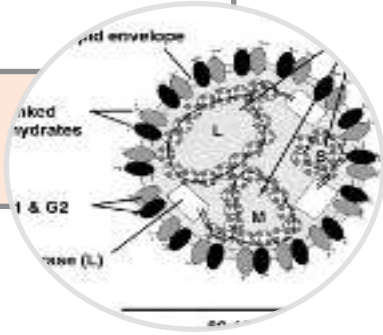
Kırım Kongo Hemorajik Ateş Virusü

- ✓ Bunyaviridae ailesi- Nairovirus türü
- ✓ Bunyaviruslar, zarflı ve negatif polariteli
- ✓ Tek iplikçikli RNA parçacığı
- ✓ KKAV: 8 farklı genetik grubu

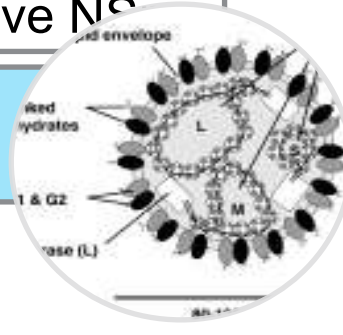


Kırım Kongo Hemorajik Ateş Virüsü

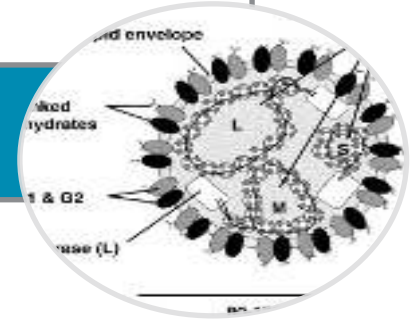
- **L segmenti:**
Viral RNA
bağımlı RNA
polimeraz



- **M segmenti:**
İki yapısal
yüzey
glikoprotein G1
ve G2 ve NS



- **S segmenti:**
Nükleokapsid
proteinlerini ve
NSs



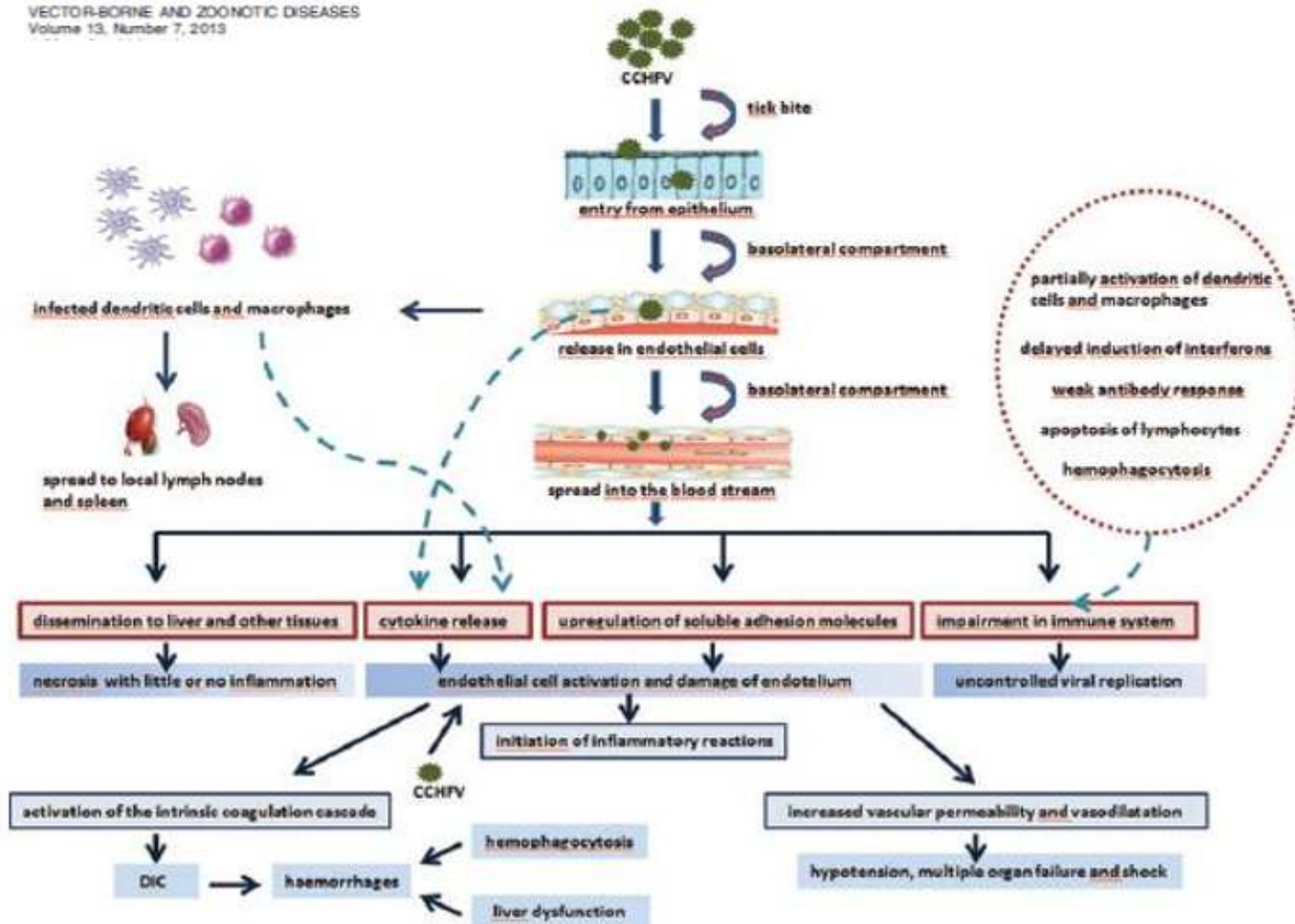
Kırım Kongo Hemorajik Ateş Vİrusu

- ✓ Ultraviyole ile hızla elimine
- ✓ 56°C'de 30 dk inaktive
- ✓ %1 hipoklorit ve %2 glutaraldehite duyarlı
- ✓ Hücre kültürlerinde üretilebilir
- ✓ Ribavirine duyarlı

Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Eragül Akinci,¹ Hürrem Bodur,¹ and Hakan Leblebicioğlu²

VECTOR-BORNE AND ZOO NOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013



Endotelial hücre direkt hasarı

Endotelial aktivasyon... toksik etki
Artan vasküler permeabilite
Vazodilatasyon
Hipotansiyon

İmmun hücreler aracılığı indirekt etki

Solubl mediatör salınımı
Kontrolsüz sitokin fırtınası
Lenfosit apoptozu
Hemafagositoz
Proinflamatuvar sitokin salınımı
Koagülasyon kaskadın
disregülasyonu

Multiple organ
yetmezliği

+

DIC
Hemoraji

ŞOK
ÖLÜM

Basolateral Entry and Release of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Polarized MDCK-1 Cells^V

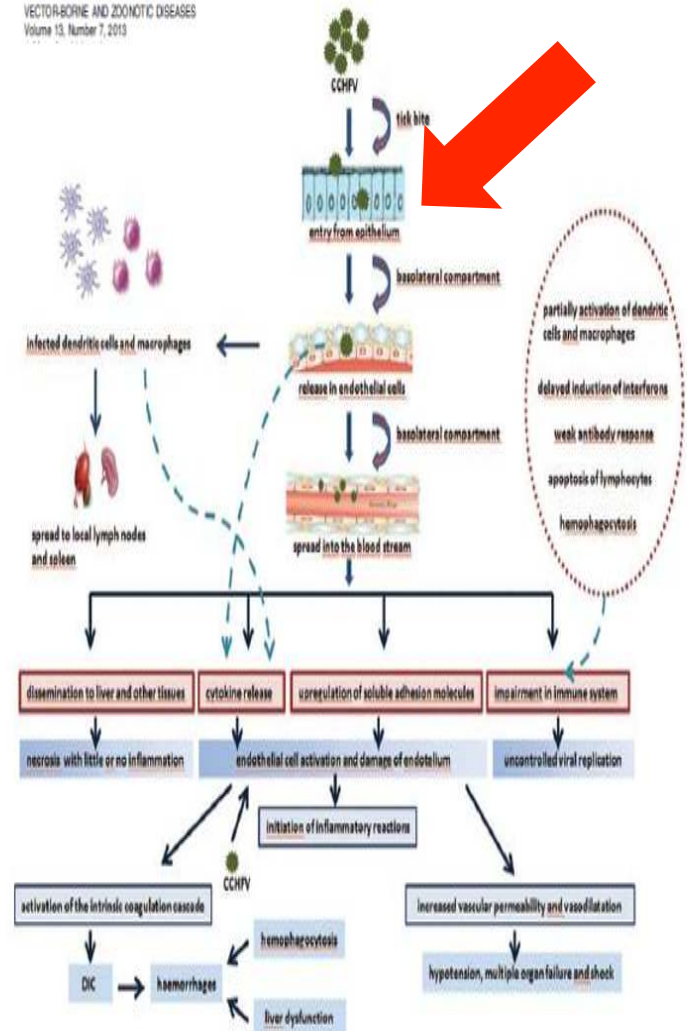
Anne-Marie Connolly-Andersen,^{1,2} Karl-Erik Magnusson,³ and Ali Mirazimi^{1,2*}

- ✓ **Tight junction; vasküler hemostaz regülasyonu**
- ✓ **TJ'nin bozukluğu komşu hücreler arasında sızıntıya yol açabilir**
- ✓ **KKKAV, epitel hücrelerine bazolateral kısımdan girdiği**
- ✓ **KKKAV'nin kullandığı reseptörlerin bazolateral yerleşimli olabileceği**
- ✓ **Ama KKKAV'nün TJ'lere direkt etkisi saptanmamış**

