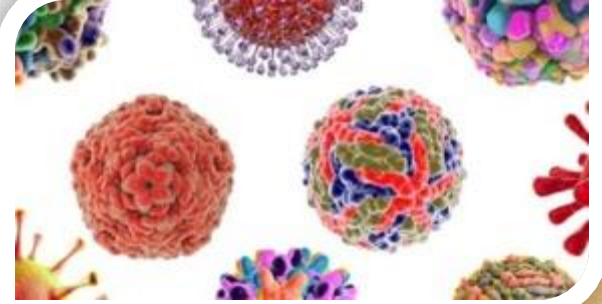


Virusların İzinde: Viral Kanamalı Ateşlerin Dünü, Bugünü ve Geleceęi

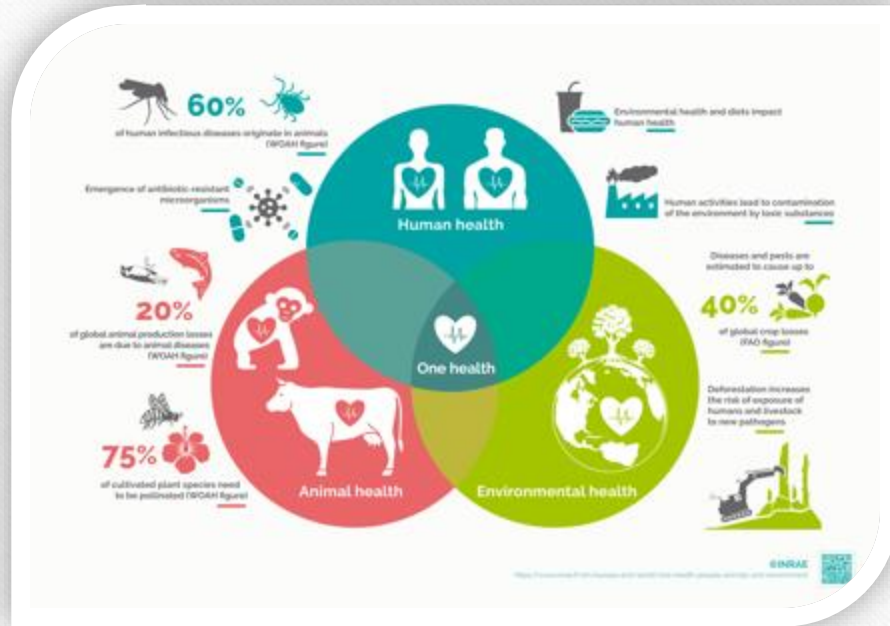
Prof. Dr. Nurcan BAYKAM

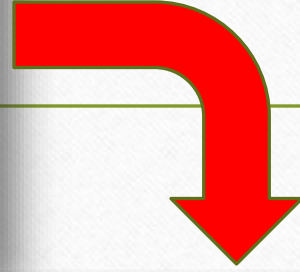
Hitit Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Enfeksiyon Hast. ve Kln. Mikrobiyoloji



Her şeyin başı TEK SAĞLIK!!!

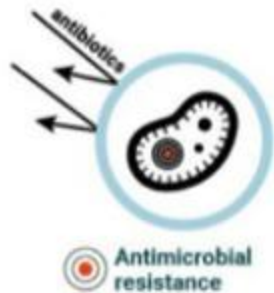




Ekolojik denge bozuluyor
Vektör artışı!
Zoonoz artışı!

Son yıllarda

- Küresel ısınma
- Ekolojik dengelerin değişmesi,
- Tarım alanlarının terk edilmesi,
- Doğal alanların tarıma açılması,
- Doğaya tavşan salınması,
- Su taşkınlarının önlenmesi,
- Yayla yasağı,
- Av yasağı,
- Tarlaların işlenmemesi,
- Kırsal hayattan şehirlere göç,
- Sağlıksız kentleşme,
- Yırtıcı hayvanların öldürülmesi,
- Yaban hayatının güçlenmesi

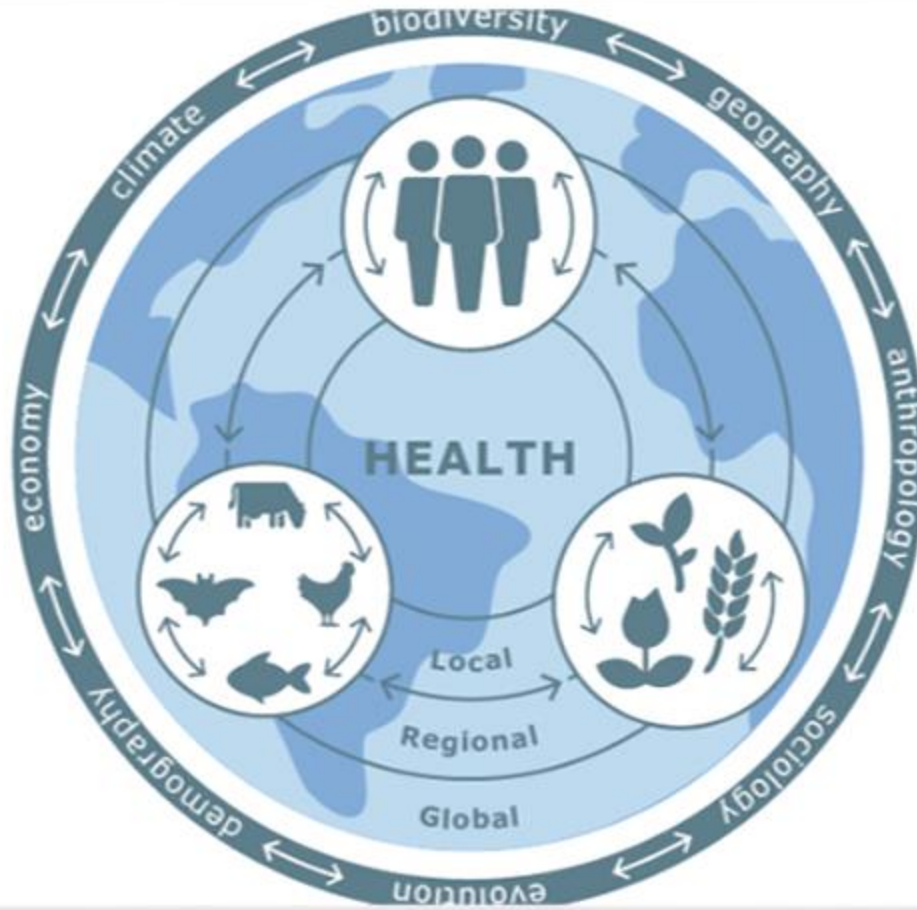


Source: UNEP Frontiers 2016 Report



Dünya küçülüyor!

Herkes heryerde!



TEK SAĞLIK
yaklaşımı şart!

- Lokal
- Bölgesel
- Global

Emerging-Re emerging
infeksiyonlar

Epidemi-Pandemi

Çorum'daki Hitit Üniversitesi KKKA Konusunda Dünya Çapında Örnek: Fransız Uzmanlar Eğitim Aldı

Çorum'daki Hitit Üniversitesi, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı konusunda uluslararası arenada önemli bir merkez haline geldi. Fransa'dan gelen iki uzman, üniversitedeki deneyim ve eğitimden faydalanmak için Çorum'a geldi.



Hitit Üniversitesi KKKA tecrübesiyle Avrupalı hekimlerden ilgi görüyor

Türkiye'de en çok Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) vakası görülen illerden Çorum'da, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının hastalıkla mücadelede edindiği tecrübeleri İspanya ve Japonya gibi ülkelere gelen hekimlerle paylaştığı, eğitim almak için çeşitli ülkelere sıra bekleyen doktorların olduğu bildirildi.

İspanya'dan La Paz Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği doktorlarından Marta Mora Rillo, Türk doktorların KKKA hastalığı tedavisinde kullandıkları yöntemleri yerinde öğrenmek için KKKA hastalığının en çok görüldüğü Çorum'a geldi.



Üniversitemiz Sağlık Alanındaki Bilgi Birikimini Bilim İnsanlarıyla Paylaşıyor

Üniversitelerin var oluş sebebinin ilgili tüm kesimlerle bir araya gelerek bilgi birikimini paylaşmak olduğu inancıyla çalışmalar yapan Üniversitemiz, bu doğrultudaki faaliyetlerine aralıksız bir şekilde devam ediyor.

JAPON Bilim İnsanları Çorum'da



Dünya Sağlık Örgütü R&D Blueprint Listesi

Priority diseases



Communicable diseases
Ebola virus disease



Communicable diseases
Lassa fever



Communicable diseases
**Crimean-Congo
haemorrhagic fever**



Communicable diseases
**Middle East
respiratory
syndrome
coronavirus (MERS-
CoV)**

- **Salgın potansiyeli olan ve hastalıkla ilgili Ar-Ge çalışmalarına gerek olan hastalıklar**

- Ciddi klinik tablo oluşturan
- Toplum sağlığını tehdit eden
- Korunma ve tedavide yetersizlikler olan hastalıklar

- COVID-19
- Crimean-Congo haemorrhagic fever
- Ebola virus disease and Marburg virus disease
- Lassa fever
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
- Nipah and henipaviral diseases
- Rift Valley fever
- Zika
- "Disease X"*

The future of zoonotic risk prediction

Colin J. Carlson^{1,2}, Maxwell J. Farrell³, Zoe Grange⁴, Barbara A. Han⁵,
Nardus Mollentze^{6,7}, Alexandra L. Phelan^{1,8}, Angela L. Rasmussen¹,
Gregory F. Albery⁹, Bernard Bett¹⁰, David M. Brett-Major¹¹, Lily E. Cohen
Tad Dallas¹², Evan A. Eskew¹⁴, Anna C. Fagre¹⁵, Kristian M. Forbes¹⁶,
Rory Gibb^{17,18}, Sam Halabi⁸, Charlotte C. Hammer¹⁹, Rebecca Katz³,
Jason Kindrachuk²⁰, Renata L. Muyllaert²¹, Felicia B. Nutter^{22,23},
Joseph Ogola²⁴, Kevin J. Olival²⁵, Michelle Rourke²⁶, Sadie J. Ryan^{27,28},
Noam Ross²⁵, Stephanie N. Seifert²⁹, Tarja Sironen^{30,31}, Claire J. Standley
Kirihana Taylor³², Mariëtte Venter³³ and Paul W. Wehala³⁴

« Disease X »

- Bir sonraki zoonotik tehdit alışılmadık olabilir, ancak büyük olasılıkla önceki benzerleriyle en azından bir miktar benzerlik taşıyacaktır.
- SARS-CoV-2, genomunun %76'sını ve patolojisinin çoğunu SARS-CoV ile paylaşır
- Filovirüslerin 1967'de Marburg virüsüyle ortaya çıkışından 10 yıl sonra Sudan Ebolavirüsü ve Zaire Ebolavirüsü salgınları izledi

The future of zoonotic risk prediction

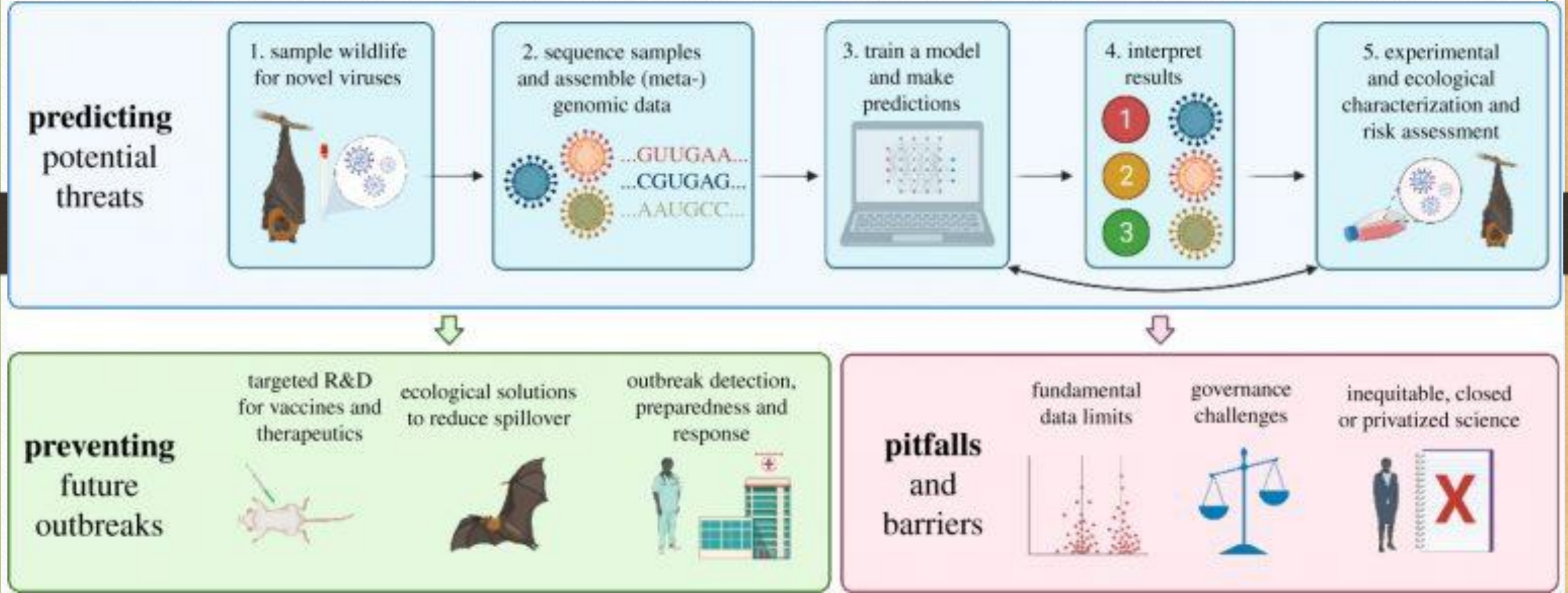
Colin J. Carlson^{1,2}, Maxwell J. Farrell³, Zoe Grange⁴, Barbara A. Han⁵,
Nardus Mollentze^{6,7}, Alexandra L. Phelan^{1,8}, Angela L. Rasmussen¹,
Gregory F. Albery⁹, Bernard Bett¹⁰, David M. Brett-Major¹¹, Lily E. Cohen
Tad Dallas¹², Evan A. Eskew¹⁴, Anna C. Fagre¹⁵, Kristian M. Forbes¹⁶,
Rory Gibb^{17,18}, Sam Halabi⁸, Charlotte C. Hammer¹⁹, Rebecca Katz³,
Jason Kindrachuk²⁰, Renata L. Muylaert²¹, Felicia B. Nutter^{22,23},
Joseph Ogola²⁴, Kevin J. Olival²⁵, Michelle Rourke²⁶, Sadie J. Ryan^{27,28},
Noam Ross²⁵, Stephanie N. Seifert²⁹, Tarja Sironen^{30,31}, Claire J. Standley
Kirihana Taylor³², Mariëtjie Venter³³ and Paul W. Wehala³⁴

« Disease X »

- "X Hastalığı"nı tahmin etme çabaları, uzman görüşleri ve laboratuvar virolojisinin bir karışımına dayanmaktadır.
- Yapay zeka geleceğin salgınlarını haber verecek gibi....
 - Yaban hayatı hastalık gözetim programları
 - Proaktif çalışmalar için önemli bir araç

Zoonotik risk teknolojisi;

Gelecekteki salgınları tahmin etmek, önlemek ve bunlara hazırlanmak için biyomedikal ve ekolojik çözümlerin geliştirilmesine büyük katkı sağlayacak gibi...





