

VİRAL KANAMALI ATEŞLER PATOGENEZDEN İMMUNOTERAPİYE

Dr. Yasemin Çakır Kıymaz

**Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD**



Viral İnfeksiyon Simpozyumu
18-20 Eylül, 2025, Ankara

Viral kanamalı ateşler

Sunum planı

- Viral kanamalı ateşler ve özellikleri
- Patogenezin Temel Taşları: Virüs Konağa Karşı
- Ufuktaki Yeni Tedaviler: İmmünoterapiler
- Sonuç ve Gelecek Perspektifi



Küresel Bir Tehdit: Viral Kanamalı Ateşler

- Filovirüsler

- Marburg
- Ebola

- Arenavirüsler

Zoonotik köken

Salgın potansiyeli

- Sabia
- Lujo
- Chapare virüsleri

- Flavivirüsler

- Sarı humma
- Dengue virüs
- Omsk hemorajik ateş virüsü
- Kyasanur Orman hastalığı virüsü
- Alkhurma virüsü

- Bunyavirüsler

- Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

Ateş

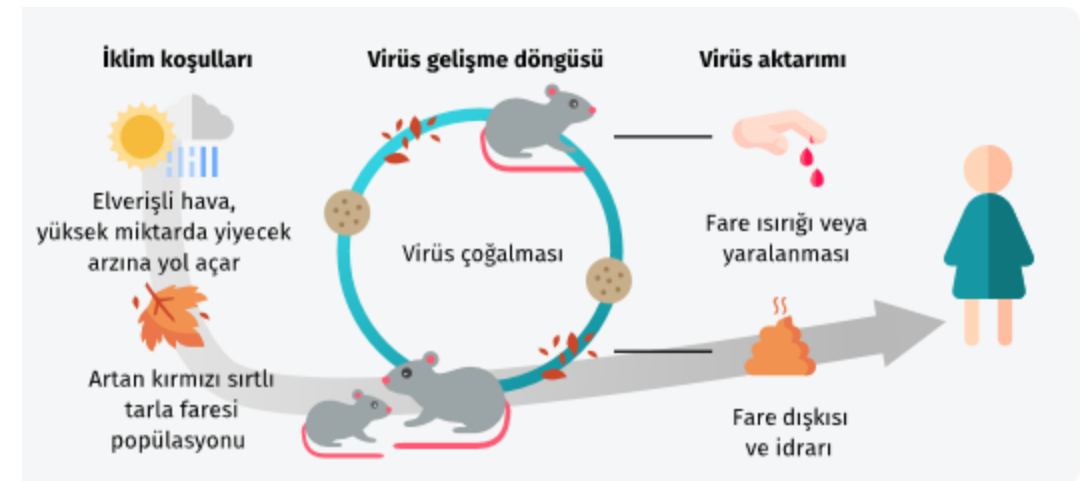
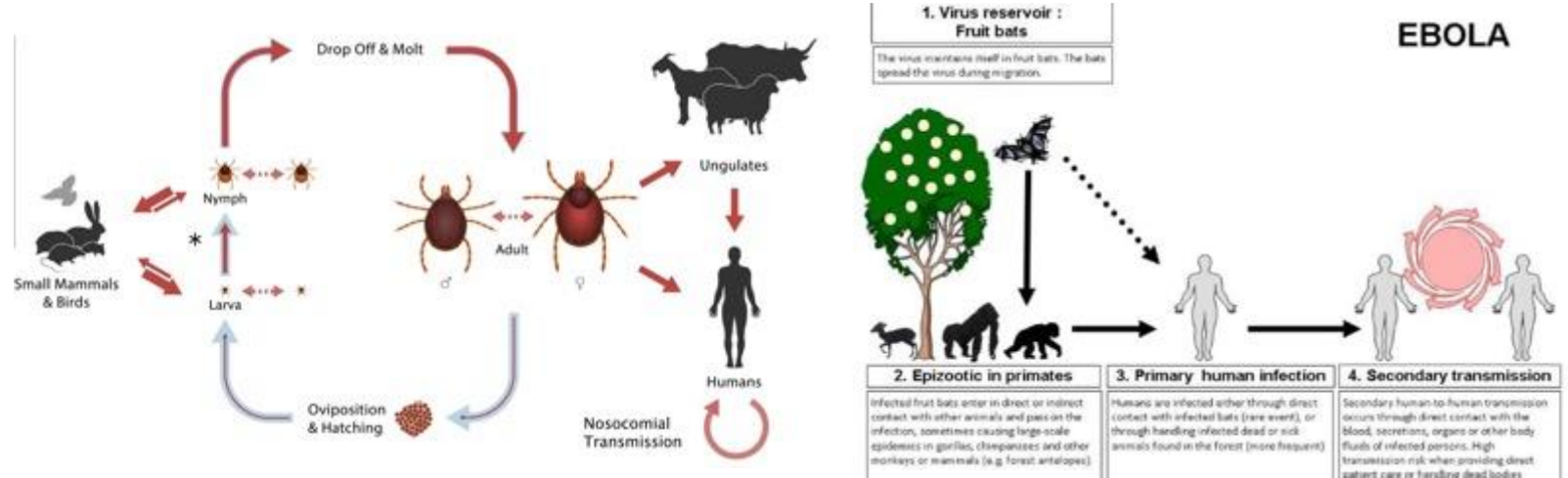
Vasküler hasar