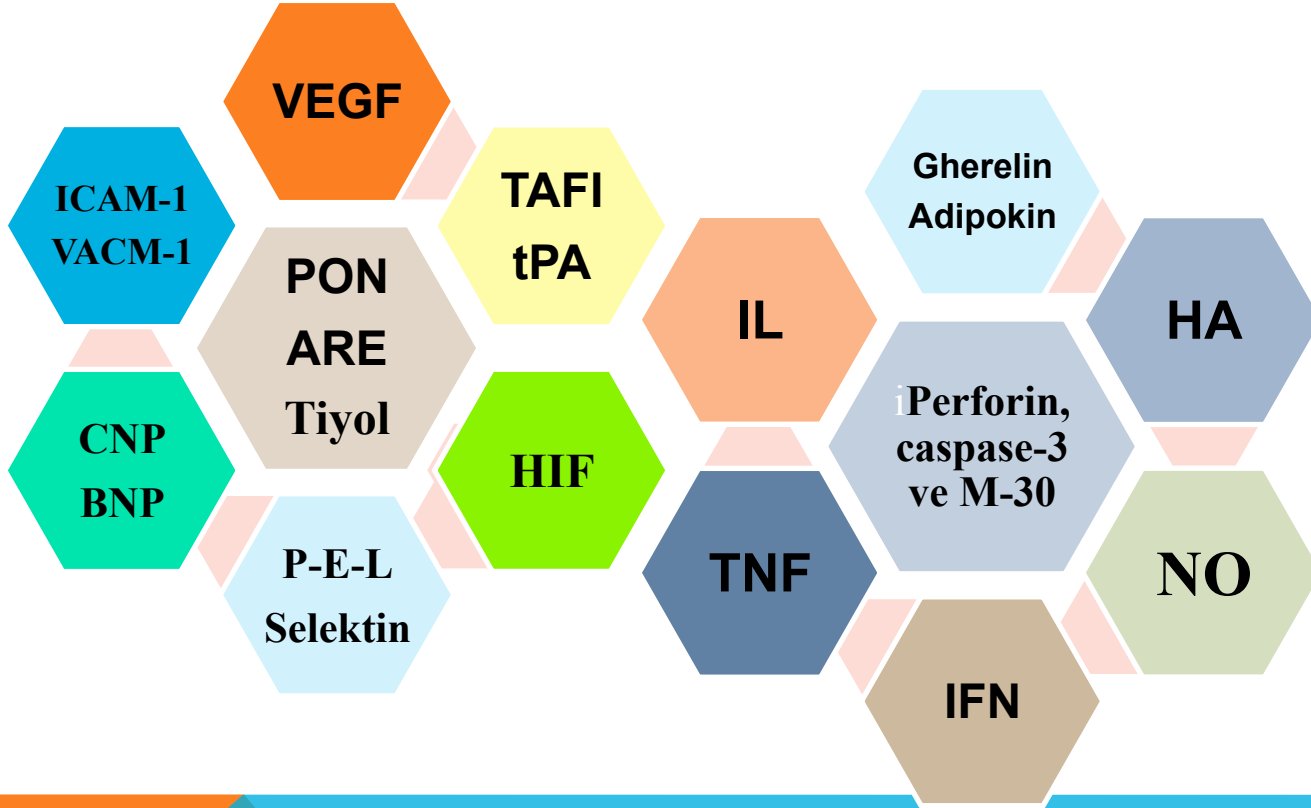
Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Eragül Akıno,¹ Hürrem Bodur,¹ and Hakan Leblebicioğlu²

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013



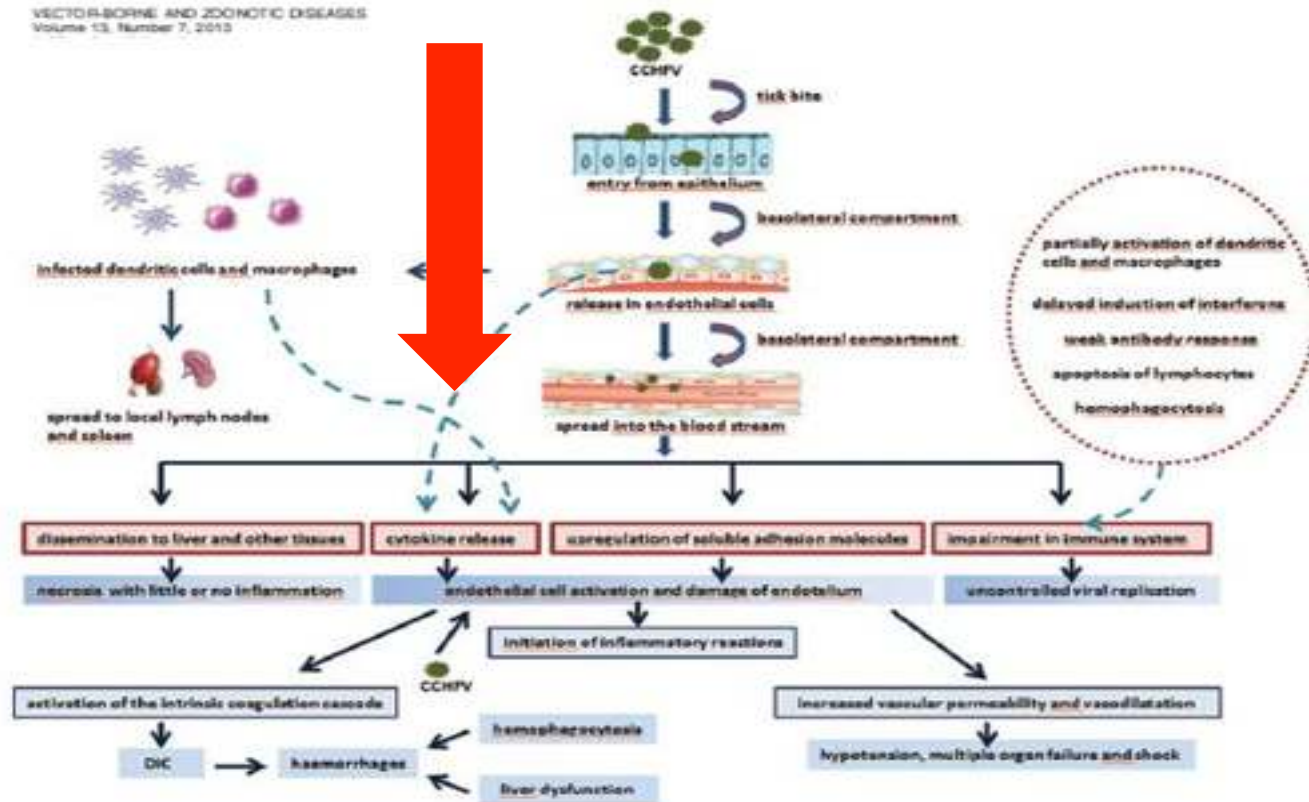
Kkka Patogenez




Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

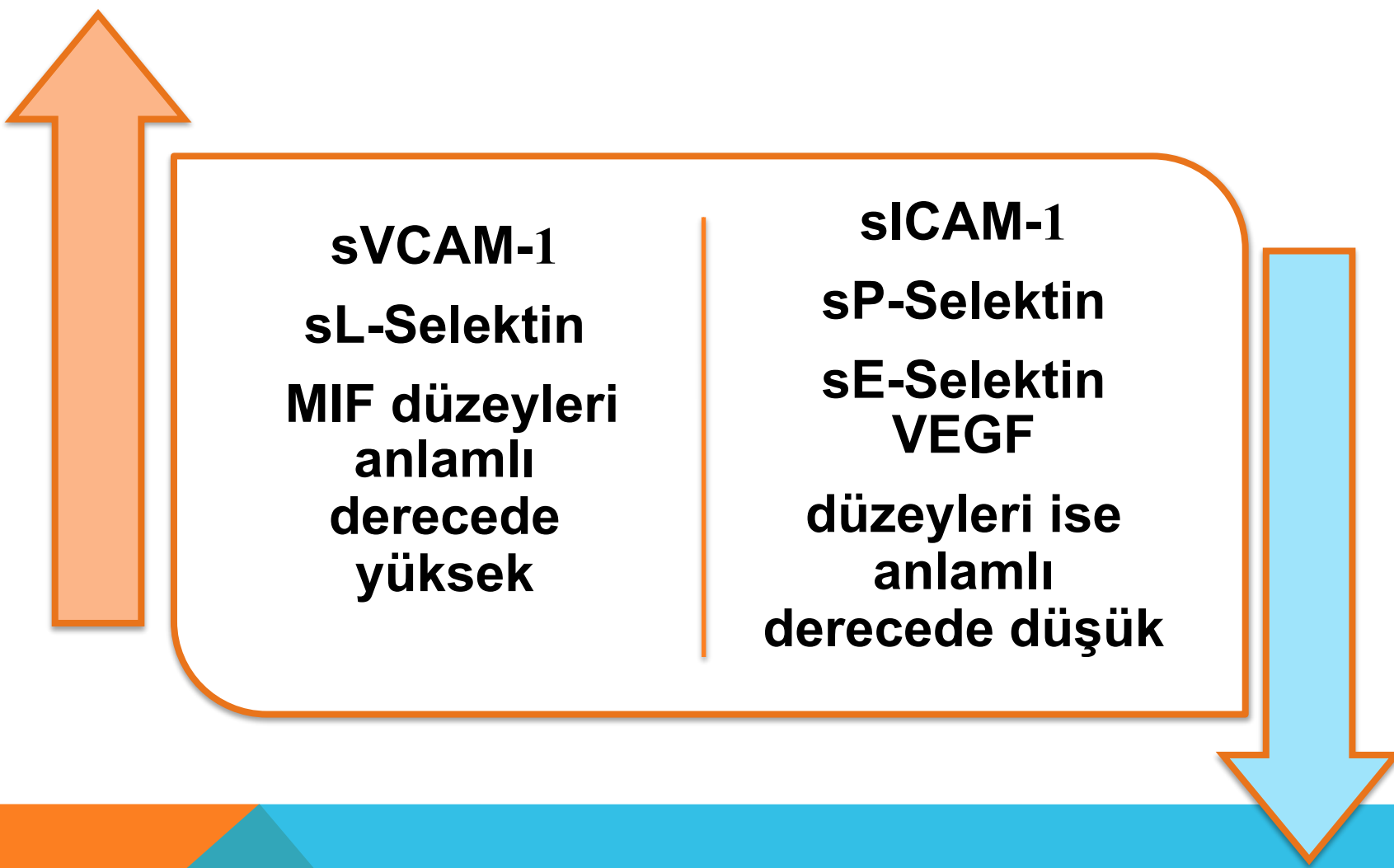
Eragül Akıno,¹ Hürem Bodur,² and Hakan Lalelioğlu³