COVID-19 un ardından VKA

- COVID-19 un ardından araştırma ve pandemi hazırlığı için finansmanlar arttırıldı
 - Uzun vadede devam eder mi....bilinmez!
 - Çok sayıda sağlık sorunu var ve araştırmaya ayrılan fonlar kesinlikle yeterli değil
- Gelecekteki viral kanamalı ateş salgınlarını önlemenin tek yolu...
 - Sürdürülebilir ekonomik kalkınmayı teşvik eden,
 - Yaşam standartlarını ve sağlık hizmetlerine erişimi iyileştiren,
 - Aynı zamanda ormanları koruyan
 - Küresel yaban hayat ticaretini durduran **TEK SAĞLIK** yaklaşımı



Viral Kanamalı Ateşler

- İlk kanamalı salgın 16.yüzyıldan...Cocoliztli Salgını... 15 milyon ölüm...
- İlk tanınan salgınlar 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanmakta
- Salgınlar çok sayıda insanı etkilemiş, sosyoekonomik hasarlara yol açmış ve bir sonraki için kontrol stratejileri açısından yol gösterici olmuştur
 - Epidemiyoloji
 - Tanı
 - Tedavi
 - Kontrol stratejileri
 - Farklı salgınları yönetiminde ortak noktaların belirlenmesi
 - Gelecekteki tehditler karşısında kapsamlı stratejilerin geliştirilmesi

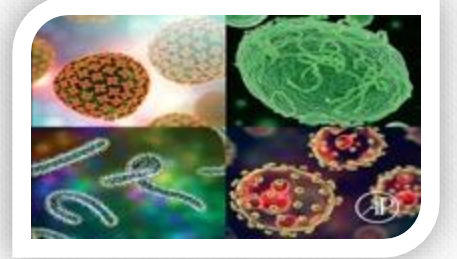
Cocoliztli Salgını (15 milyon)



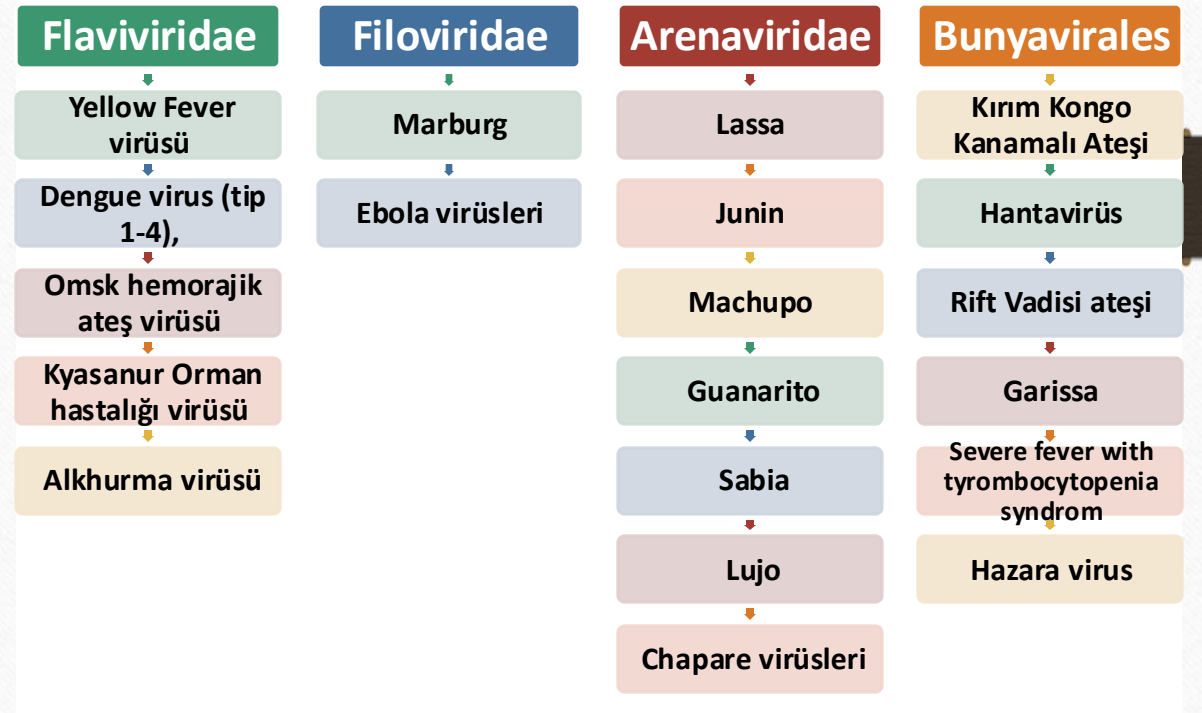
Cocoliztli Salgını (15 milyon)

16. yüzyılda Yeni İspanya diye bilinen günümüz Meksika'sı ve Guatemala'sına tekabül eden bölgede gerçekleşen ve kanamalı salgın olarak bilinen hastalık sonucu 15 milyona yakın kişi hayatını kaybetti. İspanyol sömürgecilerinin gelmesinin ardından ortaya çıkan salgına dair tifüs, kızamık veya çiçek hastalığı teorileri çıkmış olsa da hastalığa neyin sebep olduğu henüz ortaya konulamadı. Hastalığa, bölgenin yerli Nahuatl dilindeki hastalık veya kötülük olarak çevrilebilecek "cocoliztli" adı verildi.

Viral Kanamalı Ateş Etkenleri

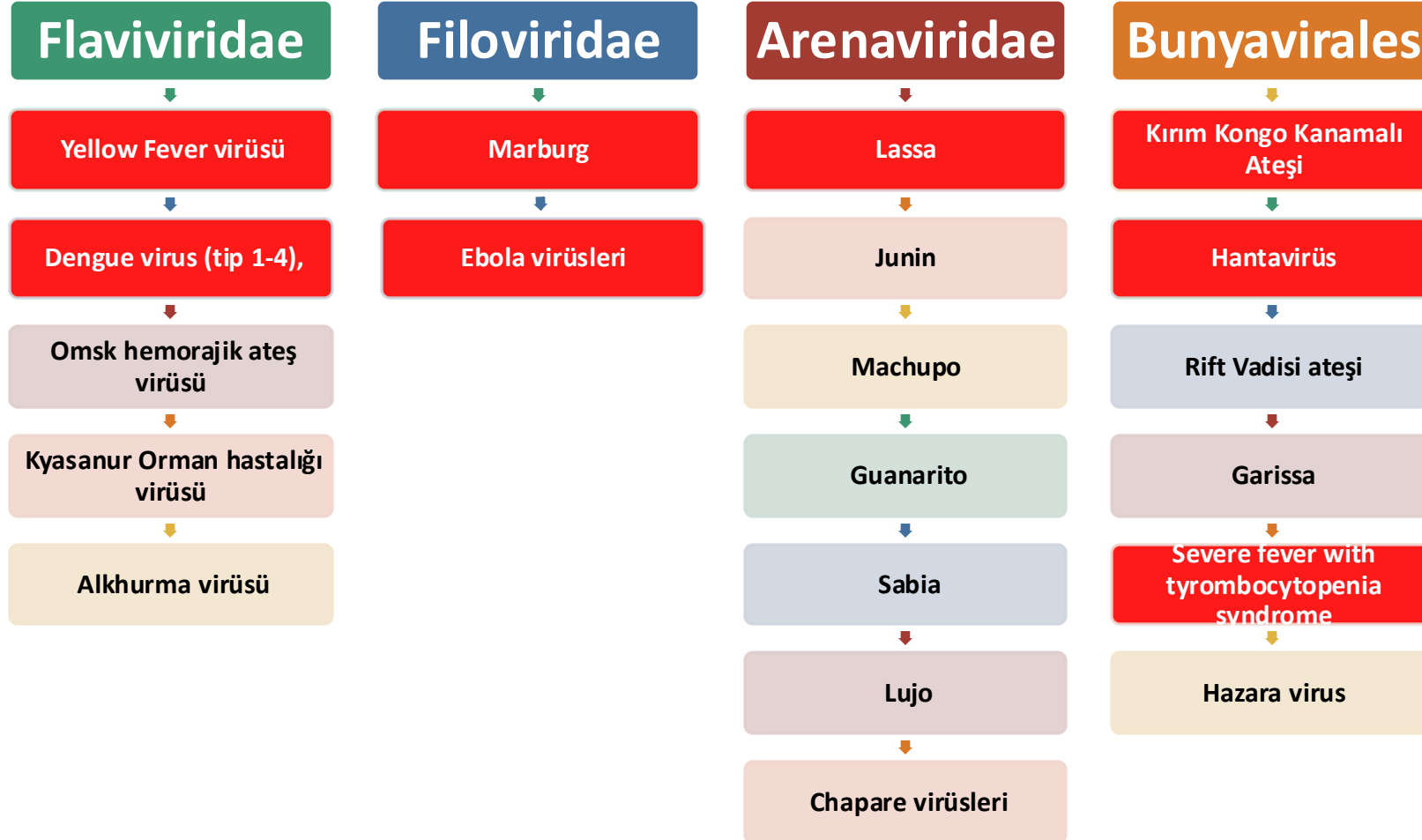


- Dört farklı virüs ailesinden 30'dan fazla virüs
- Zarflı RNA virüsleri
- Etkenler farklı olsa da patogenezi yakın
 - Hepsi de immun cevabın gecikmesine yol açacak şekilde antiviral cevabı başlatacak hücreleri hedef alır
 - Bu gecikme, yüksek viremi ve inflamatuvar mediatörlerin de katkıda bulunduğu fulminan şok benzeri tablo gelişmesine neden olur



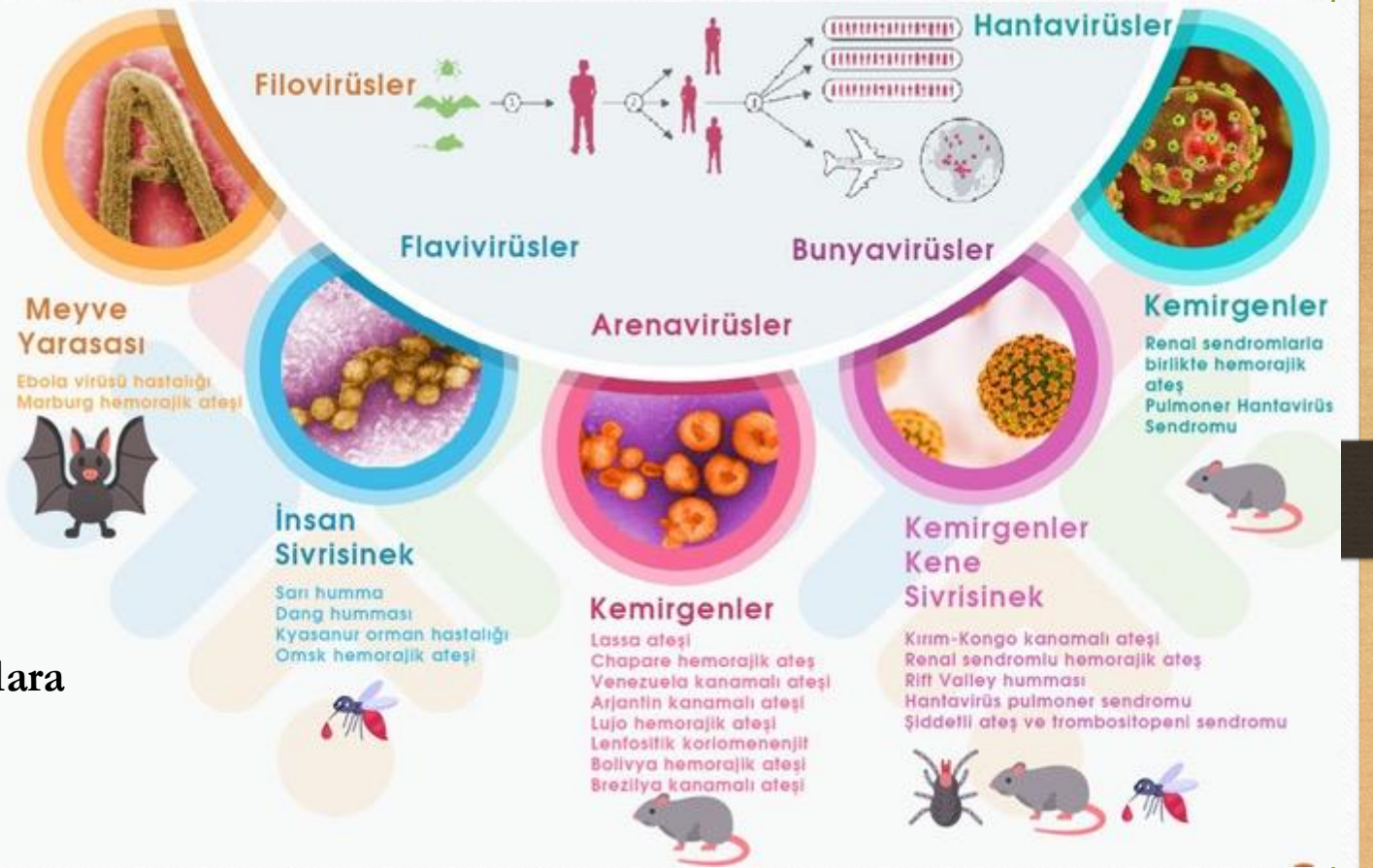
Viral Kanamalı Ateş

Akut-sistemik-ateşli sendromdur

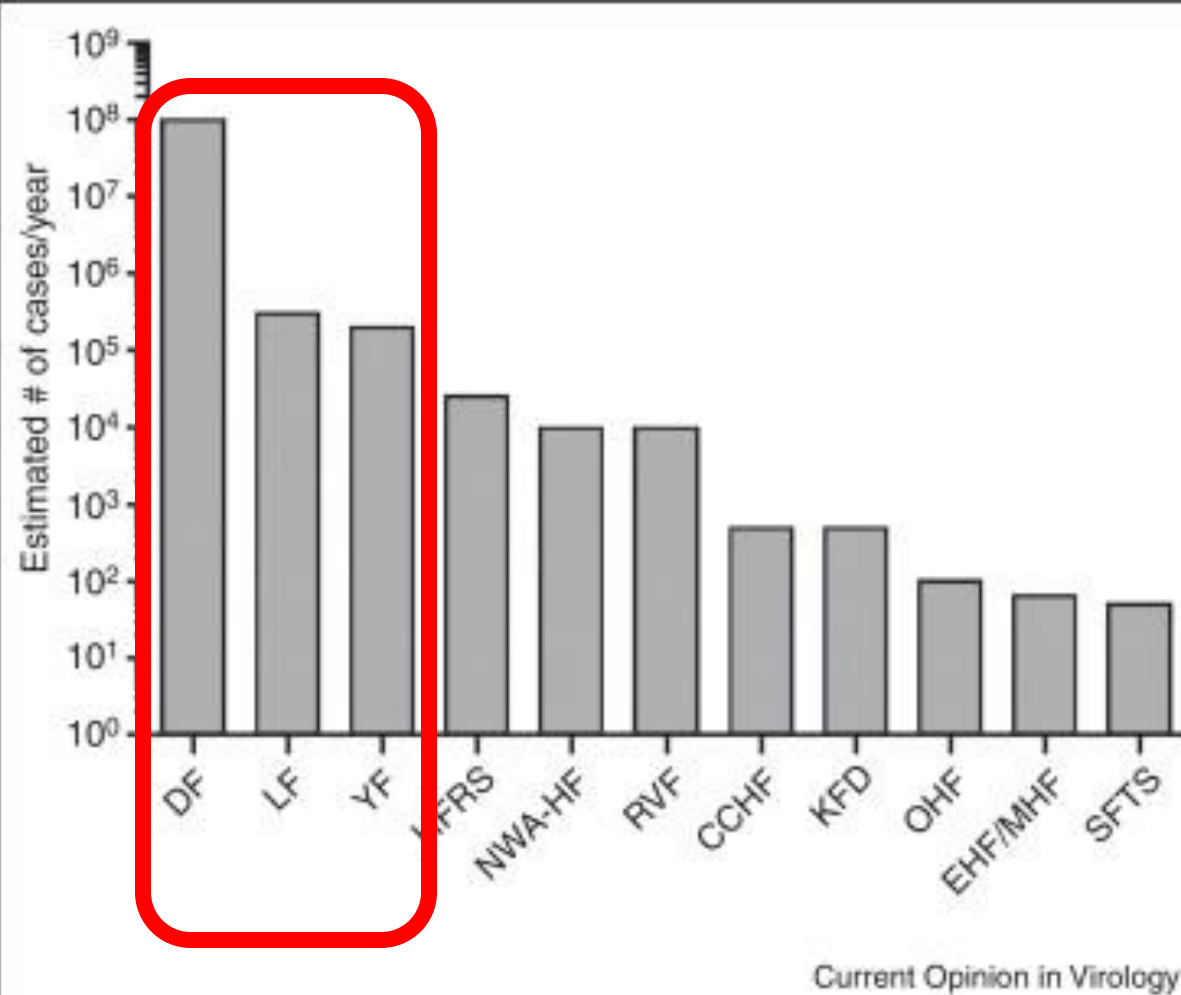


VKA etkeni virüsler ZONOTİKTİR!