Kanama eğilimi

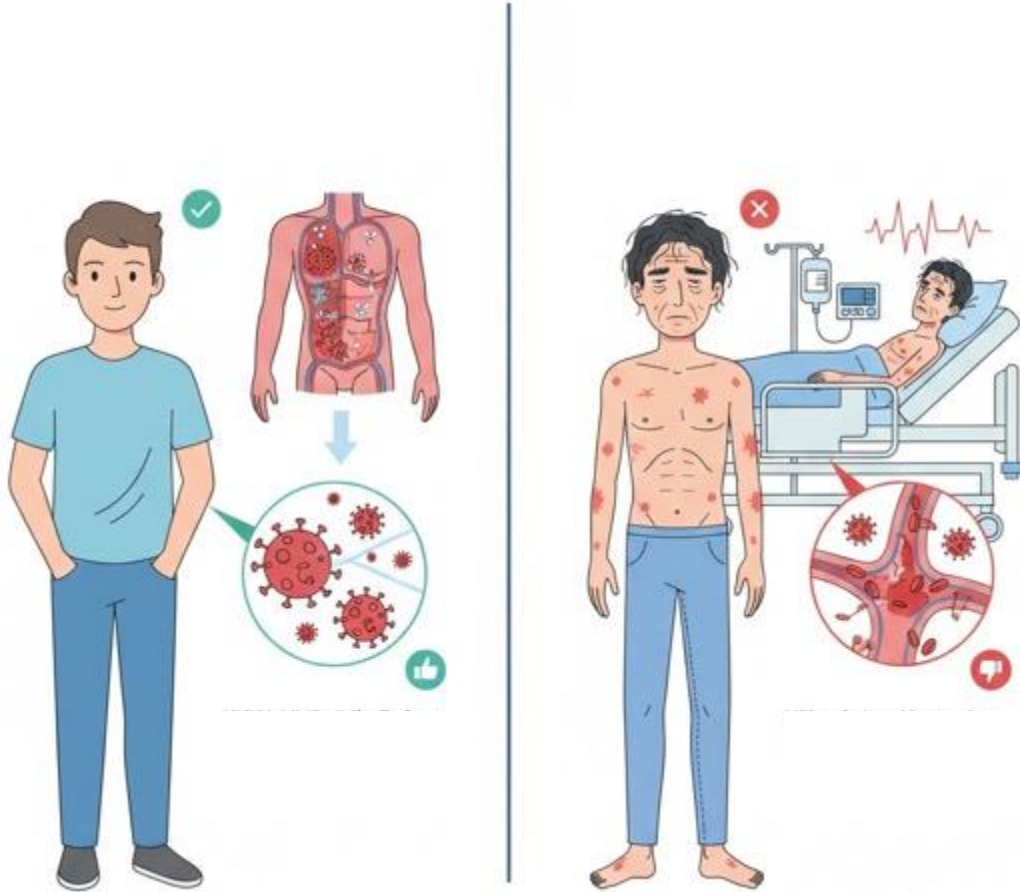


Küresel Bir Tehdit: Viral Kanamalı Ateşler

- Tek iplikli, zarflı RNA virüsleri
- Küresel tehdit
- Acil infeksiyonlar
- Doğal rezervuarları
 - Hayvanlar veya bazı artropodlar
- İnsandan insana bulaş (vücut sıvıları ile temas)
- Patogenezleri benzer
- Tedavileri zayıf
- Kontrolü güç