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013



Kkka Patogenez

- ✓ **IL-6 hafif ve ağır olgularda yükselmekte**
- ✓ **TNF- α , hastalığın ciddiyeti ile ilişkili**
- ✓ **IL-12 hafif hastalarda ciddi hastalara göre belirgin olarak yüksek**
- ✓ **IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α  mortalite ile ilişkili**



sVCAM-1
sL-Selektin
MIF düzeyleri
anlamli
derecede
yuksek

sICAM-1
sP-Selektin
sE-Selektin
VEGF
düzeyleri ise
anlamli
derecede düşük

KKKA Patogenezi

Endotel hücre antikoruna (AEHA) pozitifliği ve VEGF düzeyini prognostik değeri

54 KKKA hastası ve 35 sağlıklı

VEGF düzeyleri ve AEHA pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

Mortal(n=5) vakalar; VEGF düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, AEHA pozitifliği arasındaki fark anlamsız

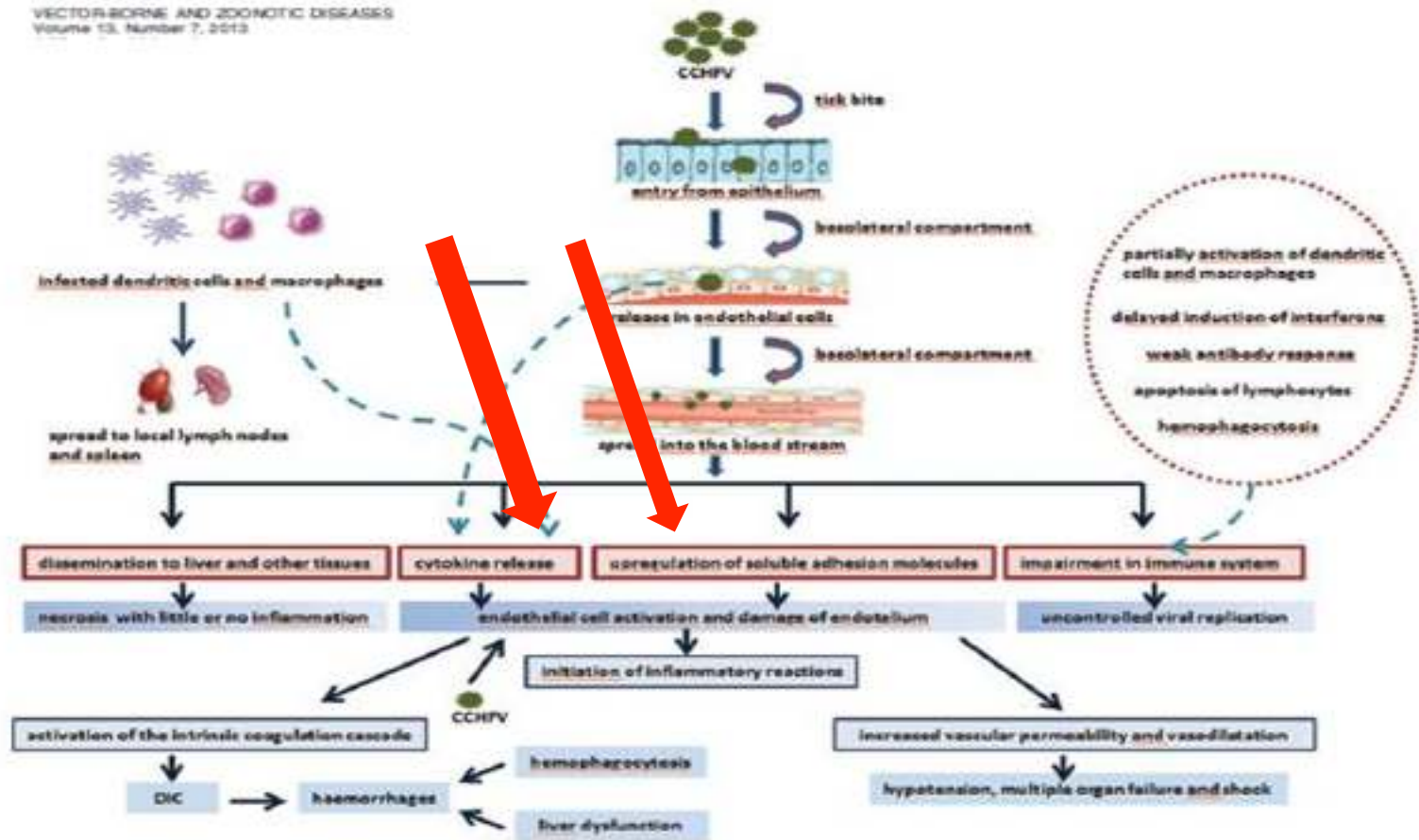
AEHA pozitifliği; hastalık hakkında bilgi vermekte, ancak prognostik değil

VEGF; prognostik

Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Eragöl Akinci,¹ Hürrem Bodur,² and Hakan Leblebicioğlu³

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013





Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

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

Kan dolaşımında artan HA seviyesi



Direkt olarak karaciğer endotelial hücre hasarı

Evaluation of Endothelium Functions by Flow-mediated Dilatation in Pediatric Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Hekim Karapinar, MD,* Ali Kaya, MD,† Elif Bilge Uysal, MD,‡ Zekeriya Küçükduzmaç, MD,* Köksal Deveci, MD,§ Ahmet Sami Güven, MD,† Emver Sancakdar, MD,§ and Ahmet Yılmaz, MD*

Endotel fonksiyonu FMD ile değerlendirilmiştir

Basal brachial artery diameter (BBAD)

Dilated brachial artery diameter (DBAD)

28 KKKA

+

$[(DBAD - BBAD) / BBAD, FMD\%]$

26

KKKA -

FMD; aktif döneminde platelet sayısı ile korele olarak belirgin azalmış
($P < 0.001$)

Ayrıca iyileştikten sonra sağlıklı çocuklarla fark yok ($P > 0.05$)

Endotel fonksiyon bozukluğu ile trombositopeni ile ilişkili



Şiddetli vakalarda

Düşük EF

Yüksek PAB

Daha sık perikardiyal eff

Crimean-Congo hemorrhagic fever: do we have pericardial effusion in the heart?

Table 2 Comparison of the demographic characteristics and echocardiography findings of the fatal and non-fatal Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) patients.

Variable	Fatal CCHF (<i>n</i> = 5)	Non-fatal CCHF (<i>n</i> = 39)	<i>p</i> -Value
Age (years), mean ± SD	50.4 ± 23.6	44.8 ± 22.1	0.62
Female gender, <i>n</i> (%)	3 (60)	20 (51.3)	1.00
Echocardiography findings:			
Percent ejection fraction, mean ± SD	45 ± 9	54 ± 8	0.03
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg), mean ± SD	50 ± 6	39 ± 9	0.03
Pericardial effusion, <i>n</i> (%)	5 (100)	14 (35.9)	0.01
Tricuspid regurgitation, <i>n</i> (%)	4 (80)	13 (33.3)	0.07
Global wall motion abnormality, <i>n</i> (%)	2 (40)	1 (2.6)	0.03
Wall motion abnormality on anterior wall, <i>n</i> (%)	3 (60)	2 (5.1)	0.01
Abnormal diastolic function up on abnormal E/A ratio, ^a <i>n</i> (%)	5 (100)	24 (61.5)	0.15

^a E/A, early diastolic mitral velocity (E wave)/late diastolic mitral velocity (A wave).

Diagnostic and Prognostic Value of Ischemia-Modified Albumin in Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever


Ahmet Mentese,^{1*} İftihar Koksall,² Aysegül Uzun Sumer,³ Mustafa Arslan,² S. Caner Karahan,³ and Gürdal Yılmaz²

- ✓ İskemik modifiye albumin (İMA) iskeminin erken saptanmasında önemli gösterge
- ✓ KKKA >kontrol grubuna göre yüksek
- ✓ KKKA tanısal ve prognostik faktör

Original Article

Increased Levels of VEGF-A and HIF-1 α in Turkish Children with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

**Murat Sefikogullari¹, Ali Kaya², Huseyin Aydin³, Enver Sancakdar³,
Vevsel Kenan Celik³, *Gokhan Bagci³**

- ✓ Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α): Eritropoezis, enerji metabolizması, angiogenesis , hücre proliferasyonu ve apoptozis regülasyonu
- ✓ VEGF-A: Vasküler formasyon ve permeabilite
- ✓ 30 KKKA çocuk hasta /30 kontrol
 - HIF-1 α ve VEGF-A seviyeleri artmış (P< 0.05)
 - HIF-1 α ve VEGF-A aralarında pozitif korelasyon (P< 0.01)
 - AST/CK  VEGF and HIF-1 α (P< 0.05)

The role of heparan sulphate in pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever disease

Fatma Mutlu Kukul Guven¹, Hüseyin Aydın², Ali Kaya³, Aynur Engin⁴, V. Kenan Celik², İlhan Korkmaz¹, Bahri Atli⁵ & Dilara İcagasioglu³

- ✓ **79 KKKA + 81 gönüllü**
- ✓ **Hasta serum ve idrar HS seviyesi artmış (p <0.05)**
- ✓ **Vasküler endotelium hasar, KC hasarı prognoz ile korele**

Original Article

Alterations of serum brain type natriuretic peptide (BNP) in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Elif Bilge Uysal¹, Enver Sancakdar², Ayşe Şeker³, Köksal Deveci², Nevin Tuzcu⁴, Hekim Karapınar⁵

BNP

- ✓ Platelet sayısı, Hb, ALT, AST, PT, LDH, WBC, INR, APTT
- ✓ 43 hasta/28 kontrol
- ✓ Mortalite; mortal vaka yok
- ✓ Hospitalizasyon süresi: korelasyon yok
- ✓ BNP artışı var (p=0.033)
- ✓ Ama şiddet için prognostik değil



C-type natriuretic peptide is associated with the severity of Crimean-Congo hemorrhagic fever

Kenan Ahmet Turkdogan ^a, Ali Zorlu ^{b,*}, Aynur Engin ^c, Fatma Mutlu Kukul Guven ^a,

C-tip NP

- ✓ Proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınır
- ✓ Artmış CNP, endotel hasarının önemli bir göstergesi
- ✓ KKKA takibinde CNP düzeyleri hastaya uygulanacak yoğun bakım şartları ve agresif tedavide yol gösterici olabilir