- Doğal rezervuarları hayvanlar veya bazı artropodlar
- Bulaşıcı özelliği yüksek
- Doğal konakçılarının bulunduğu coğrafi alanlarda rastlantısal olarak insanlara bulaşır
- İnsana bulaş gerçekleştiğinde, bazıları insandan insana da yayılabilir



Yıllık Görölme Sıklıkları



NIH Public Access

Author Manuscript

Curr Opin Virol. Author manuscript; available in PMC 2014 June 15.

Published in final edited form as:

Curr Opin Virol. 2013 June ; 3(3): 343–351. doi:10.1016/j.coviro.2013.04.007.

Vaccines for Viral Hemorrhagic Fevers – Progress and Shortcomings

Darryl Falzarano and Heinz Feldmann

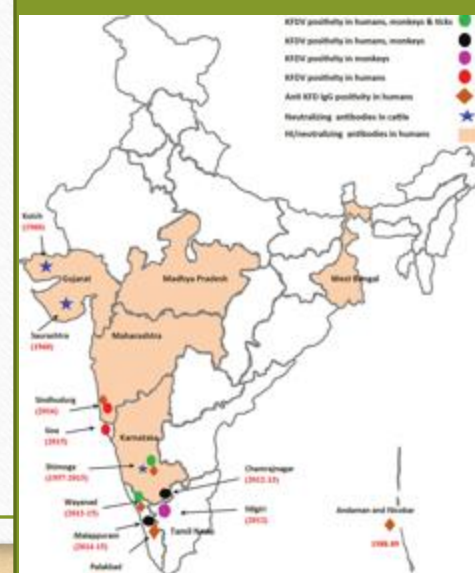
Laboratory of Virology, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, MT, USA

Yıllık insidansı en yüksek olanlar:

- Dengue ateşi
- Lassa
- Sarı Humma

Flavivirüsler

- Yellow fever virüsü
- Dengue virus (tip 1-4),
- Omsk hemorajik ateş virüsü,
- Kyasanur Orman hastalığı virüsü,
- Alkhurma virüsü



Filovirüsler



Figure 16.1 Endemic areas for filoviruses. Only filoviruses known to cause haemorrhagic fever are shown. Countries where Ebola and Marburg haemorrhagic fever have been documented are shown in green and blue, respectively. Countries where both diseases have been documented are shown in red. The incidence of both diseases is significantly higher within each country.

Yeşil: Ebola
Mavi: Marburg
Kırmızı: Ebola ve Marburg

Arenaviruslar (Eski Dünya)

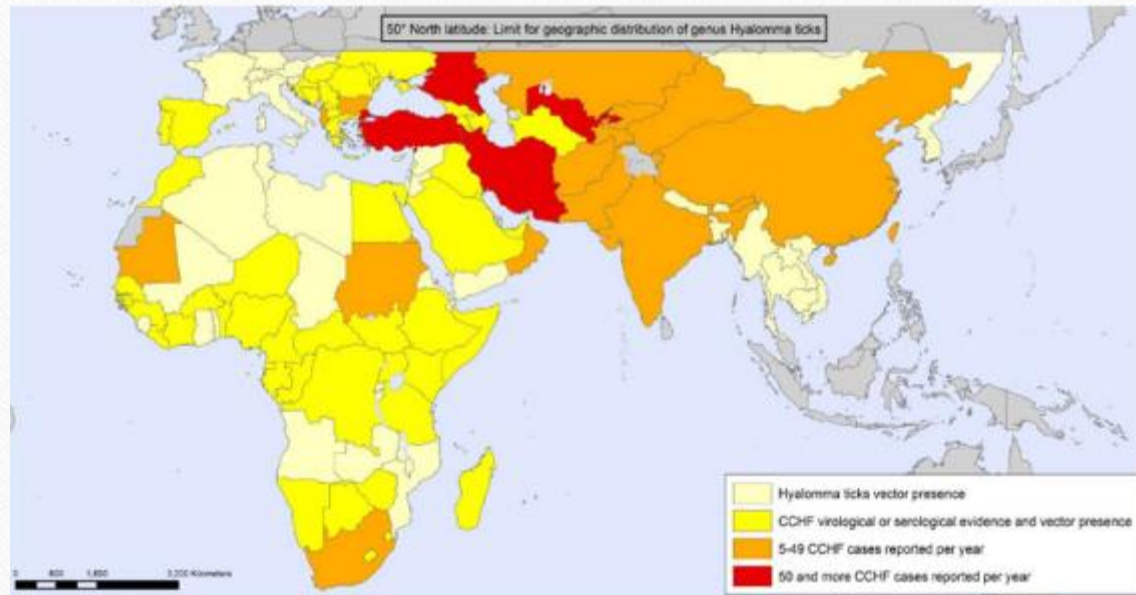


Figure 16.2 Endemic areas for Old World arenaviruses. Only the two arenaviruses, Lassa and Lujo, known to cause haemorrhagic fever are shown. Countries where Lassa fever has been confirmed are depicted in green. Countries where Lujo fever has been confirmed are depicted in blue. Countries where anecdotal reports or serological evidence only are depicted in red. The incidence of both diseases is significantly higher within each country.

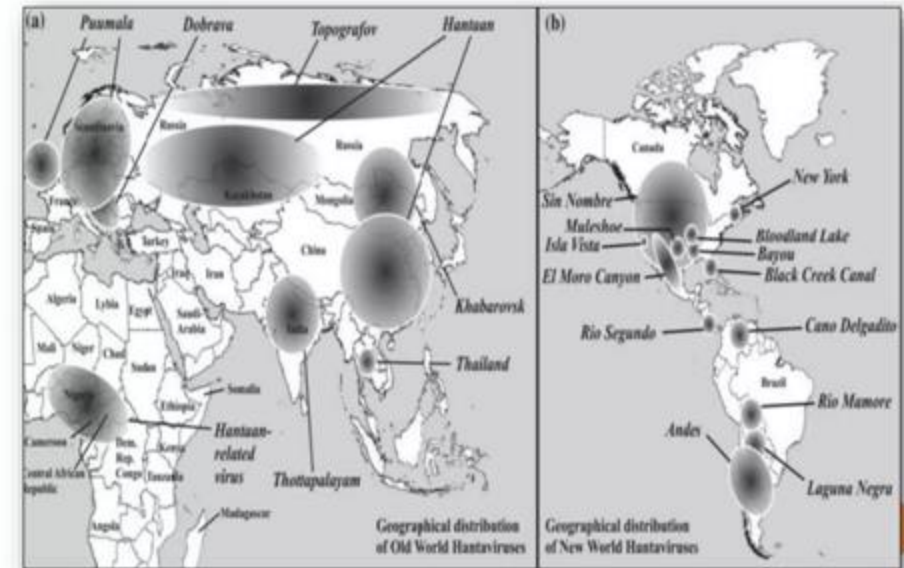
Yeşil: Lassa
Mavi: Lujo
Kırmızı: Anektodal vakalar

Bunyavirales

- Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
- Hantavirus Renal Sendrom
- Severe Fever with Thrombocytopenia Send

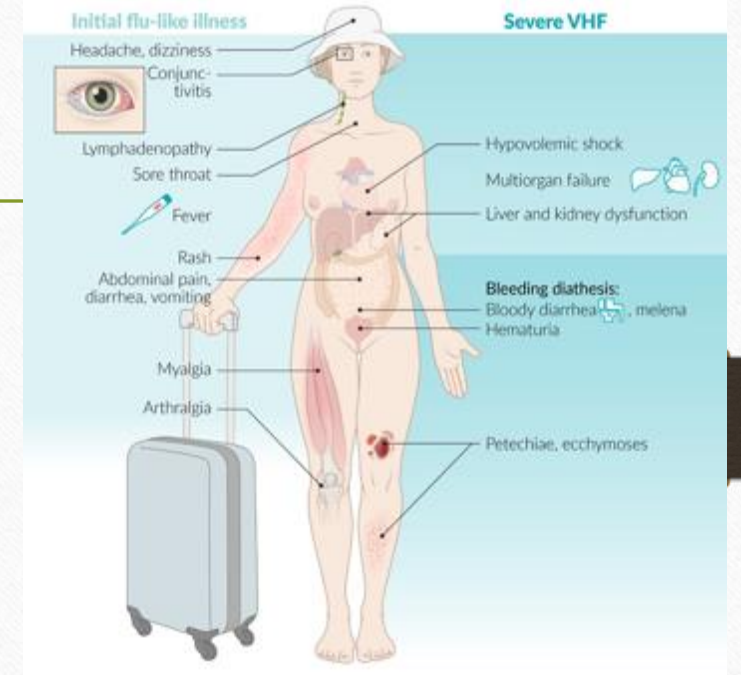
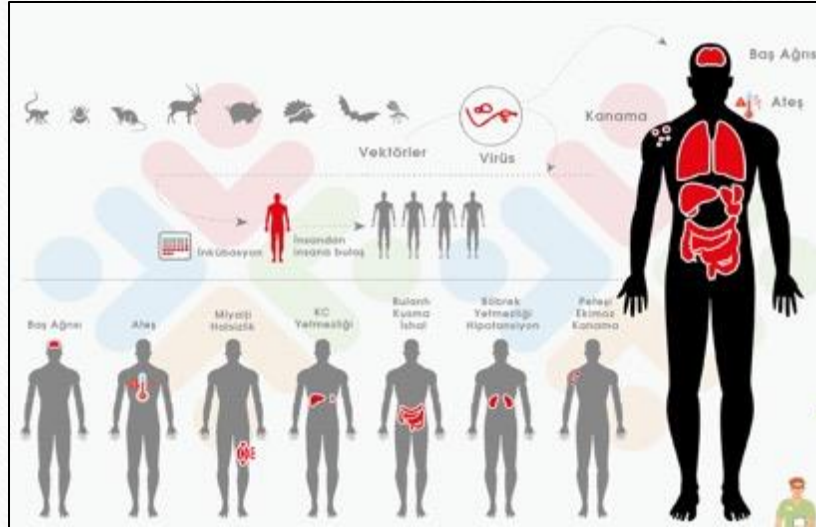


DISTRIBUTION OF NEW AND OLD WORLD HANTAVIRUSES



Viral Kanamalı Ateş

- Kuluçka süresi 2 -35 gün
- Akut enfeksiyon
 - Viral replikasyonun artışı
 - Aşırı sitokin salımı ve endotelial aktivasyonu,
 - Artmış damar geçirgenliği, vazodilatasyon ve hipotansiyon, MODS ve ölüm
- Yüksek mortalite
- BİYOLOJİK SİLAH potansiyeli

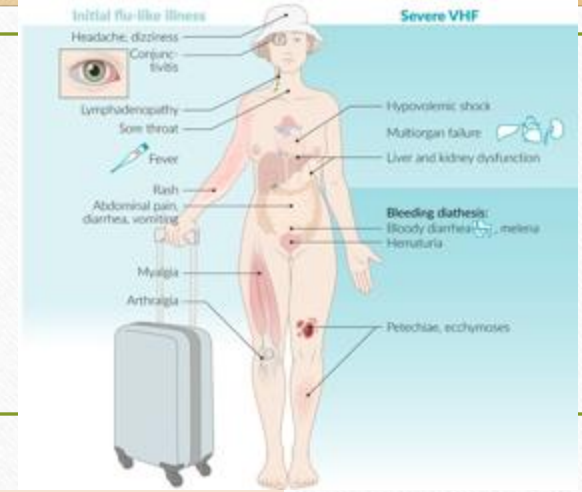


Flórez-Álvarez et al. Hemorrhagic fever viruses: Pathogenesis, therapeutics, and emerging and re-emerging potential. Front. Microbiol. 2022.

Viral Kanamalı Ateş

Klinik Bulgular

- Ani başlayan ateşle
- Hastalık genellikle 2 haftadan kısa sürer ve hızlı ilerler
- Başlangıç belirtileri genellikle non-spesifik
- Ölüm oranları: %1-80
- Nadiren kalıcı sekel gelişir
- Kronik taşıyıcılık olmaz
- Hayatta kalanlarda ömür boyu bağışıklık sağladığı düşünülmektedir



İlk Semptomlar

- Grip benzeri hastalık
- Baş ağrısı
- Baş dönmesi
- Halsizlik, yorgunluk
- Konjonktivit
- Yüksek ateş
- Lenfadenopati
- Boğaz ağrısı
- Miyalji
- Artralji
- Döküntü

Hemorajik dönem

- Peteşi
- Ekimoz
- Mukozal kanamalar
- Epistaksis
- Hematemez
- Kanlı ishal
- Melena
- Hematüri

Hipovolemik şok ve MODS

- Septik tablo
- DİK
- Meningoensefalit

Ebola virus disease.



Symptoms



Ebola virus

2- 21-day incubation period

- Ebola virüs...Ebola virus disease
- Sudan virüs...Sudan virus disease
- Bundibugyo virüs...Bundibugyo virus disease

- İlk olarak 1976'da Zaire ve Sudan'da tanındı
- Orta Afrika da 1976-2013 arasında çok sayıda salgın. Mortalite %90
- 2014-2016 yılları arasında Batı Afrika'da büyük salgın
 - Toplam hasta sayısı 29,000
 - Laboratuvar konfirme olgu sayısı 15,000. Mortalite %40

Hastalığın adı «Ebola Kanamalı Ateşi» yerine «Ebola Virüs Hastalığı» olarak değiştirildi

- Ateş, **relatif bradikardi**
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- **Kusma**
- **Bol sulu ishal, dehidratasyon, akut böbrek yetmezliği**
- İştahsızlık
- Kas ağrısı
- Hastalığın 5-7. günleri arasında yüz, boyun, gövde ve kollarda yaygın eritemli, kaşıntısız makülopapüler döküntü
- Peteşi, ekimoz, mukozal kanama, GIS kanaması

- Bilinç bozukluğu,
- Hiper refleksi,
- Miyopati,
- Ense sertliği,
- Denge bozukluğu ve/veya nöbetler
- Perikardit, miyokardit
- Nefes darlığı,
- Takipne, solunum yetmezliği
- Retro-orbital ağrı
- Konjunktival kanama
- Uveit





INDEPENDENT

Bulletin

NEWS

SPORT

VOICES

CULTURE

LIFESTYLE

INDYBEST

DEALS

TRAVEL

MORE

16 September 2025

News > World > Africa

A new Ebola outbreak has been declared. Here's what we know

This outbreak began with a 34-year-old pregnant woman who was admitted to hospital and died five days later

The Democratic Republic of the [Congo](#) (DRC) has declared a new [Ebola](#) outbreak in Kasai Province. It's caused by the most severe strain: the Zaire Ebola virus.

This outbreak began with a 34-year-old pregnant woman [who](#) was admitted to hospital on August 20 and died five days later. Two health workers who treated her also became infected and died. By September 15, there were 81 confirmed cases and 28 deaths, including four health workers.

The DRC has had 15 prior Ebola epidemics, with the largest in 2019 and the most recent in 2022.

But genetic analysis shows the outbreak likely began after a spillover from an animal to a human, rather than a continuation of earlier outbreaks.