Serum β -Defensin-2 Levels and Their Relationship with the Clinical Course and Prognosis in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Osman Aksoy^a Emine Parlak^b Mehmet Parlak^b Hülya Aksoy^c

- ✓ β -Defensin-2(BD-2); lipopolisakkarit ve sitokinlere cevap olarak cilt , solunum yolları ve GIS'ten salınır
- ✓ BD2; viral glikoproteinler ve reseptörler ile etkileşime girerek virüsün hücre içine girişini
- ✓ Ayrıca viral replikasyonda rol oynayan hüceresel sinyal yolaklarını
 - Hastalarda yüksek (p = 0.001)
 - Fatal ve non fatal hastalarda sınırda anlamsız(p= 0.055)
 - Prognostik değeri +

KKKA PATOGENEZ

Paraoksonaz-1(PON-1); oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olan antioksidan bir enzim

- ✓ **55 KKKA, 34 sağlıklı**
- ✓ **PON-1 ve ARE aktiviteleri**
- ✓ **PON-1 aktivitesi KKKA hastalarında düşük ($p=0,03$)**
- ✓ **ARE aktivitesi benzer($p=0,5$)**
- ✓ **KKKA'lı hastalarda serum PON-1 aktivitesi azalmakta**
- ✓ **Bu azalmanın muhtemel sebepleri ?**

RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL THIOL STATUS AND THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER

Rahmet Guner¹, Mehmet A Tasyaran¹, Siran Keske², Imran Hasanoglu³, Ayse Kaya Kalem³, Derya Yapar⁴, Tugba Arslan Gulen⁵, Salim Neselioglu⁶, Semra Isikoglu⁶ and Ozcan Erel⁷

pn. J. Infect. Dis., 67, 22-26, 2014

Original Article

Plasma Oxidative Stress and Total Thiol Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Eda Karadag-Oncel^{1*}, Ozcan Erel², Yasemin Ozsurekci¹, Dilek Yagci Caglayik³, Ali Kaya⁴, Mustafa Gokhan Gozel⁵, Fusun Dilara Icagasioglu⁴, Aynur Engin⁵, Gulay Korukluoglu³, Yavuz Uyar³, Nazif Elaldi⁵, and Mehmet Ceyhan¹

Kanda nonenzimatik antioksidan sistemin ana parçası olan tiyol oksidan molekül içinde

- ✓ Tiyol seviyeleri platelet fonksiyonları ile güçlü korelasyon
- ✓ İntrinsik koagülasyon da önemli rol
- ✓ Düşük tiyol uzamış aPTT
- ✓ Total oksidan status (TOS) artar
- ✓ Tiyol azalır
- ✓ Azalma NEDENİ?

34 çocuk ve 41 yetişkin KKKA

- ✓ Total antioksidant kapasite(TAC) ($p>0.05$)
- ✓ Total oksidant status (TOS) DÜŞÜK ($p\leq 0.001$)
- ✓ Oksidative stress indeks(OSI) DÜŞÜK ($p\leq 0.001$)
- ✓ Plazma total thiol (TTL) DÜŞÜK ($p\leq 0.001$)

Evaluation of Serum Perforin, Caspase-3, sFasL and M-30 Levels as Apoptotic Markers in Children With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Güven, Ahmet S. MD^{*}; Sancakdar, Enver MD[†]; Uysal, Elif B. MD[‡]; Kaya, Ali MD^{*}; Oflaz, Mehmet B. MD^{*}; Karapinar, Hekim MD[§]; Bolat, Fatih MD^{*}; Tuzcu, Nevin PhD[¶]; Deveci, Köksal MD[†]; Cevit, Ömer MD^{*}; İcagasioglu, Füsün D. MD^{*}

- ✓ Apoptozis mediatörleri : Perforin, soluble Fas ligand, caspase-3 , caspase-cleaved cytokeratin-18 (M-30)
- ✓ Serum perforin, caspase-3 and soluble Fas ligand seviyeleri şiddetli ve şiddetli olmayan grupta yüksek($P < 0.05$)
- ✓ Şiddetli olan olmayan gruplar arasında fark yok($P > 0,05$)

Perforin, caspase-3 ve M-30 : AST-ALT ile pozitif korelasyon
Platelet sayısı ile negatif korelasyon

- ✓ KKKA'lı çocuklarda perforin , caspase kaskadı ve Fas-FasL içeren sitolitik granüller patogeneizde önemli rol

Importance of serum Adipokine And Ghrelin Levels in Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Int J Clin Exp Med 2014;7(10):3536-3542
www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0001838

Original Article

Serum resistin levels may be new prognostic factor of crimean-congo hemorrhagic fever

Ayse Erturk¹, Erkan Cure², Emine Parlak³, Medine Cumhuri Cure⁴, Suleyman Yuce², Bayram Kizilkaya²

¹Department of Infectious Disease, School of Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Rize, Turkey; ²Department

Adipokinler güçlü inflamasyon modulatörü

Serum adipokine (resistin, leptin, and adiponektin) seviyeleri ELISA ile

25 (%47,2) severe cases

28 (%52,8) non-severe cases

- ✓ Serum resistin seviyesi yükselir
- ✓ İyileşme zamanı için iyi prediktif faktör

- ✓ Şiddetli vakalarda resistin ve ghrelin ciddi değişiklikler

ORIGINAL ARTICLE

Serum nitric oxide levels in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever

E. EDİZ TÛTÛNCÛ, YUNUS GURBUZ, BARIS OZTURK, FERIT KUSCU & IRFAN SENCAN

From the Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Nitrik oksit biyolojik proseslerde önemli bir regülatör, antimikrobiyal defans

62 KKKA hastası, 31 kontrol gurubu

KKKA > kontrol grubu ($p < 0.001$)

Nonfatal > fatal hasta ($p < 0.009$)

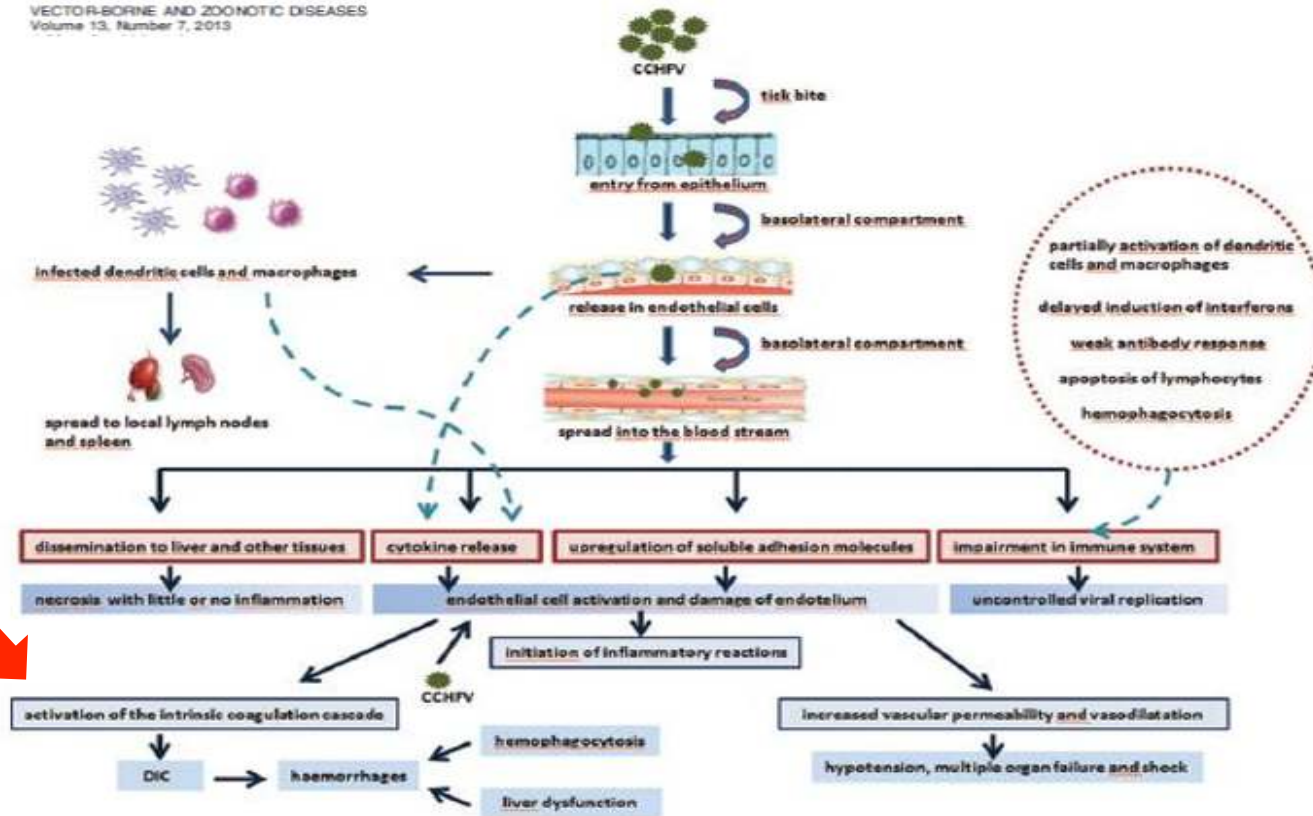
NO KKHAV inhibe etmesi yanında, TNF- α salınımını ve trombosit agregasyonu ve adezyonunu inhibe ederek, endotel hasarını önleyerek hastalık seyri hafifletebilir

Artmış NO seviyesi KKKA'da protektif rol oynayabilir

Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Eragül Akinci,¹ Hürrem Bodur,¹ and Hakan Leblebicioğlu²

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013



Plazminojen



Plazmin



Fibrinojen → Fibrin → Fibrin yıkım ürünleri (FDPs)

- Ürokinaz
- Streptokinaz
- İntrensek yol
- t- PA (endotel hücreleri)

Evaluation of Prognostic Values of Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients

Yunus Gurbuz,¹ Baris Ozturk,^{2*} Emin Ediz Tutuncu,¹ Irfan Sencan,¹ Gonul Cicek Senturk,¹ and Fatma Aybala Altay¹

AST

CPK

LDH

PT

aPTT

Platelet

Fibrinojen

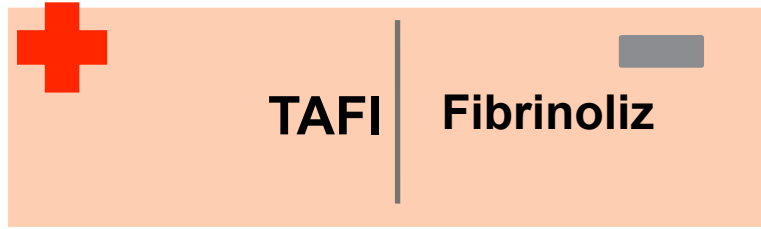
tPA, PAI-1 ilişkisi açısından

- ✓ Fatal vakalarda tPA and PAI-1 seviyeleri
- ✓ PT ve aPTT ile pozitif korelasyon



KKKA PATOGENEZ

- ✓ Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI)

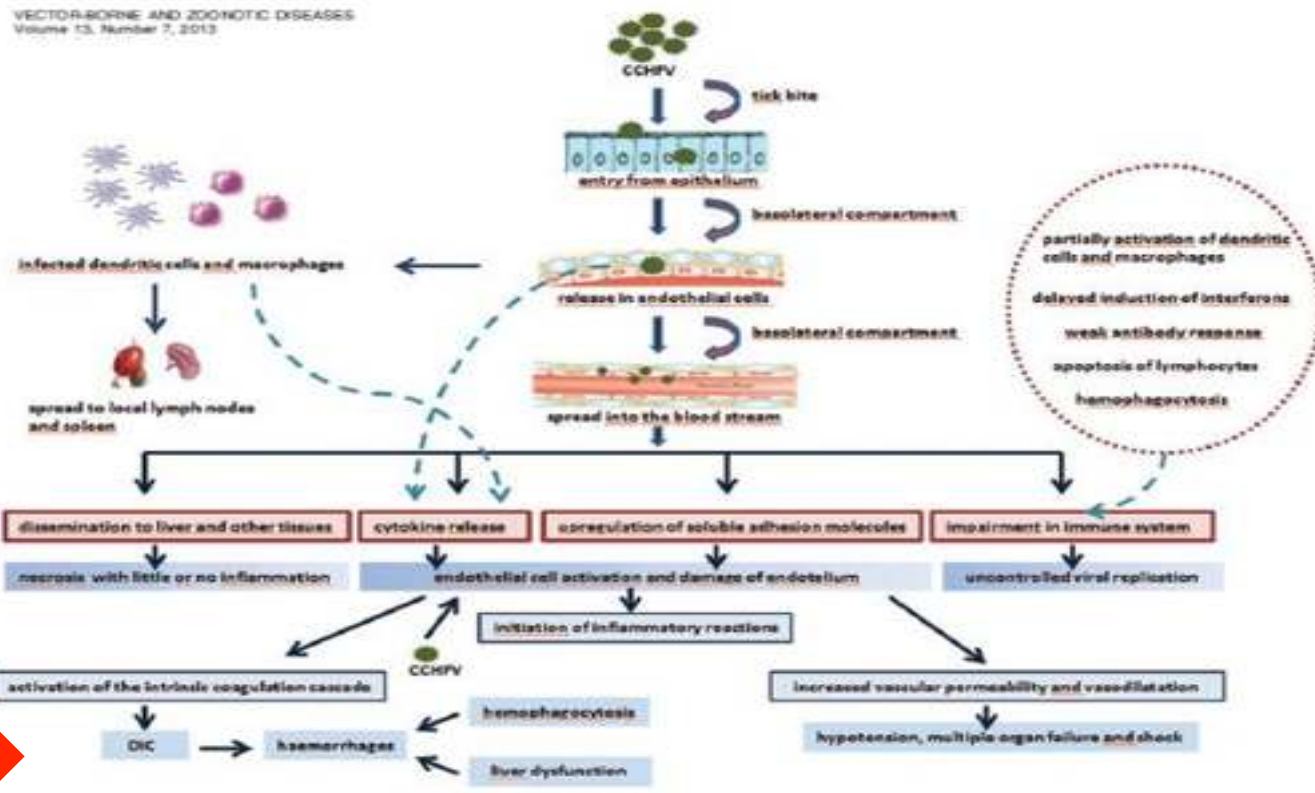


- ✓ Plazma TAFI aktivitesindeki azalma, olasılıkla karaciğerdeki sentezin azalması ile ilişkili
- ✓ TAFI aktivitesindeki azalma, fibrinolizis dengesini bozarak kanama komplikasyonlarına yol açan ek faktör

Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Ezragül Akıncı,¹ Hüsnem Bodur,¹ and Hakan Leblebicioğlu²

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013



DIK

- ✓ İntravasküler fibrin oluşumu ve mikrodolaşımda ortaya çıkan bozukluk
- ✓ Hemostazı, fibrinolisi ve inflamasyonu içeren kompleks bir durum

The International Society for Thrombosis and Haemostasis

**Protrombin
Fibrinojen
Fibrin yıkım ürünleri
Trombosit**

Skor \geq 5

DIK SKORLAMASI(ISTH)

1. Risk değerlendirme: Hastanın DIK'e yol açabilen bir hastalığı var mı? Cevap "Evet" değilse bu algoritma kullanılmalıdır
2. Global pıhtılaşma testlerinin istenmesi (trombosit sayısı, protrombin zamanı, fibrinojen, dolaşan fibrin monomerleri veya fibrin yıkım ürünleri)
3. Skorlama
 - a. Trombosit sayısı ($> 100.000/\mu\text{L}= 0$; $< 100.000/\mu\text{L}= 1$; $< 50.000/\mu\text{L}= 2$)
 - b. Fibrin ile ilişkili belirteçler (fibrin yıkım ürünleri veya dolaşan fibrin düzeyleri)*
(artış yok= 0; orta düzeyde artış= 2; şiddetli artış= 3)
 - c. Protrombin zamanında artış (< 3 saniye = 0; 3-6 saniye = 1; > 6 saniye = 2)
 - d. Fibrinojen (> 1 g/L= 0; < 1 g/L= 1)
4. Hesaplama= a + b + c + d
5. Skor ≥ 5 ise aşıkar DIK; skorlama günlük olarak tekrarlanır. Skorun < 5 olması aşıkar olmayan DIK'i dşndrebilir; ama doğrulayıcı değildir. Bir-iki gün icinde test tekrar edilmelidir.

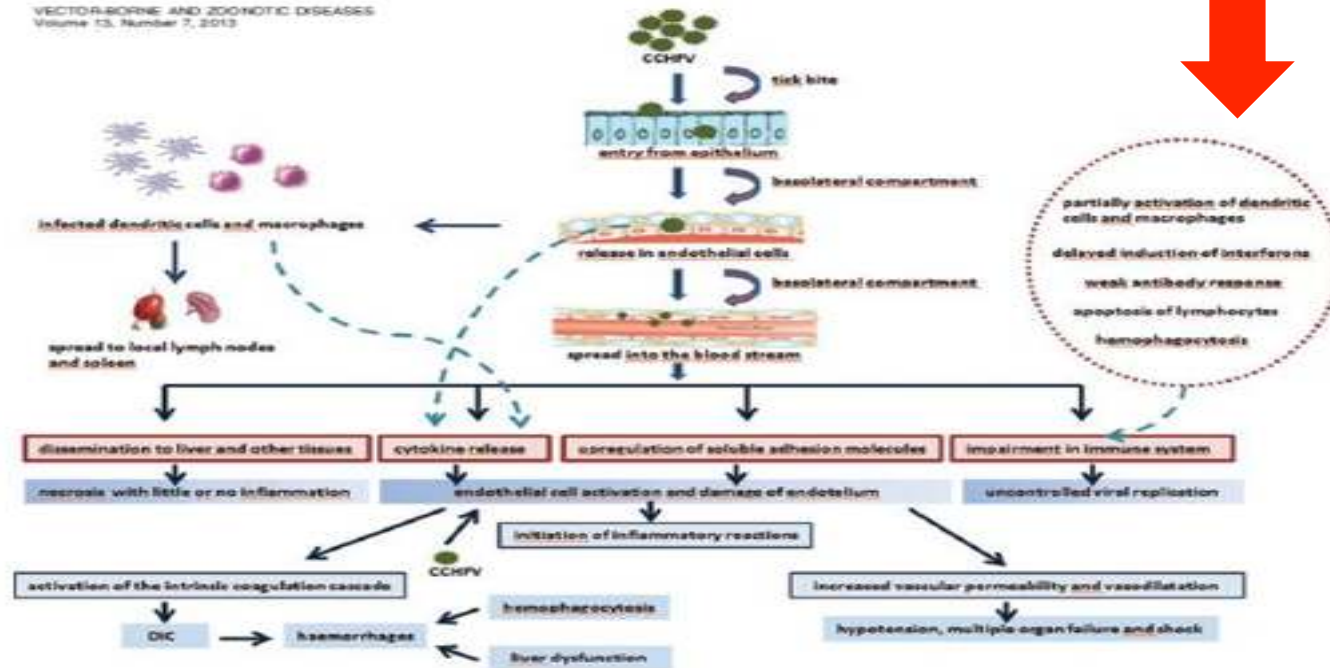
KKKA ve DİK

- ✓ **DİK skorunda aPTT'nin yeri**
- ✓ **KKKA'de uzamış aPTT'nin değerlendirilmesi**
 - **aPTT DİK skorlamasında tek başına anlamlı bulunmamış**
 - **Ancak özellikle PT+aPTT birlikteliği önemli**
- ✓ **Proenflamatuvar sitokinler ile DİK skoru arasında pozitif korelasyon**

Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Esrağül Akıncı,¹ Hüsnü Bodur,² and Hakan Leblebicioğlu³

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 13, Number 7, 2013



KKKA PATOGENEZ- İmmÜnİTE

- ✓ CD3+ ↑
- ✓ CD8+ ↑
- ✓ T sitotoksik lenfositler mortal seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek
- ✓ Ölen hastalarda NK hücre sayısı yüksek bulunmuş, prognostik bir gösterge

Sitotoksik T lenfosit yanıtının viral yük artışı ile paralel olduğu bu durumun yüksek viral yük nedeni ile süpresör immün sistemin aktivasyonuna bağlı olabileceği