DENGUE FEVER

DISEASE PREVENTION
AND HEALTHCARE

VIRUS STRUCTURE



FAMILY FLAVIVIRIDAE
(DENGUE FLAVIVIRUS)



AFFECTED AREAS



VIRUS TRANSMISSION

PREVENTION



AVOID GOING OUT AT
DUSK/DAWN WHEN
MOSQUITOES
ARE MORE ACTIVE



WEAR PROTECTIVE
CLOTHING



USE MOSQUITO REPELLENT



REMOVE STANDING
WATER AT HOME



STAY IN PLACES WITH
AIR CONDITIONING AND
MOSQUITO NET



SLEEP UNDER A
MOSQUITO NET

SYMPTOMS



FEBRILE PHASE



HEADACHE



FEVER



PAIN BEHIND
THE EYES



WEIGHT
AND APPETITE
LOSING



MUSCLE AND
JOINT PAIN



VOMITING



DIARRHEA



CRITICAL PHASE



HYPOTENSION



PULSAL OXYGEN



GASTROINTESTINAL
BLEEDING



ACIDOSIS



SHOCK



ALTERED MIND



TEAR
INJECTIONS

PLASMA



RECOVERY PHASE



SHOCK



ALTERED MIND



TEAR
INJECTIONS



PLASMA



ALTERED MIND



TEAR
INJECTIONS



PLASMA

TREATMENT



THERE IS NO VACCINE



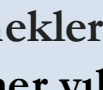
PAIN RELIEVERS (ASPIRIN,
PARACETAMOL) THAT MAY
REDUCE BLEEDING



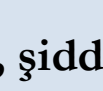
REST AND DRINK PLenty OF
FLUIDS



SEVERE FORMS REQUIRING
HOSPITALIZATION



SEVERE FORMS REQUIRING
HOSPITALIZATION



SEVERE FORMS REQUIRING
HOSPITALIZATION

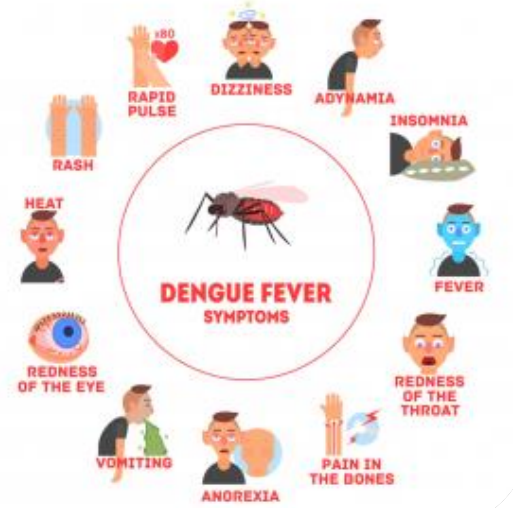


SEVERE FORMS REQUIRING
HOSPITALIZATION



SEVERE FORMS REQUIRING
HOSPITALIZATION

Dengue Ateşi



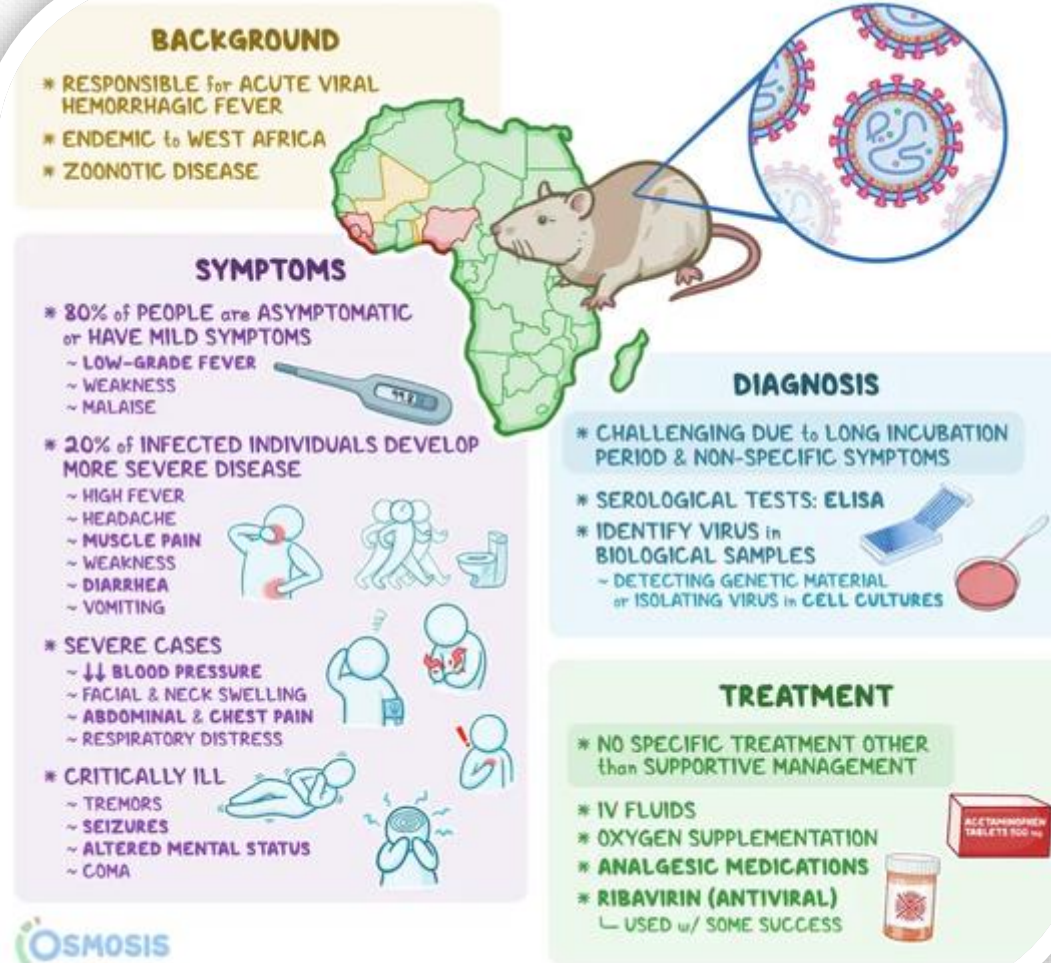
- Aedes aegypti ve Aedes albopictus sivrisinekleri tarafından taşınır.
- Dünyanın yarısı risk altında ve tahminen her yıl 100–400 milyon enfeksiyon
- Genellikle asemptomatiktir.
- En yaygın belirtileri yüksek ateş, döküntü, şiddetli baş ağrısı ve vücut ağrısıdır.
- 1-2 haftada genellikle iyileşir. Bazen ciddi form gelişip ölüme neden olabilir.
- Spesifik tedavisi yoktur

Lassa Ateşı

Reservuar olan rodentlerden direk temas veya çıktılarına temasla bulaşır

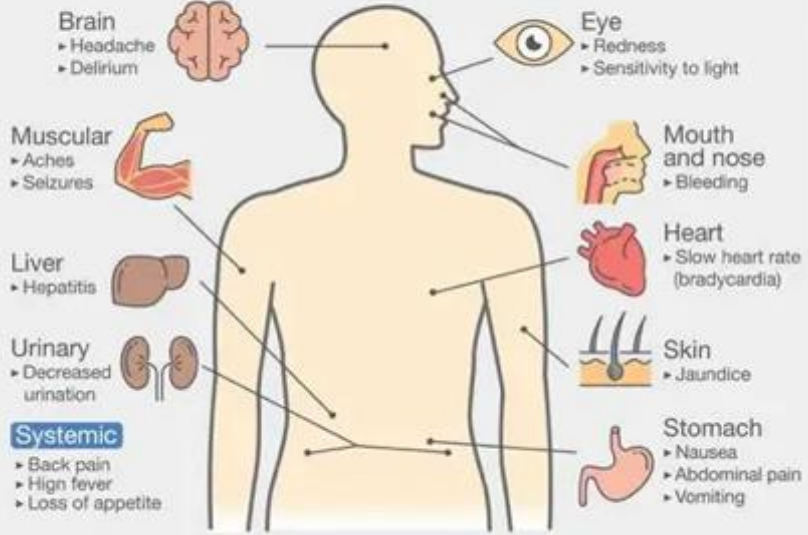
%80 asemptomatik veya hafif seyir
%20 daha ağır ve ciddi

Fatalite oranı: Hastanede takip edilenlerde %30



- Batı ve Orta Afrika da endemik bölgelerde yılda 100,000-500,000 vaka ve 5,000-10,000 ölüm (Asogun et al., 2019; McCormick, 1987).
- Diğer modelleme: Yılda 900,000 kişi enfekte (Basinski et al., 2021).

Symptoms of Yellow Fever



netmeds.com
India Ki Pharmacy



Symptoms of Yellow Fever



Body aches



Vomiting



Yellow eyes and skin



Bruising

- Yıllık vaka sayısı 200,000 ölüm sayısı 30,000
- Aseptomatik seyir
- Semptomatik olgularda inkübasyon süresi 3-6 gün
- Bulgular ani ateş, titreme, şiddetli baş ağrısı, sırt ağrısı, genel vücut ağrıları, bulantı, kusma, yorgunluk ve halsizlik
- Yaklaşık %15'inde şiddetli faza geçiş; Bu dönemde yeniden ateş yükselmesi, sarılık, karın ağrısı, kusma ve kanamalar
- Şok ve çoklu organ yetmezliği ve 10-14 gün içinde ölüm

Hantavirus

- **Renal sendrom** ile seyreden kanamalı ateş (RSKA)(Eski dünya)
- Hantavirüs **pulmoner sendrom** (HPS)(Yeni Dünya)

Türkiye’de Puumala ve Dobrova serotiplerinin etken olduğu RSKA görülmekte

Türkiyede saptanan kemirici/böcekçil türleri.
Türkiye’de karşılaşılabilecek **“olası”** Hantavirüs tipleri

Kemirici / Böcekçil türü	Taşıdığı Hantavirüs tipi
<i>Apodemus agrarius</i> 	Saaremaa
<i>Apodemus flavicollis</i> 	Dobrova +++++
<i>Clethrionomys glareolus</i> 	Puumala +++++
<i>Microtus arvalis</i>	Tula
<i>Rattus norvegicus</i> 	Seoul
<i>Sorex araneus</i>	Seewis

- Ateş, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği en belirgin bulgular
- İnkübasyon dönemi 5-42 gün (genellikle 2 hafta)
- Hantaan ve Dobrova virüsleri: mortalite yaklaşık %5
- Puumala virüsleri daha hafif, mortalite <%1

Severe Fever with Thrombositopenia Syndrome Virus

2009 Çin'de ilk vakalar

Casel et al. *Experimental & Molecular Medicine* (2021) 53:713–722
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00610-1>

Experimental & Molecular Medicine

REVIEW ARTICLE

Open Access

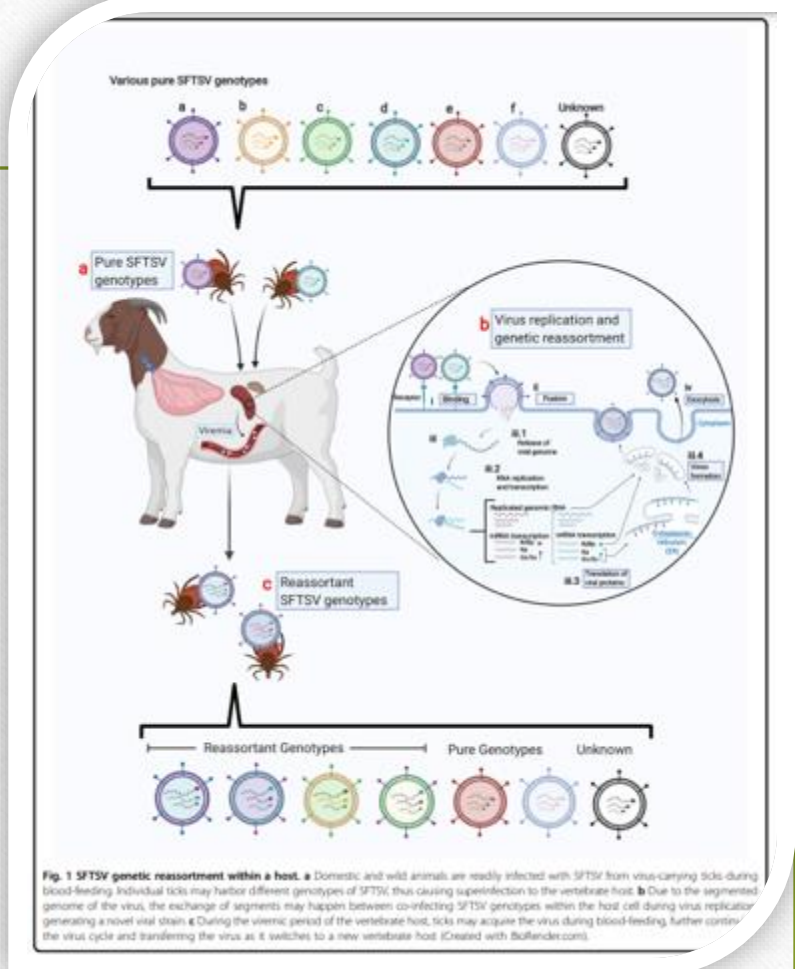
Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: emerging novel phlebovirus and their control strategy

Mark Anthony Casel¹, Su Jin Park² and Young Ki Choi¹

Abstract

An emerging infectious disease first identified in central China in 2009, severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) was found to be caused by a novel phlebovirus. Since SFTSV was first identified, epidemics have occurred in several East Asian countries. With the escalating incidence of SFTS and the rapid, worldwide spread of SFTSV vector, it is clear this virus has pandemic potential and presents an impending global public health threat. In this review, we concisely summarize the latest findings regarding SFTSV, including vector and virus transmission, genotype diversity and epidemiology, probable pathogenic mechanism, and clinical presentation of human SFTS. Ticks most likely transmit SFTSV to animals including humans; however, human-to-human transmission has been reported. The majority of arbovirus transmission cycle includes vertebrate hosts, and potential reservoirs include a variety of both domestic and wild animals. Reports of the seroprevalence of SFTSV in both wild and domestic animals raises the probability that domestic animals act as amplifying hosts for the virus. Major clinical manifestation of human SFTS infection is high fever, thrombocytopenia, leukocytopenia, gastrointestinal symptoms, and a high case-fatality rate. Several animal models were developed to further understand the pathogenesis of the virus and aid in the discovery of therapeutics and preventive measures.

Kene: *Haemaphysalis longicornis* H. *concinna*, *H. japonica* ve *I. persulcatus*.