Swanepoel . 1998

Tezer H. 2009

Akinci E.2009

Yilmaz M. 2009

SERUM LEVELS OF MANNAN-BINDING LECTIN IN PATIENTS WITH CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER

Mannan-binding lectin (MBL): Doğal immunité cevabı için

MBL seviyesindeki düşüklükler ya da genetik varyasyonlar infeksiyon hastalıkları için yatkınlık nedeni olabilir

47 KKKA hasta , 29 vaka

KKKA hastalarında düşük seviyede MBL yüksek tüketim ya da genetik polimorfizm



The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Gurdal Yilmaz^{a,*}, Ahmet Mentese^b, Selcuk Kaya^a, Aysegul Uzun^b, S. Caner Karahan^b, Iftihar Koksal^a

**suPAR; bakteriyel yada viral enfeksiyonlarda artan yeni biyomarker
İmmun sistem aktivasyonu**

**Tbc, sıtma, HIV, pnömokokal bakteriyemide kötü klinik sonuç
Ürosepsis, bakteriyel menenjitte seviyesi artar**

KKKA hastalarında artış

Mortalite için: % 100 sensitivite ve %96 spesifite



High serum levels of neopterin in patients with Crimean–Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality

Onguru Pınar^{a,*}, Akgul Emin Ozgur^b, Akıncı Eragul^a, Yaman Halil^b, Kurt Yasemin Gulcan^b, Erbay Ayse^a, Bayazıt Fatma Nurhayat^a, Bodur Hurrem^a, Erbil Kemal^b, Acıkel Cengiz Han^c, Cevik Mustafa Aydın^a

✓ Neopterin düzeyi (Kontrol grubu/KKKA) ($p < 0.0001$)

Kanama

Platelet sayısı

AST

LDH

Mortalite

İlişkili

Mortalite için risk faktörü

hücrel immün yanıtı bağımlı IFN-gama) tarafından monosit/ makrofajlar ve dentritik hücrelerin uyarıldığı; uyarılan bu hücrelerden salınan neopterin düzeylerinin ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı derece daha fazla arttığı gösterilmiştir. Bu yüzden özellikle ciddi hastalarda hücre aracılı immün yanıtın hiperaktivasyonu ile inflamatuvar yanıtın aşırı derecede oluştuğunu göstermektedir (Onguru ve ark., 2008).

The importance of myeloperoxidase enzyme activity in the pathogenesis of Crimean–Congo haemorrhagic fever

F. M. K. Guven,¹ H. Aydin,² G. Yildiz,³ A. Engin,⁴ V. K. Celik,² D. Bakir⁵ and K. Deveci²

MPO düzeyi endotel disfonksiyonu, inflamasyon, ateroskleroz ve oksidatif stres bir göstergesi

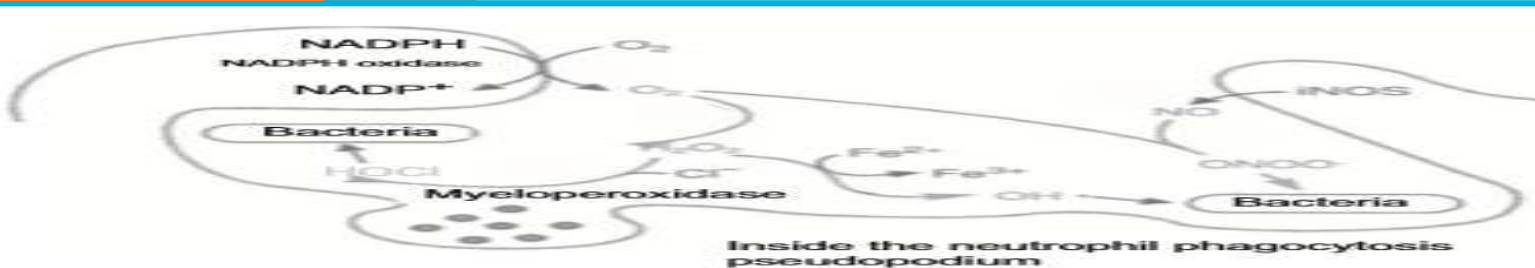
MPO + MPO oksidan ürünleri KAH ve KKY sırasında meydana gelen komplikasyonlar için bir biyobelirteç olabilir

MPO lökosit sayısı ile doğru orantılı

Lökopeni olmasına rağmen MPO seviyesi artmış

Artmış MPO seviyesi vasküler hast için belirteç

Vasküler hasta hik olan KKKA hastalarında prognostik belirteç



Original Article

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Prognostic Factors and the Association of Leukocyte Counts with Mortality

Aliye Bastug*, Bircan Kayaaslan, Sumeyye Kazancioglu, Halide Aslaner, Ayse But, Esragul Akinci, Meltem Arzu Yetkin, Selim Eren, and Hurrem Bodur

Table 3. Univariate analysis of the first and third admission-days leucocytes counts for fatal and non-fatal cases

	First admission-day			Third admission-day		
	Non-fatal case (median, range)	Fatal case (median, range)	<i>P</i> -value	Non-fatal case (median, range)	Fatal case (median, range)	<i>P</i> -value
WBC (/μL)	2,300 (200-16,500)	3,500 (700-23,900)	0.006	2,900 (500-24,900)	3,400 (1,100-11,600)	0.495
Neutrophil (/μL)	1,400 (130-9,000)	2,550 (400-21,200)	0.001	1,200 (110-14,300)	1,950 (400-10,100)	0.01
Lymphocyte (/μL)	600 (0-8,000)	700 (100-6,000)	0.499	1,100 (200-16,000)	720 (100-3,140)	0.037
Monocyte (/μL)	200 (0-1,600)	100 (0-1,000)	0.142	500 (0-2,300)	200 (0-1,300)	0.001

Original Article

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Prognostic Factors and the Association of Leukocyte Counts with Mortality

Aliye Bastug*, Bircan Kayaaslan, Sumeyye Kazancioglu, Halide Aşlaner, Ayşe But, Esragul Akinci, Meltem Arzu Yetkin, Selim Eren, and Hurrem Bodur

- PNL >2,950 mL
- ALT >119.5 U/L
- LDH >967.5 U/L
- aPTT >42.4 s



Mortalite 7-12 kat yüksek

- ✓ WBC ve PNL 1. günde fatal grupta yüksek
- ✓ PNL 3. günde de fatal grupta yüksek: Lenfosit ve monosit belirgin düşük

PNL kümelenmesi sitokin salınımı ile birlikte lenfosit ve monosit düşüşüne neden

- Azalmış monosit ve lenfosit
- Artmış PNL



Mortalite ile ilişkili

Hemofagositoz

Klinik kriterler

- ✓ Ateş
- ✓ Splenomegali

Laboratuvar kriterler

- ✓ Sitopeni: Hb<9 g/L PLT<100x10⁹ /L Nötrofil<1x10⁹/L
- ✓ Hipertrigliseridemi (≥265 mg/dL) ve/veya hipofibrinojenemi (≤1.5 g/L)
- ✓ Hiperferritinemi