Terminal dönemde letarji, tremor, konvülsiyon, koma gibi nörolojik semptomalar

VKA Laboratuvar Bulguları

- Lökosit sayısı normal, artmış veya düşük
- Trombositopeni
- AST ve ALT yüksekliği
- LDH ve CPK yüksekliği
- APTT 'de uzama
- Fibrinojen düşüklüğü olabilir

VKA Tanı

- **Öykü**
- Endemik bölgeye seyahat
- Rezervuar hayvan ve/veya vektör teması
- Hasta bireyle temas
- Hasta kanı ile temas
- Enfekte laboratuvar materyalleri ile temas

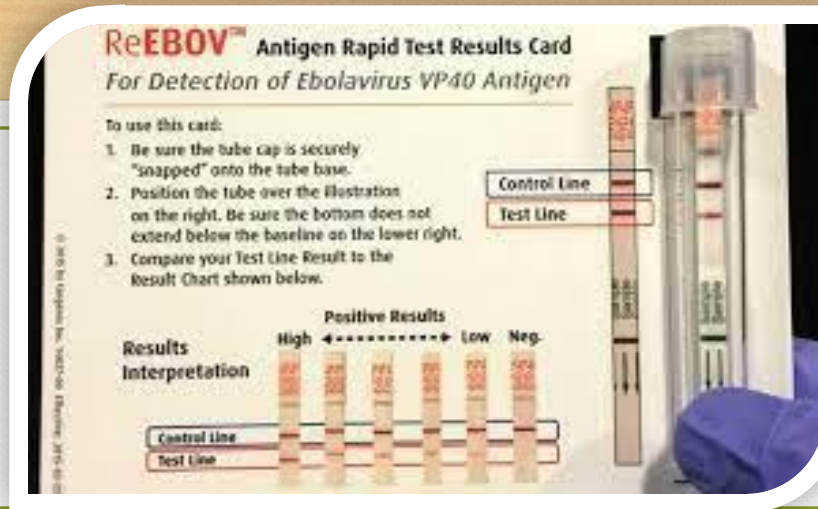
Viral Hemorrhagic Fever Diagnostics

Lori D. Racsa,¹ Colleen S. Kraft,¹ Gene G. Olinger,² and Lisa E. Hensley²

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia; and ²Division of Clinical Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Integrated Research Facility, Frederick, Maryland

VKA Tanı

- Virus kültürü ve elektron mikroskopisi
- Nükleik Asit saptama (PCR)
- IFA ve ELISA ile antijen ve antikor saptama IgM ve IgG



Hızlı Tanı testleri (Rapid diagnostic test)

- Ebola (sensitivite, %100, spesifite %92)
- Lassa (sensitivite, %86, spesifite %91)
- Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Belçika da bir test mevcut (sensitivite, %39.7, spesifite %92.9) kullanıma uygun değil

Rapid, sensitive, and species-independent detection of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and GP38 antibodies

Elif Karaaslan,^{a,b} Cheng-Feng Chiang,^a Güler Öncü Kurutaş,^c Orçun Barkay,^d Nesibe Selma Çetin Güler,^e Merve Yazıcı Kalkan,^f Haniye Nur Karakoç Parlakan,^g Özlem Akdoğan,^h Aysel Kocagül Çelikbaş,ⁱ Firdevs Aksoy,^j Umut Devrim Binay,^d Nurcan Baykam,^f Gürdal Yılmaz,^k Mohammad M. Sajadi,^g Scott D. Pegan,^b John D. Klena,^a Joel M. Montgomery,^a Faruk Karakeçili,^d Ahmet Kalkan,^c Mehmet Ziya Doymaz,^{e,h} Christina F. Spiropoulou,^a and Eric Bergeron^{a,l,*}

^aViral Special Pathogens Branch, Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

^bDivision of Biomedical Sciences, University of California Riverside, Riverside, CA, USA

^cDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

^dDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erzincan University, Erzincan, Turkey

^eBeykoz Institute of Life Sciences and Biotechnology, Bezmialem Vakıf University, Beykoz, Istanbul, Turkey

^fInfectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Hitit University, Çorum, Turkey

^gDivision of Clinical Care and Research, Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA

^hDepartment of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Turkey

ⁱDepartment of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, College of Pharmacy, University of Georgia, Athens, GA, USA

Summary

Background Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV), a zoonotic agent in the *Nairoviridae* family (genus *Orthonairovirus*), is a high-priority pathogen. CCHFV infection causes Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), a human disease with case fatality rates of up to 40%. Serological surveillance of CCHFV in animals and humans is crucial for ecological studies and public health.

Methods We developed CCHFV mix-and-read assays utilizing split-NanoLuc technology (NanoBiT) to detect anti-



eBioMedicine
2025;118: 105857

Published Online 23 July
2025

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105857>

- Anti-GP38 antikorlarının tespiti, hem insanlarda hem de hayvanlarda anti-NP antikorlarının tespiti kadar değerli olduğu ve sürveyans çalışmalarının güvenilirliğini artırdığı görülmektedir.
- Biyosensör tabanlı test, anti-KKKA NP ve GP38 antikorlarını hızla tespit ederek örnek hacmini artırabilir.
- Yaklaşık 30 dakikalık bir işlem süresi ve basit bir iş akışı.
- KKKA sürveyans çalışmalarını ve vakaların retrospektif teşhisini desteklemede NP ve GP38 mix-and-read testinin türe bağımsız güçlü performansı ve faydası gösterilmiştir.

VKA Tedavi

- Destek tedavi
- Yoğun bakım desteği
- Kan ürünleri replasmanı
- Ribavirin

Lassa Ateşi

Kırım Kongo kanamalı ateşi (hastalığın ilk günlerinde)

Hanta virüs renal sendrom

- İmmünplazma ve monoklonal antikorlar

Global Preparedness and Response Strategies for Emerging Viral Hemorrhagic Fevers: Lessons from Past Outbreaks

Sima Rugarabamu^{1*}; GR Neel²



- Dünya, Ebola, Marburg, Lassa ateşı ve Kırım-Kongo Kanamalı ateşı gibi salgınlar aracılığıyla VKA in neden olduğu yıkımı gözlemledi
- Bu salgınlar, küresel sağlık güvenliği için sürekli tehditlerin devam ettiğini hatırlatan bir olgudur.

Dünden

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enf. Hast. ve Kln. Mikr Kliniği
KKKA Ekibi İşbaşında
2002-2014



Uzm. Dr. Salim Yaprakçı abimizi rahmetle anıyorum

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hast.



KKKA Ekibi İşbaşında
2014- **Bugüne**



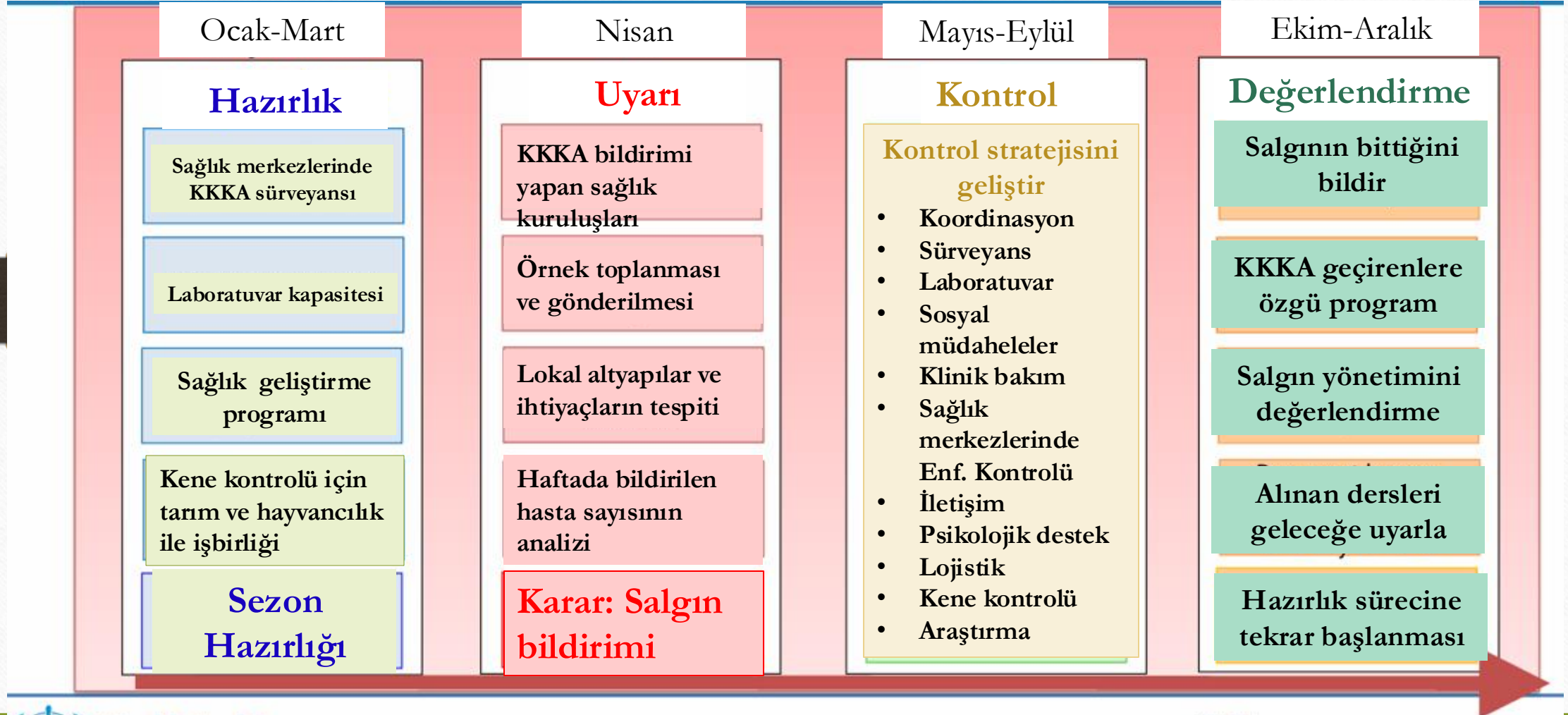
K.K.K.A ARAŞTIRMA
LABORATUVARI

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

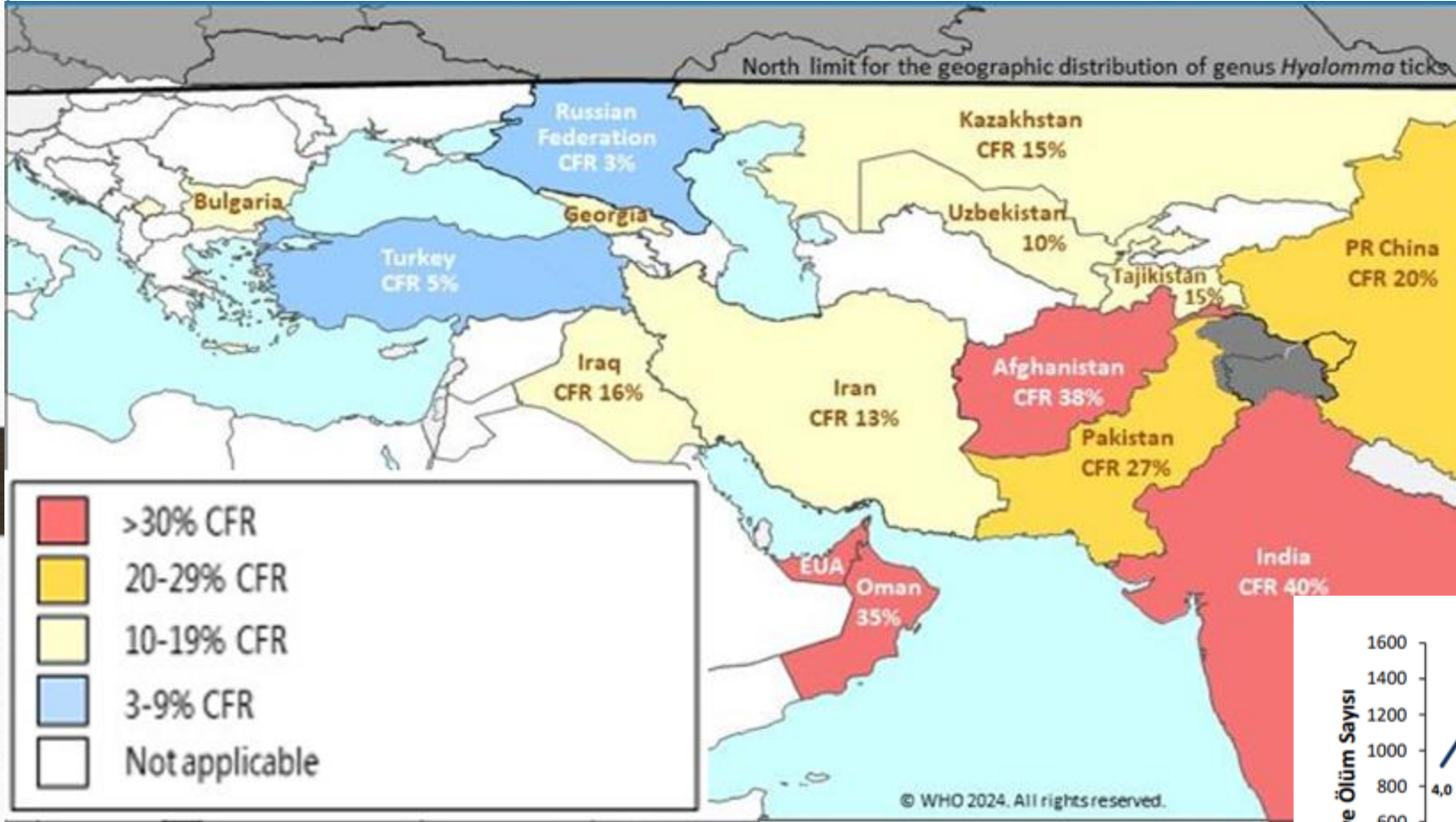
- Hastalık spektrumu asemptomatik formlardan ciddi ve ölümcül formlara kadar değişmekte (~%88 subklinik)
- Ölüm oranları %10 ila %40 arasında (~1,000-2,000 ölüm/yıl)
- Halk sağlığı sorunu olarak önemi artıyor
 - Dünyada prevalansı gittikçe yayılarak artıyor (3 milyar insanı risk altında)
 - Korunma için henüz etkili aşısı yok
 - Hastalığın spesifik tedavisindeki yetersizlikler

KKKA Endemik Bölgelerde PACE Yaklaşımı

Plan-Action-Check-Evaluate



Ülkelere göre olgu fatalite oranları



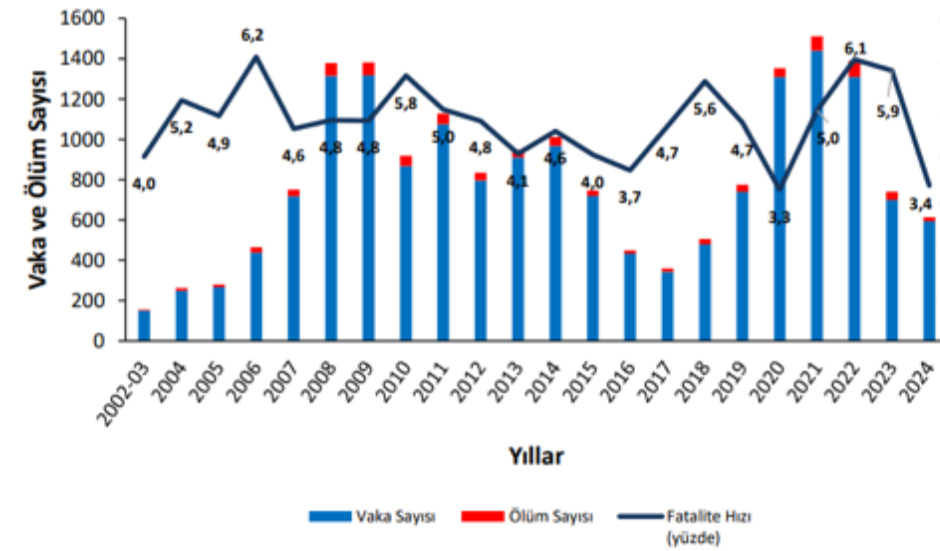
Average reported CFR among confirmed CCHF cases by country

CFR oranlarındaki farklılıklar:

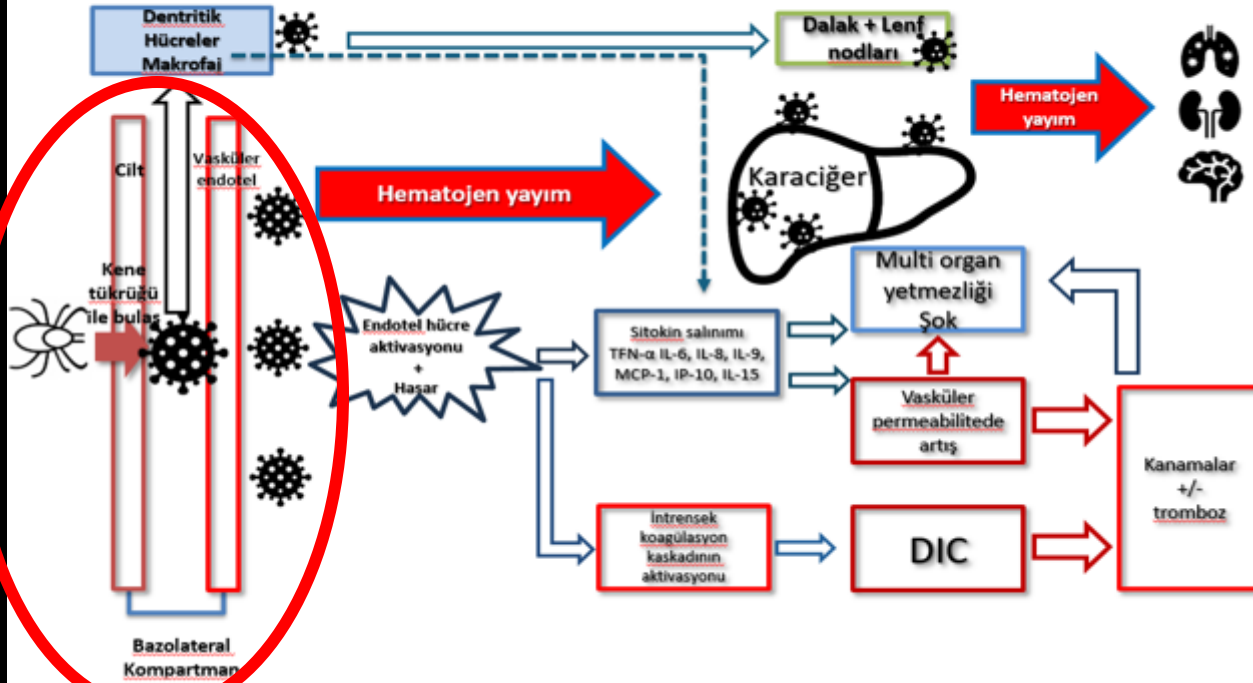
- Virüs genotipi
- Zamanında tıbbi yardıma erişim
- Hasta yönetimindeki yaklaşımlar, vb