Histopatolojik kriterler

- ✓ KI, dalak veya lenf nodunda hemofagositoz

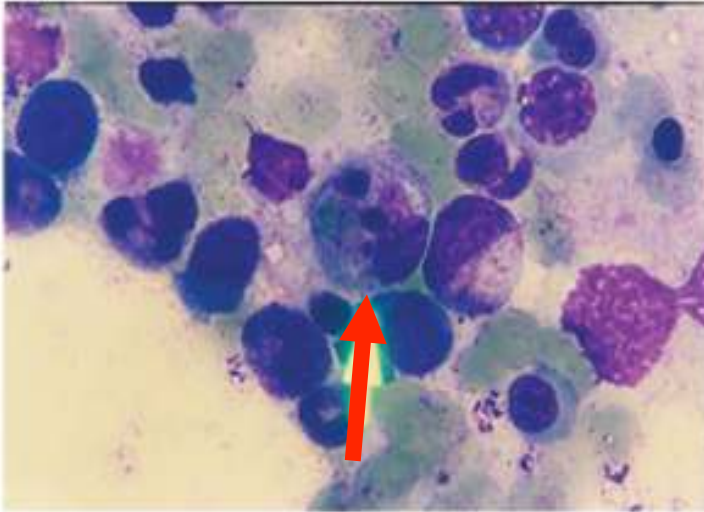
Cagatay A. 2007

Fisgin N. 2008

Karti 2004

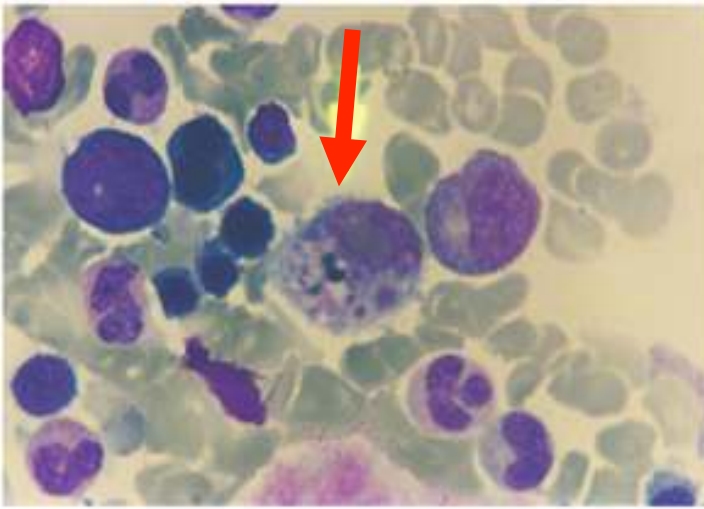
Bıçakçı Z. 2013

A

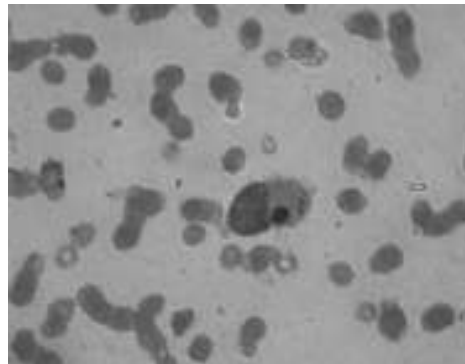
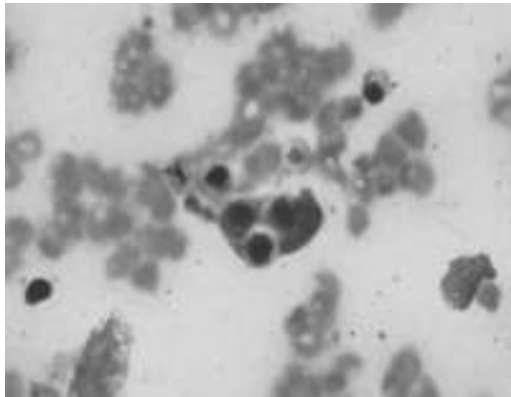
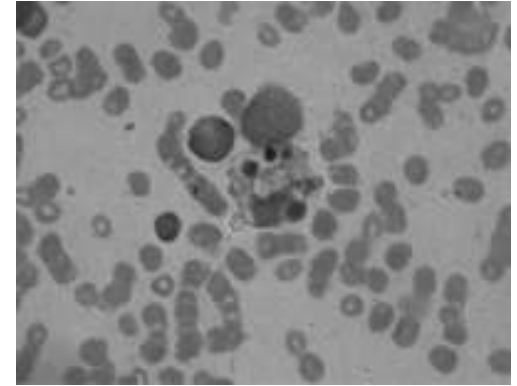
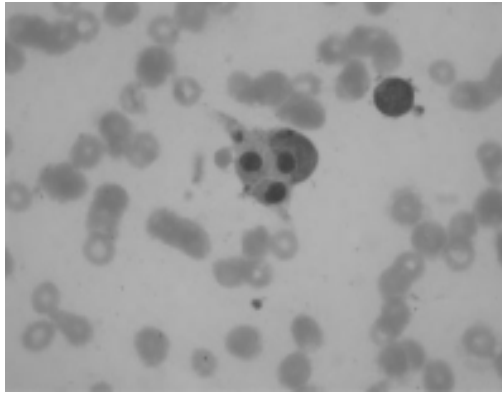
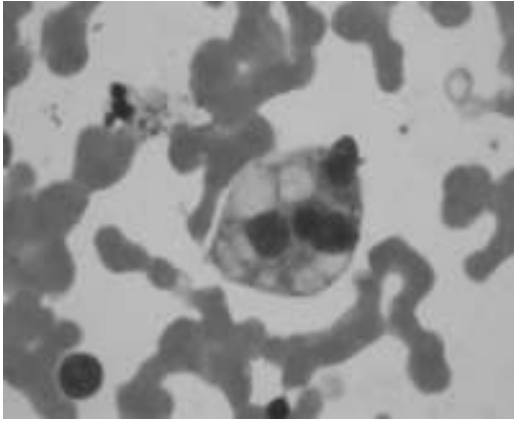


Phagocytosis of red blood cell by macrophage

B



Phagocytosis of platelets by macrophage

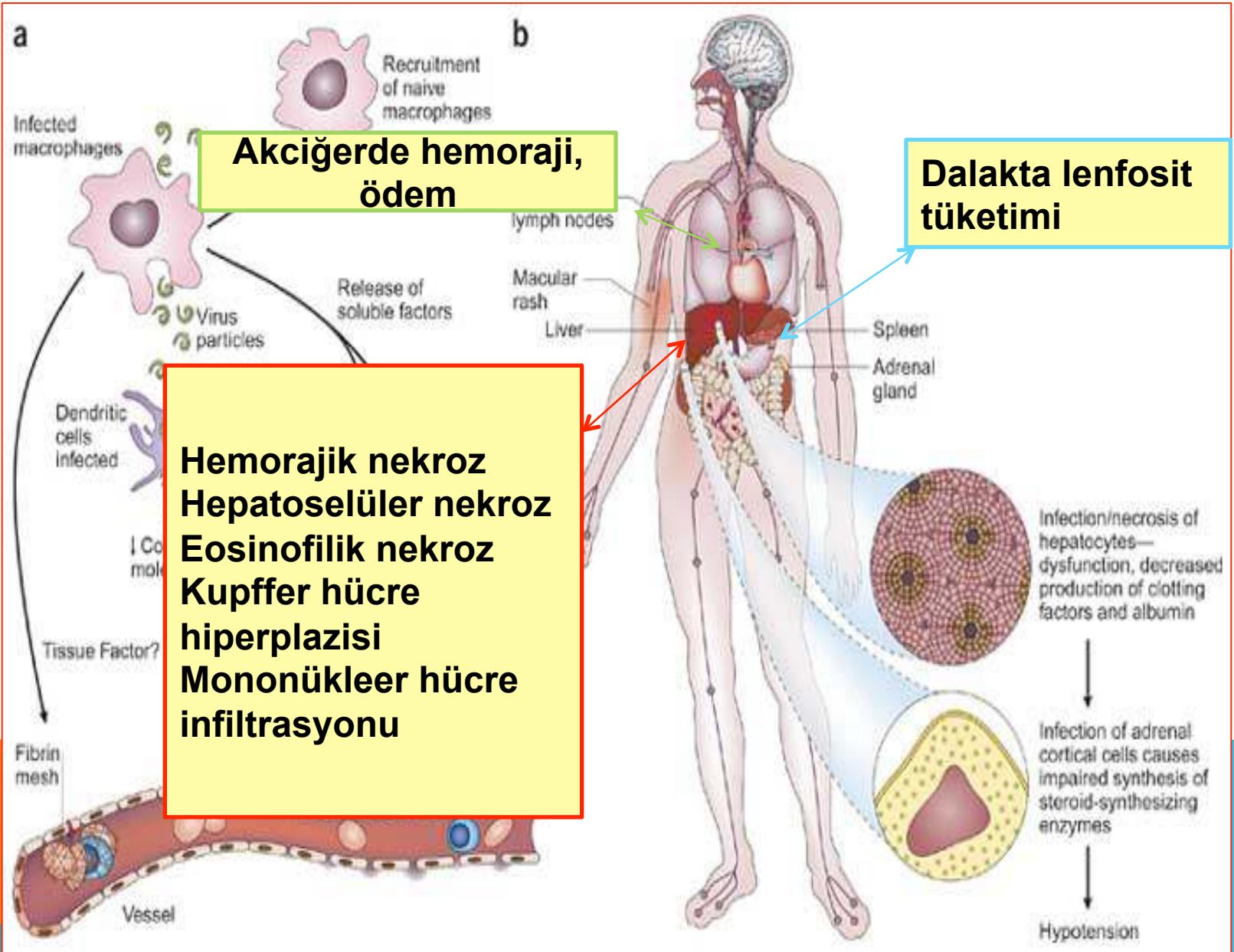


Hemophagocytosis in the bone marrow aspiration

Kkka Patogenez-GENETİK

- ✓ **TLR-8 ve TLR-9 geninde polimorfizmlerin viral enfeksiyonların hızlı progresyonu**
- ✓ **Şiddet ve mortalite ile ilgili**
- ✓ **HLA-A 23 şiddetli vakalarda daha yüksek**

Engin A. 2010
Arslan S. 2015
Akıncı E. 2013



KKKA Patogenez

Hasta-Kontrol

Neopterin

Ferritin

sVCAM-1

sL-Selectin

MIF

NO

suPAR



MBL düzeyi

TAFI

sICAM-1

sE-Selectin

sP-Selectin

VEGF



Engin A, et al. VBZD 2011

Ergonul O , et al JID 2006

Yılmaz M, et al. J Clin Virol 2008

Onguru P, et al. J Infect 2008

Onguru P, et al. J Clin Lab Anal 2010

Yılmaz G, et al. J Clin Virol 2010

Akıncı E, et al. IJID 2009

KKKA Patogenez

Fatal-Nonfatal

IL-6, TNF- α

DIC skoru

suPAR

aPTT>60 sn

Hyaluronik asit

sICAM-1, sVCAM-1

VEGF-A

Neopterin

CD-3, CD-8

NK



NO

Platelet sayısı < 20000



MBL: fark yok

- ✓ TLR-8 ve TLR-9 polimorfizmi
- ✓ NF-KB1 ve NF-KBIA polimorfizmi
- ✓ HLA-A23

Ergonul O , et al JID 2006

Yılmaz M, et al. J Clin Virol 2008

Onguru P, et al. J Infect 2008

Onguru P, et al. J Clin Lab Anal 2010

Yılmaz G, et al. J Clin Virol 2010

Engin A, et al. VBZD 2011

Akıncı E, et al. IJID 2013



Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load



44

*I. Hasanoglu et al. / Journal of Clinical Virology 75 (2016) 42–46***Table 2**

Comparison of fatal and non-fatal cases in terms of laboratory findings.

	Non-fatal patients (n = 112) Median (min–max)	Fatal patients (n = 14) Median (min–max)	p
WBC	1600 (400–18000)	1350 (900–10000)	0.6354
Hb	12 (5–16)	8.9 (5.2–12)	<0.0001
Plt	34 (5–219)	11 (4–47)	0.0011
aPTT	39 (13–123)	73 (28–120)	<0.0001
PT	12 (10–45)	19 (12–35)	<0.0001
INR	1.0 (0.8–3.2)	1.7 (0.9–3.4)	<0.0001
Fibrinogen	259 (72–599)	255 (67–1700)	0.5339
D-Dimer	4000 (588–31650)	8780 (270–97000)	0.0013
AST	58 (5–133)	74 (16–200)	0.0001
ALT	260 (39–10900)	2415 (33–16000)	0.0002
CPK	180 (29–2600)	1300 (7–3600)	0.0033
LDH	590 (50–6500)	1767 (270–10670)	<0.0001
Creatinine	0.9 (0.4–9.7)	1.9 (0.9–5.6)	<0.0001
Cholesterol	112 (34–184)	105 (75–175)	0.4128
Triglycerides	109 (16–309)	42 (12–180)	0.0053
HDL	27 (4–87)	36 (17–70)	0.031
LDL	58 (5–133)	74 (16–200)	0.3523
Ferritin	1500 (28–2000)	1650 (29–2000)	0.8534



Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load



Imran Hasanoglu^{a,*}, Rahmet Guner^b, Ahmet Carhan^c, Zeliha Kocak Tufan^d,
Dilek Yagci-Caglayik^e, Tumer Guven^b, Gul Ruhsar Yilmaz^a, Mehmet A. Tasyaran^b