1974-2020 yılları arasındaki verileri değerlendiren bir sistemik derleme ve meta analizde akut KKKO olgularında genel olarak vaka-fatalite oranını **%11.7** olarak bildirmektedir

Belobo JTE, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2021

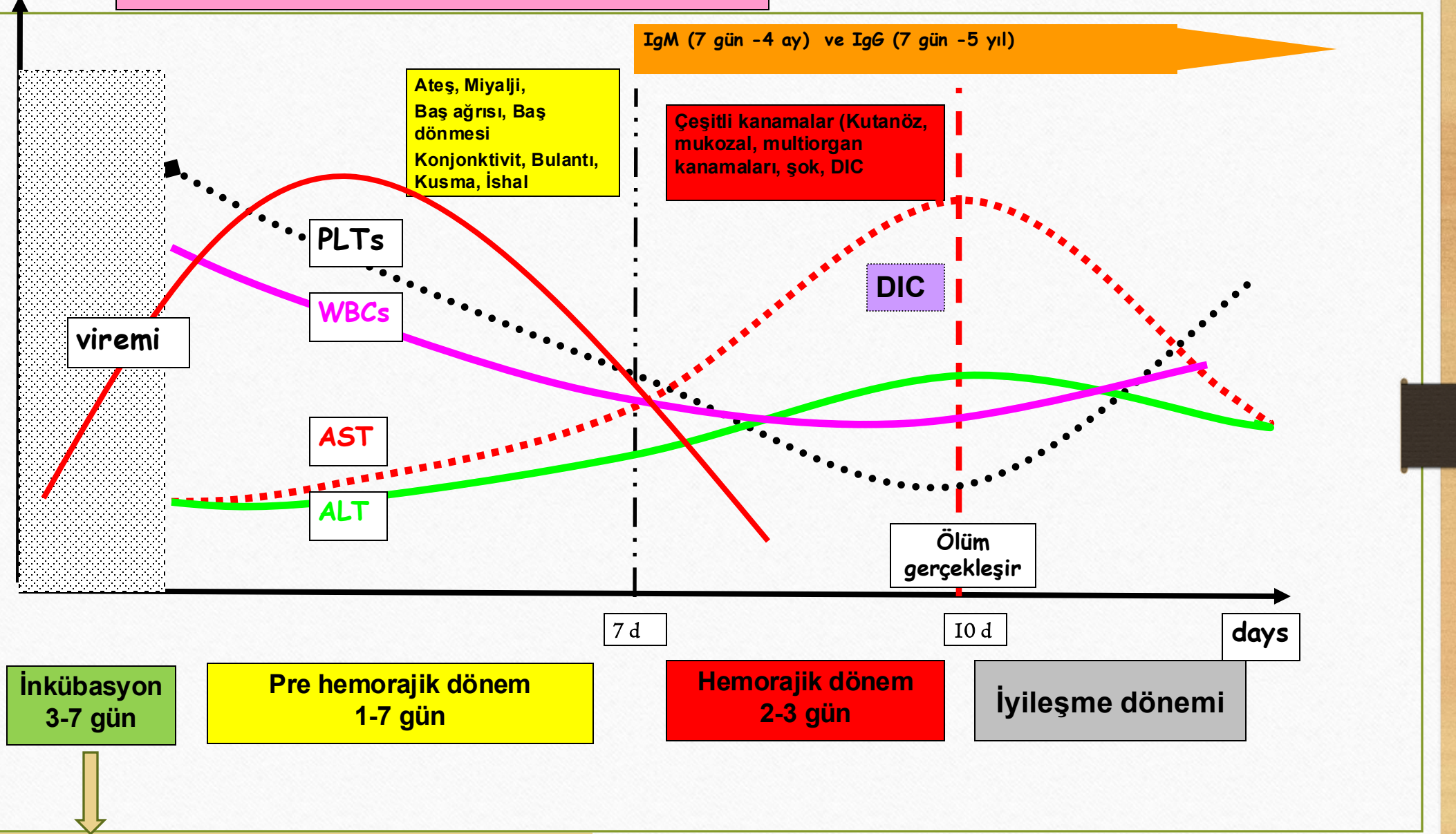


- İnkübasyon süresi 2-14 gün arasındadır.
 - Virüsün giriş yolu
 - Kene tutunmasından sonra 1-3 (En fazla 9) gün
 - Enfekte kan/doku teması sonrası 5-6 (En fazla 13) gün
 - Virüs miktarına
 - Konağının immünitesine bağlı



- Virüsün girişi ve replikasyona aracılık eden kene tükürüğü ilişkili bulaş (SAT)(saliva-assisted transmission)
- **Kene tükürüğü:**
 - Su, iyonlar, konakçı proteinler ve eksozomların yanı sıra, peptit ve peptit olmayan moleküllerin karışımını da içerir
 - Yara iyileşmesi, kompleman yolları, trombosit agregasyonu, lokal pıhtılaşma yolları dahil çoklu konakçı hücre yanıtlarını inhibe edebilir
 - Etkili olan kene tükürüğü içerikleri, spesifik kene türüne göre değişebilir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: İlk 9 gün



Virüsün giriş yolu, miktarına, konağın immünitesine bağlı

Klinik Bulgular - Prehemorajik Dönem

- Ateş
- Üşüme-titreme
 - Baş ağrısı
 - Kas ağrıları
 - Halsizlik
 - Bulantı
 - Kusma
 - İshal
- Karın ağrısı
- Fotofobi

Pre-hemorajik dönem

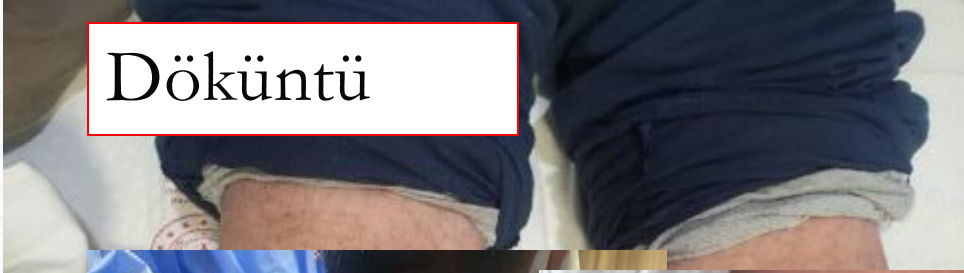
Konjunktivalarda hiperemi %10-70

Yüzde hiperemi



Pre-hemorajik dönem

Döküntü



Klinik Bulgular-Hemorajik Dönem

Kanamalar

Şuur bulanıklığı

Huzursuzluk

Uyuma hali

Çöküntü hali

Karaciğer lojunda ağrı

Koma

Şok

Multiple organ yetmezliği

Ölüm



Hemorajik Dönem

- Peteşi
- Ekimoz
- Burun kanaması
- Hematom





Hemorajik Dönem

- Üriner sistem (hematüri)
- GIS kanama (hematemez, melena)
- Vaginal kanama (menometroraji)
- İntralveolar kanama
- Serebral kanama

Hepatomegali ve splenomegali %30



İyileşme dönemi

- Yaşayanlarda hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar
- Uzun dönem komplikasyonlar
 - Polinörit
 - Hafıza kaybı
 - Saç dökülmesi

Relaps bildirimi yok?



Laboratuvar Bulguları

Trombositopeni

Lökopeni

Artan

- **AST (Aspartat aminotransferaz)**
- **ALT (Alanin aminotransferaz)**
- **LDH (Laktik dehidrojenaz)**
- **CPK (Kreatinin fosfokinaz)**

Uzayan

- **Protrombin zamanı (PT)**
- **Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)**

Azalan Fibrinojen seviyesi



An Overview of Complications and Mortality of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Hamidreza Kouhpayeh^{1,*}

En sık ölüm nedenleri: Karaciğer, böbrek ve solunum yetmezliği dahil çoklu organ yetmezliği, dolaşım şoku, DIC

Komplikasyonlar

- Mononörit, alveolar kanama, sekonder enfeksiyon, intraserebral kanama, kompartman sendromu, hafıza ve saç kaybı vb.
- Gebe KKKA vakalarında kanamaya bağlı maternal mortalite ve fetal/neonatal mortalite sıklıdır.



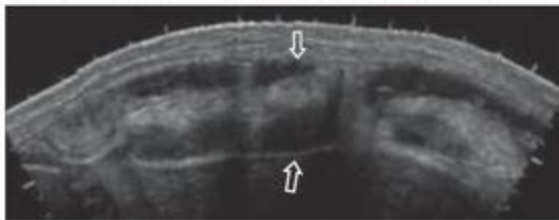
Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever

O. Ergonul¹, A. Celikbas², U. Yildirim³, A. Zenciroglu⁴, D. Erdogan⁴, I. Ziraman⁵, F. Saracoglu³, N. Demirel⁴, O. Cakmak⁶ and B. Dokuzoguz¹

1) Ankara Numune Education and Research Hospital—Infectious Diseases, 2) Ankara Numune Education and Research Hospital—Infectious Diseases,

Clin Microbiol Infect 2010; 16: 647–650

Weeks of gestation at the time of CCHF virus infection		IgM	IgG	PCR	Outcome
First mother	38 weeks (term)	+	+	–	Survived
Baby	Caesarian section	–	+	+	Fatal
Second mother	19 weeks	+	NA	+	Survived
Baby	Vaginal delivery (term)	–	NA	–	Fatal
Third mother	28 weeks	+	–	+	Fatal
Fetus	Died with the mother	NA	NA	NA	Fatal



Ultrasound image of the first case. Haematoma was developed after caesarean section (1.case)

- Gebelikte enfeksiyon intrauterin veya perinatal yayılmış olabilir.
- KKKA enfeksiyonu HELLP sendromundan ayrılmalıdır.
- Hafif klinik formda bile konjenital malformasyonlara (örn. NEC) neden olmakta.

Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey

- 42 gebe olgu
- Türkiye (14), İran (10) Rusya (6).
- Maternal mortalite: 14/41(% 34)
- Fetal/neonatal mortalite: 24/41 (%58)
- Nosokomiyal bulaş: 38 olgu 6/37 index gebe olgudan

Sonuç: Gebelerde KKKA nadir ama maternal ve fetal mortalite yüksek

60

N.Y. Pshenichnaya et al. / International Journal of Infectious Diseases 58 (2017) 58–64

Table 1

Characteristic of pregnant CCHF cases.

Authors	Country	Year (s)	No. cases	Diagnosis	Age	Gestation	Maternal outcome	Hemorrhage	Fetal/Neo-natal outcome	Ribavirin	Secondary cases
Al-Tikriti SK et al. ²¹	Iraq	1979	3	Viral culture/clinical	ND	ND	Died	Yes	Died	No	No
Baljosevic S et al. ³²	Former Yugoslavia	1986–1995	4	UK	ND	ND	Died	Yes	Died	No	No
					ND	ND	Survived	Yes	Died	No	No
					29	32/40	Died	Yes	Died	ND	ND
Sharif-Mood B et al. ³¹	Iran	2000–2005	6	PCR/Serology	30	24/40	Died	Yes	Died	ND	ND
					39	38/40	Died	Yes	Died	ND	ND
					24	11/40	Survived	Yes	Died	ND	ND
					19–38	ND	Survived	Yes	Died	Yes	No
Nabeth P et al. ³⁵	Mauritania	2003	2	PCR/Serology	ND	ND	Survived	Yes	Died	Yes	No
					ND	ND	Survived	Yes	Died	Yes	No
					ND	ND	Survived	Yes	Survived	Yes	No
					ND	ND	Survived	Yes	Survived	Yes	No
					16/40	ND	Died	Yes	Died	Yes	No
Ergonul O et al. ⁸	Turkey	2003–2008	3	Clinical	30	ND	Died	Yes	Died	No	Yes (19)
Gozel MG et al. ³⁵	Turkey	2007–2011	5	Serology	ND	ND	ND	ND	ND	No	ND
					40	38/40	Survived	Yes	Died	Yes	No
					20	19/40	Survived	Yes	Died	No	No
Oskoei HO et al. ²³	Iran	2008	1	PCR/Serology	28	28/40	Died	Yes	Died	No	No
					35	8/40	Survived	Yes	Died	No	No
					30	18/40	Survived	No	Survived	No	No
					41	20/40	Survived	No	Survived	No	No
					19	21/40	Survived	No	Survived	No	No
Dizbay M et al. ³⁴	Turkey	2009	1	PCR/Serology	27	33/40	Survived	No	Survived	No	No
Naderi HR et al. ¹⁸	Iran	2009	2	Serology	UK	UK	Survived	No	Survived	Yes	No
Mumchichiev-a H et al. ²⁵	Bulgaria	2009	1	PCR/Serology	22	36/40	Survived	Yes	Survived	Yes	No
					UK	ND	Died	Yes	Died	No	Yes (1)
Aydemir O et al. ³⁶	Turkey	2010	1	PCR	31	ND	Died	Yes	Died	No	Yes (4)
					UK	26/40	Survived	Yes	Survived	UK	No
Pshenichnaya N et al. ²	Russia	2011	1	PCR	29	30/40	Survived	No	Survived	No	No
Mardani Met al. ³⁷	Iran	2011	1	PCR	23	22/40	Died	Yes	Died	No	Yes (8)
Duygu F et al. ³⁸	Turkey	2011	2	PCR/Serology	24	16/40	Survived	Yes	Survived	Yes	No
					25	17/40	Survived	Yes	Survived	No	No
Ünlüsoy-Aksu A et al. ³⁹	Turkey	2014	1	PCR	22	20/40	Survived	No	Survived	No	No
					23	36/40	Survived	Yes	Survived	Yes	No
Pshenichnaya N et al.	Russia	2002	8	PCR/Serology	20	16/40	Survived	No	Survived	No	No
	Russia	2003		Serology	19	38/40	Survived	No	Survived	Yes	No
	Russia	2004		PCR	17	30/40	Died	Yes	Survived	No	No
	Russia	2005		Serology	24	17/40	Survived	Yes	Died	No	No
	Kazakhstan	2009		Immunohist	23	40/40	Died	Yes	Died	No	Yes (5)
	Kazakhstan	2010		Immunohist	21	34/40	Died	Yes	Died	No	Yes (1)
	Russia	2011		PCR	17	18/40	Survived	No	Survived	Yes	No
	Turkey	2016		PCR	20	04/40	Survived	Yes	Died	No	No

Hastaların İyi Yönetimi için...

- Erken tanı
- Doğru tanı
- Ulaşılabilecek kolay tanı yöntemleri

- Erken semptomlar spesifik değildir ve klinik tanı zor olabilir.
- Hasta öyküsü önemlidir
 - Kenelere ve/veya yaban hayvanlara ve çiftlik hayvanlarına maruz kalma
 - KKKA'nin endemik olduğu bölge/köy ve/veya KKKA vakalarıyla teması içermelidir.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vaka Tanımı

Klinik Tanımlama

KKKA hastalığı düşünülen hastalarda aşağıdaki 4 klinik kriterden en az ikisinin olması gereklidir.