AST > 1130 U/L

ALT > 490 U/L

CK > 505 U/L

LDH > 980 U/L

Cr >1,4 mg/dl

PLT < 23X10³/L

INR >1.3

D-Dimer >7100 ng/dl

Viral yük >1x10³ copy/ml

**Mortalite için en önemli prognostik faktör
viral yük; 4,6x10⁹ copy/ml**

Jpn. J. Infect. Dis., 68, 511-513, 2015

Original Article

Procalcitonin Level and Its Predictive Effect on Mortality in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients

Serdar Gul^{1*}, Dogan Baris Ozturk², Ucler Kisa³, Birgul Kacmaz¹, and Murat Yesilyurt⁴

- ✓ **Prokalsitonin**
- ✓ **48 hasta**
- ✓ **Fatal tüm hastalarda yüksek (p=0.003)**
- ✓ **CRP ile de korele**
- ✓ **Semptomların başlangıcından itibaren ilk 2 günde prokalsitonin değerleri fataliteyi öngörme**

✓ **Fatal hastalarda CRP daha yüksek**

Povoa P.2002
Jereb M.2011
Ozturk B.2012
Sari I.2013



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Virus Research

journal homepage: www.elsevier.com/loc



243 protein identifiye
106 hücre ölümü
79 apopitozis

Hepatocyte pathway alterations in response to *in vivo* hemorrhagic fever virus infection

Christophe Fraiser^{a,b,1}, Raquel Rodrigues^{c,1}, Vinh Vu Hai^{a,b}, Maya Stéphanie Bourdon^a, Glaucia Paranhos-Baccala^c, Luc Camoin^{f,g}, Li Christophe Nicolas Peyrefitte^{c,d,h,*,1}

Inflammation
Oxidative stress
Apoptosis Ubiquitination/
sumoylation
Regulation of the nucleo
Cytoplasmic transport
Virus entry

KKKA TANI

KKKA- Tanı



KKKA- Tanı

- ✓ **Trombositopeni**
- ✓ **Lökopeni**
- ✓ **AST, ALT, LDH, CK.**
- ✓ **AST/ALT artış**
- ✓ **PT, APTT uzaması**
- ✓ **Fibrinojen azalması**



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

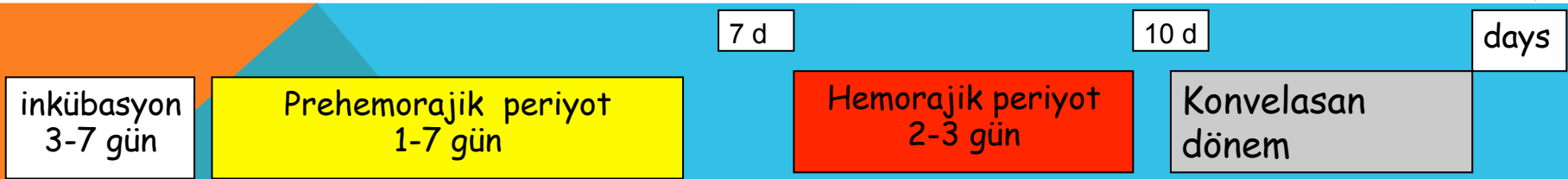
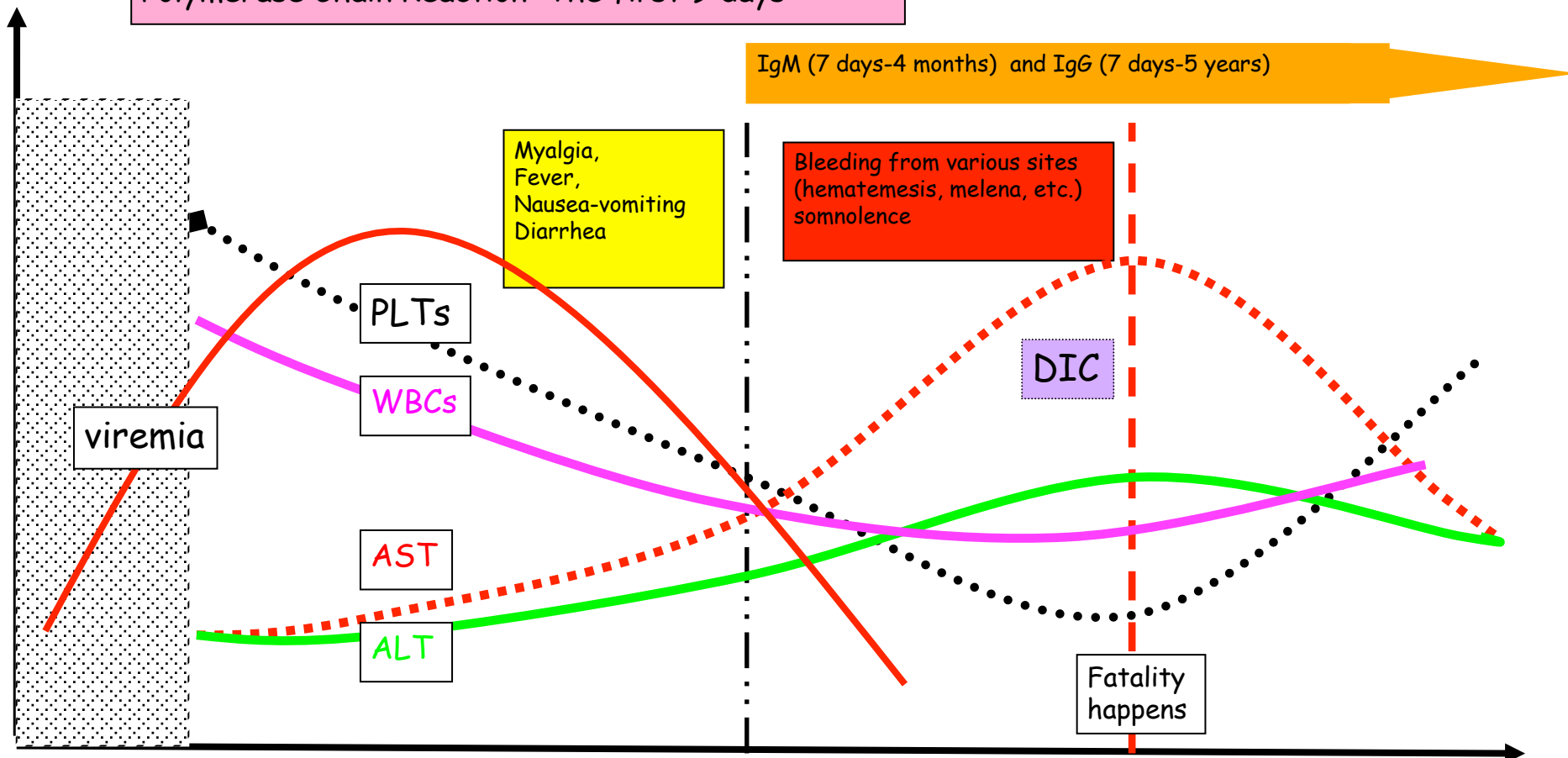
Gurdal Yilmaz^{a,*}, Iftihar Koksak^a, Murat Topbas^b, Hulya Yilmaz^c, Firdevs Aksoy^a

Table 3

Multivariate analysis of predictive criteria for severity by using cut-off points of laboratory findings of patients with CCHF.

Laboratory findings	OR	95% CI	p value
PLT			
≥90,000	1		
<90,000	2.59	1.10–6.07	0.029
Hb			
≥13.5	1		
<13.5	3.93	1.71–8.99	0.001
INR			
<1	1		
≥1	2.95	1.24–6.98	0.014
AST			
<117	1		
≥117	2.92	1.09–7.79	0.032
LDH			
<508	1		
≥508	1.05	0.41–2.72	0.913
CK			
<267	1		
≥267	1.63	0.70–3.78	0.255
CRP			
<0.59	1		
≥0.59	3.47	1.35–8.88	0.010

Polymerase Chain Reaction: The first 9 days



KKKA- Tanı

Virüs izolasyonu

- Fare beyni inokülasyonu
- Hücre kültürü

Moleküler yöntemler

- RT-PCR

Seroloji

- ELISA: KKKAV Ig M, Ig G
- İFA
- Kompleman Birleşme reaksiyonu
- İmmünodifüzyon
- Reverse Pasif Hemagglütinasyon

The ACDP Hazard Group 4 viral haemorrhagic fevers viruses

ARENAVIRIDAE	BUNYAVIRIDAE
<u>Old World arenaviruses</u>	<u>Nairoviruses</u>
Lassa	Crimean Congo haemorrhagic fever
Lujo	
<u>New World arenaviruses</u>	
Chapare	
Guanarito	
Junin	
Machupo	
Sabiá	
FLAVIVIRIDAE	FILOVIRIDAE
Kyasanur forest disease	Ebola
Alkhurma haemorrhagic fever	Marburg
Omsk haemorrhagic fever	

Management of Hazard Group 4 viral haemorrhagic fevers and similar human infectious diseases of high consequence

Advisory Committee on Dangerous Pathogens



BSL 3

Moleküler Yöntemler

Antiviral Research 120 (2015) 57–65

Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

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

Meeting Report

Meeting report: First International Conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever

Anna Papa^{a,*}, Friedemann Weber^b, Roger Hewson^c, Manfred Weidmann^d, Iftihar Koksal^e, Gulay Korukluoglu^f, Ali Mirazimi^g

 CrossMark

- ✓ Kullanılan metot
- ✓ KKKAV türü
- ✓ Virüs yükü
- ✓ Laboratuvar performansı ile ilgili

Serolojik yöntemler

- ✓ **Serolojik ve moleküler yöntemler ile kombine kullanılmalı**

Nötralizasyon ölçümleri; BSL-4

Pseudo-plaque reduction neutralization test: Hızlı, tekrarlanabilir ve sensitif yeni bir yöntem

**2008 YILI KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ
OLGULARININ LABORATUVAR TANISINDA
PCR VE ELISA-IgM SONUÇLARININ İRDELENMESİ**

- ✓ İlk 5 güne ait örneklerde RT-PCR ile
- ✓ 5. günden sonra ise ELISA ile Ig M pozitiflik saptama oranı yüksek



TEŞEKKÜR EDERİM