1. Aşağıda belirtilen şikayetlerden en az ikisinin bulunması

Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Halsizlik

Baş Ağrısı

Yaygın Vücut Ağrısı

Eklem Ağrısı

İshal

2. Cilt ve mukozaya ait kanama bulguları
3. Başka bir nedenle açıklanamayan trombositopeni ve/veya lökopeni
4. Başka bir nedenle açıklanamayan ALT ve AST yüksekliği

Epidemiyolojik Kriterler

Son 2 hafta içinde;

1. Keneye temas veya kene tutunma öyküsü
2. Hayvan kanı, dokusu ve sekresyonlarıyla temas öyküsü
3. Kırsal kesimde yaşama veya kırsal alana seyahat öyküsü
4. Kesin tanı almış vaka ile yakın temas öyküsü

Laboratuvar Kriterleri

Kan, vücut sıvıları ve doku örneklerinden;

1. Virüs izolasyonu
2. Virüse özgül IgM antikor pozitifliğinin saptanması
3. Akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse özgül IgG titresinde ≥ 4 kat artış saptanması
4. Viral nükleik asidin saptanması

Vaka Tanımlaması

Şüpheli vaka

- Tanımlanmamıştır

Olası vaka

Klinik tanımlamaya uyan ve epidemiyolojik kriterlerden en az birini sağlayan vaka.



Konfirme vaka

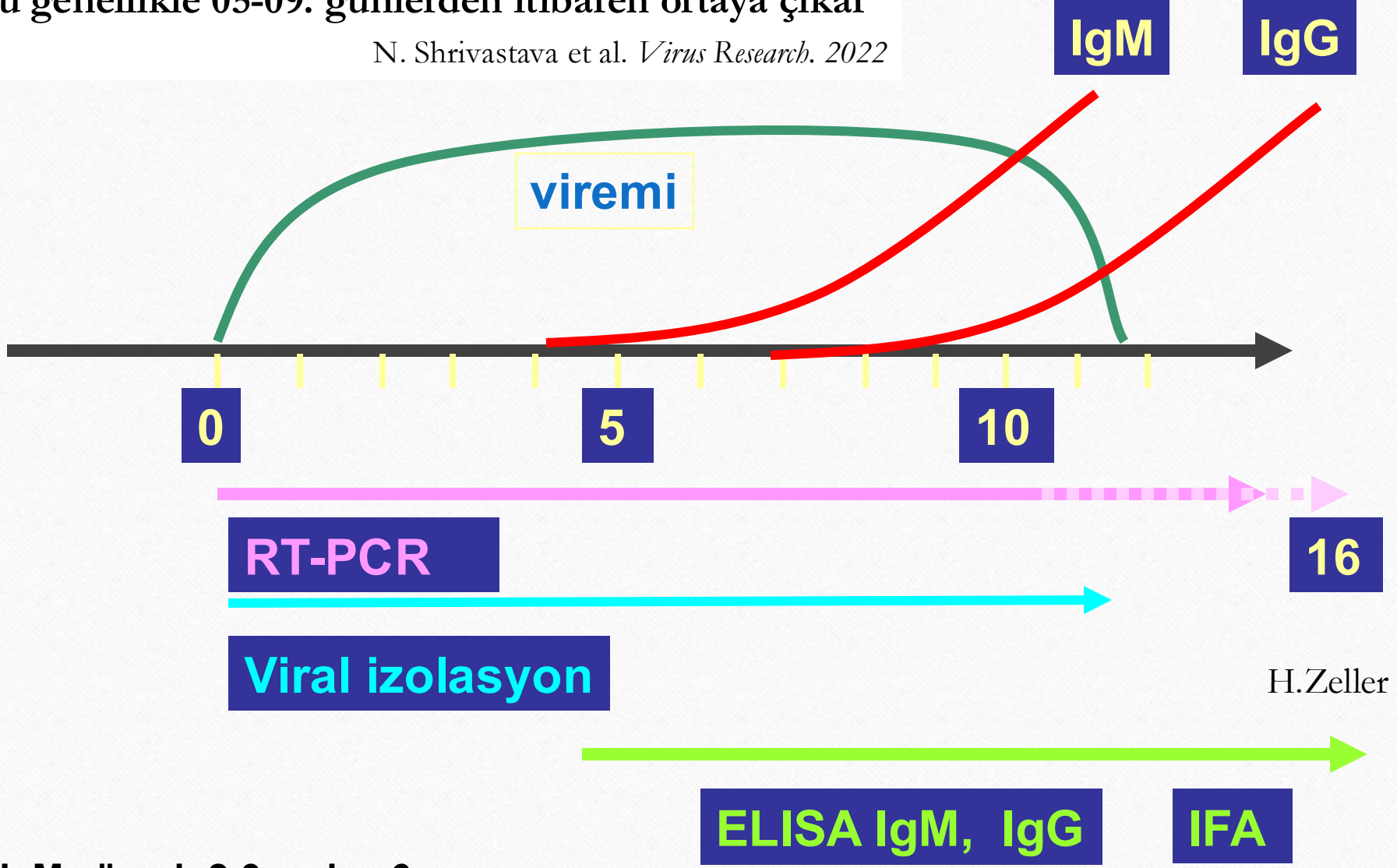
Laboratuvar kriterlerinden en az biri ile doğrulanmış olası vaka.



Teşhis

IgM antikorı genellikle 05-09. günlerden itibaren ortaya çıkar

N. Shrivastava et al. *Virus Research*. 2022



IgM süresi: 2-3 aydan 6 aya...

Ağır KKKA hastalarında antikor üretimi gecikir, hatta yoktur.

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ENFEKSİYONU

geçiren hastalarda serum IgG varlığının tespiti

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast ve Kln Mikrobiyoloji ABD

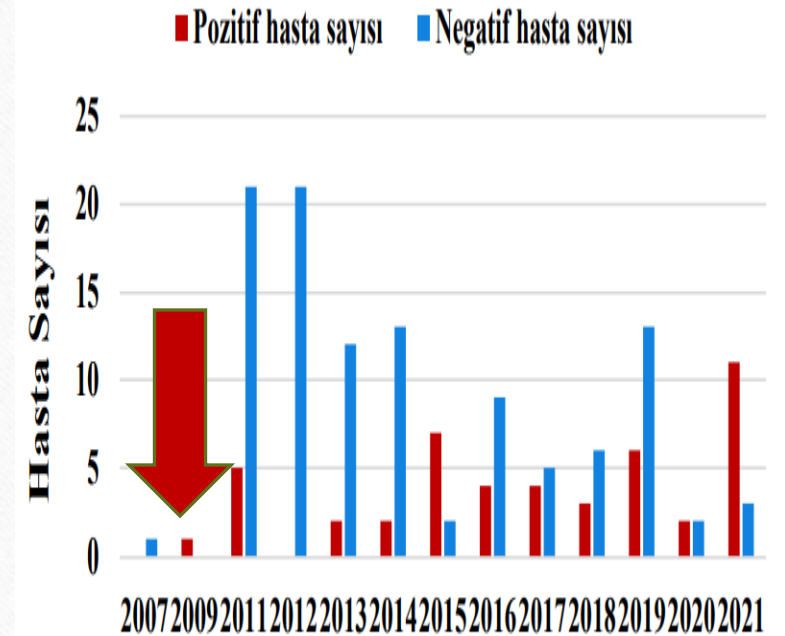
DR. GÜLCAN KAPLAN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

- 2007-2021 yılları arasında KKKA hastalığı tanısı ile tedavi görüp şifa ile taburcu olan 155 kişi

SONUÇLAR

- **47 (%30,3) kişide KKKA IgG antikoru pozitif bulundu**
- Hastalığı geçirdikten sonraki süre 7 yıldan kısa ise pozitiflik oranının yüksek olduğu belirlendi. Hastalığı geçirdikten sonraki süre 8 yıldan uzun ise pozitiflik oranının azaldığı görüldü.
- KKKA IgG'nin varlığının ortalama 7 yıl civarında kaldığı yönündedir

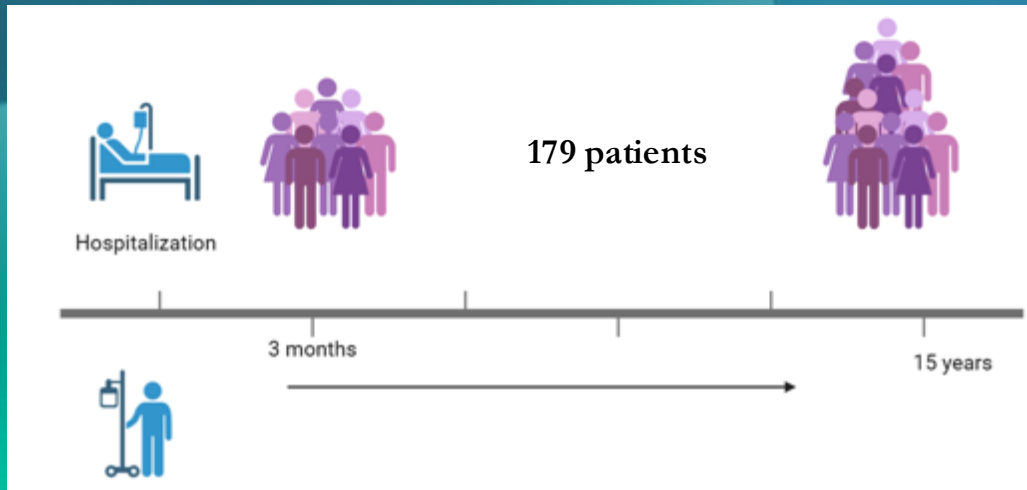


Hastalık yılı

Long-Lasting Immunity Following Natural CCHFV Infection

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

Amaç: KKKA enfeksiyonu geçiren bireylerde gelişen antikor yanıtının süresini değerlendirmek



Antibody binding by
Luminex

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

Antibody neutralization by
VLPs

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

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

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

- Tüm bireylerde nötralize edici veya nötralize edici olmayan bağlayıcı antikorlar tespit ettik
- Antikorların bağlanma yarı ömrü 19-304 yıl arasında değişiyordu.
 - GP38'in yarı ömrü 19-28 yıl, NP'nin yarı ömrü 25-75 yıl ve Gc'nin yarı ömrü 304 yıldır
- Bu bulgular hem aşı tasarımı hem de seroepidemioloji çalışmaları için önemli çıkarımlara sahiptir

Initial high rate of misdiagnosis in Crimean Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region of Turkey

N. TASDELEN FISGIN*, L. DOGANCI, E. TANYEL AND N. TULEK

- Mart 2004 ile Ağustos 2004 arasında,

- 140 onaylanan yetişkin vaka

- 95 (%68)'i için başta yanlış tanı

- Vakaların %23'ü antibiyotik k

32% KKKA

45% Üst Solunum Yolları Enfeksiyonları

5% GIS enfeksiyonları

5% Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları

4% Etiyolojisi bilinmeyen pansitopeni

2% UTI

1.5% GIS haemoraji

1.5% Leptospirosis

Spesifik olmayan ilk semptomlar diğer yaygın bulaşıcı hastalıklara benzeyebilir!



Original article

Hitit Index to distinguish patients with and without Crimean-Congo hemorrhagic fever

Huseyin Kayadibi^{a,*}, Derya Yapar^b, Ozlem Akdogan^b, Nuray N Ulusu^c, Nurcan Baykam^b^a Hitit University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Corum, Turkey^b Hitit University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Corum, Turkey^c Koc University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Istanbul, Turkey

Amacımız;

Sağlık kurumlarında hastalığın teşhisini kolay, ucuz ve doğru bir endeksle belirlemek

Hitit İndeksini Oluşturmak İçin

- 268 KKKA şüpheli yatan hastanın yattığı gün laboratuvar testleri: **laboratuvar bölümü** hesaplandı.
 - 149 yatan hasta KKKA-pozitif
 - 119 yatan hasta KKKA-negatif
- Bu hastaların 65'i yatışları süresince günlük olarak takip edildi: **kllinik bölüm** oluşturuldu.
- Kontrol grubu: 200 KKKA-negatif ayakta hasta

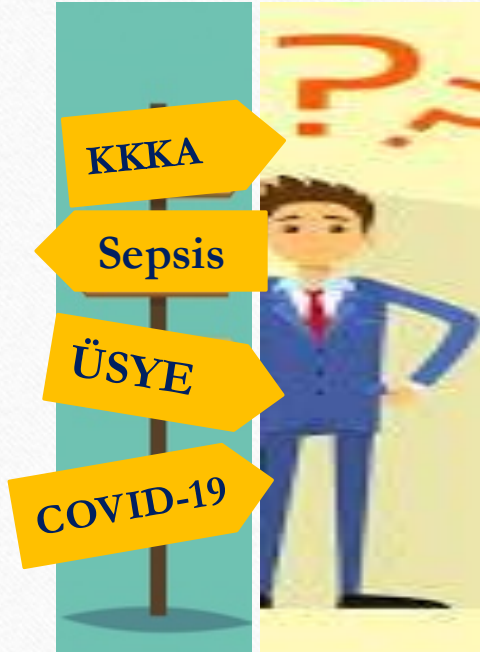


Original article

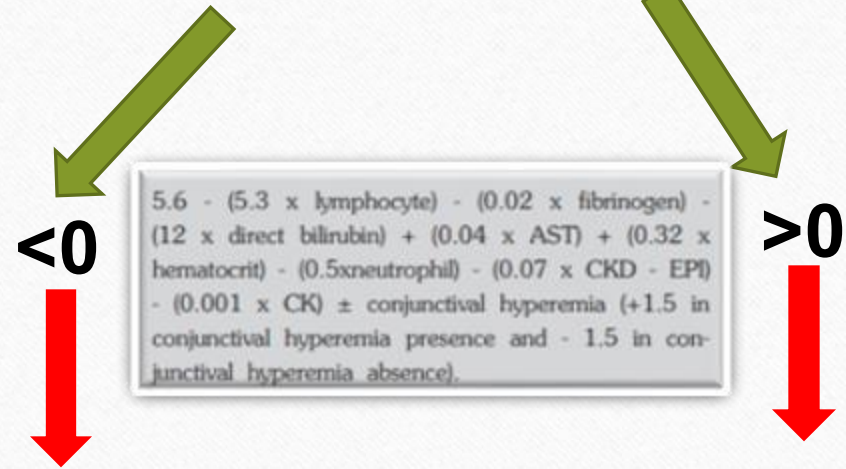
Hitit Index to distinguish patients with and without Crimean-Congo hemorrhagic fever

Huseyin Kayadibi^{a,*}, Derya Yapar^b, Ozlem Akdogan^b, Nuray N Ulusu^c, Nurcan Baykam^b

Nonspesifik semptomlar



Hitit İndeks



Ayaktan günlük takip

KKKA ?
Hastaneye yatış**Hitit İndeks, KKKA'lı hastaları diğerlerinden ayırt etmek için yararlı bir tanı aracı olabilir**

Ciddiyet Kriterleri Türkiye Çalışmaları

Bilinç bozukluğu ve splenomegali

Bakir M, et al. J Med Microbiol 2005

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2006.01445.x

Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited

Ergonul A, Celikbas N, Baykam S, Eren B, Dokuzoguz

Viral load $\geq 1 \times 10^9$

Predictor of prognosis

Cevik MA, et al. CID 2007

Monositlerin / makrofajların güçlü aktivasyonunu gösteren yükselmiş serum neopterin düzeyi KKKA için bir risk faktörüdür

Onguru P. J Infect. 2008



Journal of Clinical Virology

Volume 47, Issue 4, April 2010, Pages 361-365

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

Gurdal Yilmaz*, Ilhan Koksal*, Murat Topbas*, Hulya Yilmaz*, Firdevs Aksoy*



International Journal of Infectious Diseases

Volume 16, Issue 2, February 2012, Pages e89-e93

Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: new suggestions

Baris Ozturk*, Ediz Tutuncu*, Ferit Kuscu*, Yunus Gurbuz*, Irfan Sencan*, Hakan Tuzun*

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey

July 2010, Vol. 42, No. 6-7, Pages 516-521 (doi:10.3109/00365540903582418)

Cigdem Ataman Halipoğlu*

Ertem, Fatma Sebnem*

Behic Oral, and Ali F.

PATHOGENS AND GLOBAL HEALTH
https://doi.org/10.1080/20477724.2021.2012921



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Check for updates

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

Mehmet Bakir*, Caner Öksüz*, Faruk Karakeçili*, Nurcan Baykam*, Şener Barut*, Seyit Ali Büyüktuna*, Zülal Özkurt*, Murteza Öz*, Orçun Barkay*, Özlem Akdoğan*, Nazif Elaldi*, Murşit Hasbek* and Aynur Engin*

*Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey;

Vaka yönetimi için, mortalite riskini tahmin eden ve tedavi konusunda rehberlik edebilecek bir indeks

Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality

Başak Dokuzoguz,¹ Aysel Kocagül Celikbas,¹ Şebnem Eren Gök,¹ Nurcan Baykam,¹ Mustafa Necati Eroglu,¹ and Önder Ergönül²

¹Clinical Microbiology and Infectious Diseases Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, and ²Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Koç University, School of Medicine, Istanbul, Turkey

Background. Patients infected with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus present with a wide clinical

		score
Platelet count (x10 ³ /mm ³)	>150	0
	150 -50	1
	49-20	2
	<20	3
aPTT (sec)	≤ 34	0
	35 – 45	1
	46 - 59	2
	> 60	3
Fibrinogen (mg/dl)	≥ 180	0
	179 – 160	1
	159 -120	2
	<120	3
Bleeding	No	0
	Petechia	1
	Echymosis	2
	Bleeding	3
Somnolence	No	0
	yes	1

Skor 0-2 Hafif

Skor 3-9 Orta

Skor 10-13 Şiddetli

Orta seviye: Ölüm oranı ribavirin verilen grupta düşük, kortikosteroid kullanımı CFR'de etkili değil
Şiddetli seviye: Ribavirin kullanımı CFR üzerine etkili değil, ancak CS kullanımı CF'yi azaltmada anlamlı derecede yararlı

	Ribavirin			Corticosteroids		
	CFR/Given (%)	CFR/Not given (%)	p	Given (%)	not given (%)	p
Mild (0-2)	0/77 (0)	0/26 (0)	NA	0	0/103 (0)	NA
Moderate (3-9)	2/134 (1.49)	3/17 (18)	<0.001	2/30 (7)	3/121 (2)	0.251
Severe (10-13)	16/24 (67)	2/2 (100)	0.326	9/17 (53)	9/9 (100)	0.013

KKKA Hastalığı Yönetimi ve Tedavisi

- *Hastanın izolasyonu
- *Çalışanların bilgilendirilmesi ve eğitimi
- *Bariyer önlemleri kullanımı



KKKAH Tedavisi

Destekleyici tedavi

- Sıvı-elektrolit tedavisi
- TDP
- Trombosit replasmanı
- Kriyopresipitat
- Therapeutic plasma Exchange (TPE)
- Solunum desteği

Anti-inflamatuvar tedavi

- Metilprednizolon /deksametazon
- Interlökin inhibitörleri

Antiviral tedavi

- Ribavirin
- Favipiravir
- 2'-deoxy-2' -fluorositidin
- Overian tümör-like deubikuitinaz (OTU)
- Klorokin
- Klorpromazin

İmmunoterapi

- İntravenöz immunoglobulin (IVIG)
- Monoklonal antikorlar

Ribavirin

- Ribavirin, sentetik bir purin nükleozid analogu olup KKKA vakalarının tedavisinde kullanılan tek antiviral ilaçtır
- Konsantrasyona bağlı bir şekilde *in vivo* ve *in vitro* olarak KKKAV replikasyonunu inhibe eder.
- İnsanlarda etkinliği büyük ölçüde klinik gözlemlere dayanmaktadır.
- Bazı araştırmalar yararlı olduğunu söylerken bazıları yarar sağlamadığını söylemektedir.
- Ribavirin'in klinik etkinliği tartışılabilir.

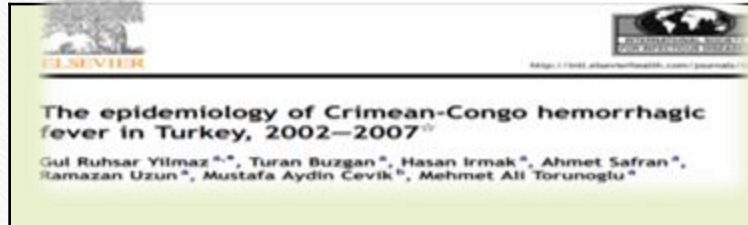
Evaluation of Antiviral Efficacy of Ribavirin, Arbidol, and T-705 (Favipiravir) in a Mouse Model for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever



Lisa Oestereich^{1,2*}, Toni Rieger^{1,2*}, Melanie Neumann³, Christian Bernreuther⁴, Maria Lehmann^{1,2}, Susanne Krasemann³, Stephanie Wurr^{1,2}, Petra Emmerich^{1,2}, Xavier de Lamballerie⁵, Stephan Ölschläger^{1*}, Stephan Günther^{1,2*}

- Japonya da Influanza tedavisi için ruhsatlı
- KKKA, Hantavirus, Rift Valley fever virus (RVFV) ve SARS COV- 2 için etkinliğine yönelik çalışmalar var
- KKKA virüsü ile enfekte edilmiş IFNAR2 / 2 fare deneyinde, ribavirin ve favipiravirin **birlikte** uygulanması ters etki yaratmamış ve **faydalı olmuştur**.
- Favipiravirin in vivo etkinliği, KKKA tedavisinde standart ilaç olan ribavirinin etkinliğinden fazladır
- Daha fazla çalışmaya ihtiyaç var

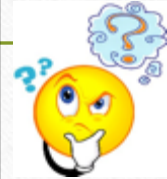
Ribavirinin Etkinliği



2004-2007 yıllarında, Türkiye’de ribavirin kullanımı %68’den %12’ye düşmüş fakat **KKKAH mortalite oranında (%5) herhangi bir değışiklik olmamıştır.**



KKKAH tedavisinde ribavirinin etkin olduğu görüşünü desteklememektedir. Çünkü ribavirin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, hastaların iyileşme oranında, hastanede yatış süresinde ve kan / kan ürünleri ihtiyacında herhangi bir değışiklik görülmemiştir.



Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde yapılan bu randomize prospektif çalışmada, ribavirin verilen **KKKA** hastalarında klinik ve laboratuvar parametreleri üzerinde olumlu bir etki belirlenmemiş, hatta ribavirin verilen hastalarda hastanede yatış süresi uzamıştır. **Ribavirin kullanan ve kullanmayan hastaların mortalite oranları benzer bulunmuştur.**



Ribavirin, yalnızca hastalığın ilk evrelerinde verildiğinde etkili olmuştur. Ribavirin verilen grupta mortalite oranları: *%5, hastalığın ilk 4 gününde verildiğinde *%10, >5 gün *%27, ribavirin verilmeyen hastalarda



Ribavirinin Etkinliği

The Journal of Infectious Diseases
BRIEF REPORT

AIDSA HIVme

Ribavirin Had Demonstrable Effects
on the Crimean-Congo Hemorrhagic
Fever Virus (CCHFV) Population and
Load in a Patient With CCHF Infection

METHOD
Sample Collection and Processing
The epidemiologic characteristics and clinical presentation of CCHFV-infected secondary case-patients have been previously [1]. Five days into the course of infection, received 1000 mg of ribavirin orally every 6 hours for 10 days.

Jpn. J. Infect. Dis., 62, 11-15, 2009

Original Article

Evaluation of the Efficacy of Ribavirin Therapy on Survival of
Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients: a Case-Control Study

Shahrokh Izadi* and Masoud Salehi

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Zahedan University of
Medical Sciences, Chahbahar International Branch, Chahbahar, and *Research Center for Infectious Diseases and

ORIGINAL ARTICLE

Severity Scoring Index for Crimean-Congo
Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin
and Corticosteroids on Fatality

Basak Bulumgen,¹ Anil Kocagil Colakbas,¹ Sahmet Eren Gök,¹ Nurcan Bulumgen,² Mustafa Necati Ergül,³ and

Original Article

The Outcome of Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in
Zahedan, Southeast of Iran: A Comparative Study

Behrooz Sharifi-Mood MD*, Maliheh Motaghi MD*, Amin Ghorbani-Vaghefi MD*

Systematic Review and
Meta-analysis of Postexposure
Prophylaxis for Crimean-Congo
Hemorrhagic Fever Virus
among Healthcare Workers

Önder Ergönül, Şirvan Keske, Melis Gökçe Celdir, Bayda Arjen Kara,

İspanya’da yakın zamanda karşılaşılan bir vakada, enfekte olan hemşire ribavirin tedavisi gördüğü halde, **tedavi KKKA virüsü üzerinde in vivo mutajenik etki göstermiş ve viral titrelerdeki azalma hastalığın başlangıcındaki ile aynı görülmüştür.**

Ribavirin, özellikle ilk 4 günde verildiğinde, hastalığın seyrinde önemli bir etkiye sahip görünmektedir.

Vakaların Şiddet Skoru (SSI) incelendiğinde **ribavirinin, özellikle orta derecede hasta kişilerde, vaka ölüm oranını düşürdüğü görülmektedir.** Bununla birlikte steroid tedavisi, özellikle durumu ciddi hastalarda faydalı olmaktadır.

Hızlı oral ribavirin tedavisi KKKA hastalarının iyileşme hızını arttırmaktadır.

Yakın zamandaki bir meta-analize göre, ölüm ihtimalini azaltmak için, **ribavirin tedavisi semptomlar görülmeye başladıktan sonra en fazla 48 saat içinde başlatılmalıdır.**



medscape.com/viewarticle/early-ribavirin-treatment-tied-lower-mortality-crimean-congo-2025a1000o0o?src=mbi_msp_android&ref=share&form=fpf

This site is intended for healthcare professionals.

Medscape

News & Perspective Tools & Reference CME/CE More ▾

We're celebrating 30 years! Medscape 2050 envisions medicine's future. →

Medscape Medical News > MedBrief

MEDBRIEF

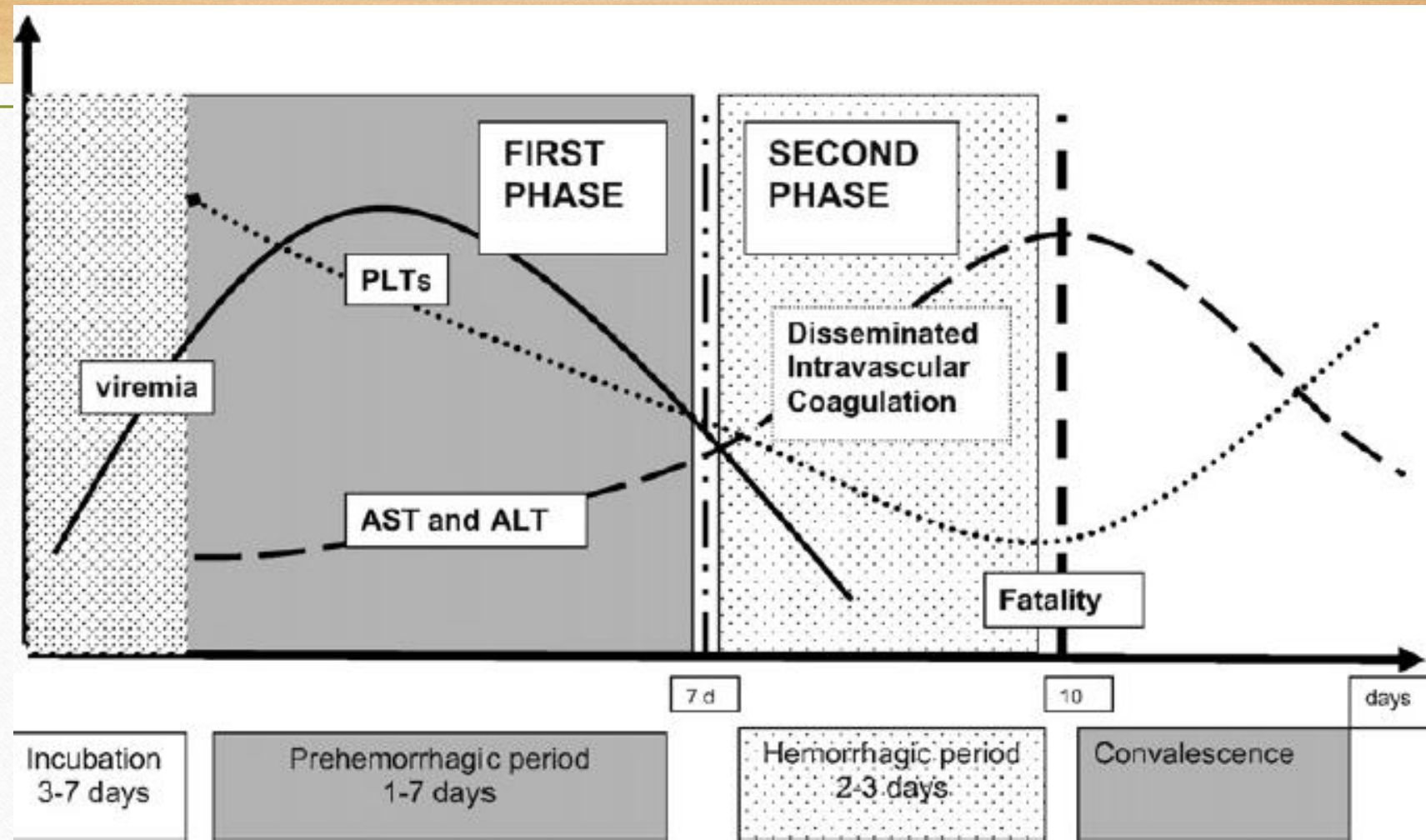
Early Ribavirin Treatment Tied to Lower Mortality in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Edited by Shreyasi Asthana
September 11, 2025



Değerlendirmemiz gerekenler

- İnsanlarda KKKA tedavisinde ribavirinin yararları ve zararları
- Ribavirinin aşağıdaki durumlara göre etkisi
 - * Hastalığın şiddeti
 - * Hastalığın başlangıcından ilaç kullanılmaya başlanana kadar geçen gün sayısı
 - * Ribavirin tedavisinin süresi
 - * İlacın verilmiş yolu



Destekleyici Tedavi
Antiviral Tedavi?

Destekleyici Tedavi
Kortikosteroidler?



Recent advances in treatment Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: A concise overview

Omid Gholizadeh ^{a,b,*}, Mohammad Mahdi Jafari ^d, Rezvane Zoobinparan ^e, Saman Yasamineh ^f

Anti-inflamatur tedavi

Kortikosteroidler

- Ciddi seyirli hastaları tedavisinde
- PAF, IL gibi enflamatur sitokinleri, PG, lökotrienler üretimini inhibe eder
- Makrofaj aktivasyonunu baskılar
- Destekleyici tedaviler ve antiviral ilaçlarla kombine edildiğinde ateş ve enflamasyonu azaltır ve hastalığın şiddeti önemli ölçüde azalır

Biz ne yapıyoruz...

Severity Scoring Index

Sonuç 0-2 Hafif



Takip et

Sonuç 3-9 Orta



± Ribavirin

Sonuç 10-13 Şiddetli



**Ribavirin??
Dexamethasone 10 mg/m²
Interlokin İnhibitörü?**

Ribavirin tedavisi

Yükleme dozu..... 30 mg/kg

4 gün..... 15 mg/kg/gün (6 h)

6 gün..... 7,5 mg/kg/gün (8 h)

Biz ne yapıyoruz...

Destekleyici tedavi

- Ateş ve kanama yoksa $\rightarrow <10.000/m^3$ görülene kadar trombosit süspansiyon replasmanı yok
- Kanama varsa $\rightarrow 10-20.000/m^3$ trombosit süspansiyon replasmanı
- APTT 35-45 arasındaysa $\rightarrow 2 \times 10 \text{ mg/kg TDP}$
- Fibrinogen $<160 \rightarrow$ Kriyopresipitat (Faktör VIII, XIII, Fib) verilebilir??



UNIVERSITY OF
MARYLAND

Prof. Dr. Mohammad Sajadi



Prof. Dr. Nurcan Baykam

Isolation of broadly protective monoclonal antibodies for Crimean Congo Hemorrhagic Fever



GRANTS & FUNDING

NIH Central Resource for Grants and Funding Information

TEKNOLOJİ MERKEZİ

K.K.K.A ARASTIRMA
LABORATUVARI