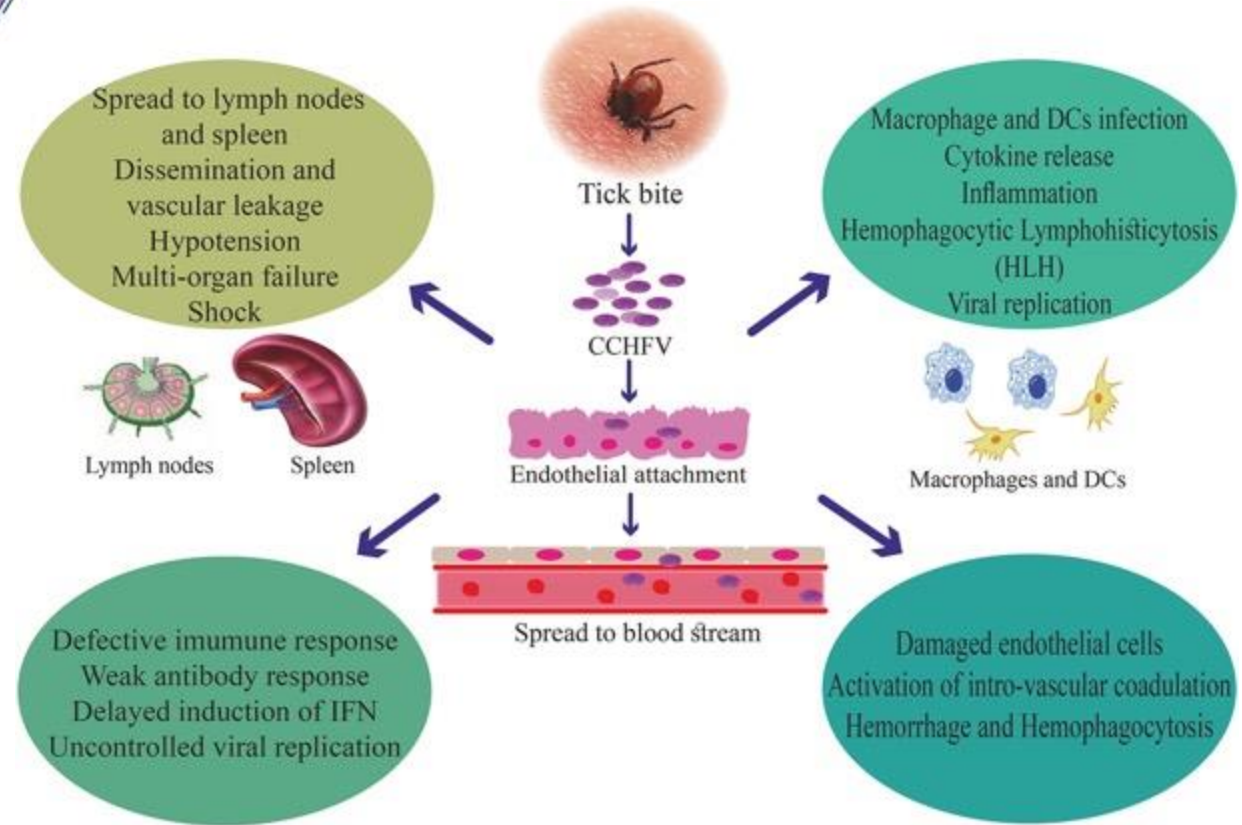
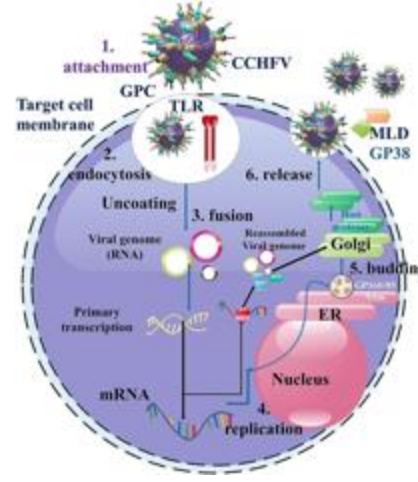


Patogenezin Temel Taşları: Virüs Konağa Karşı

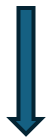


Patogenez

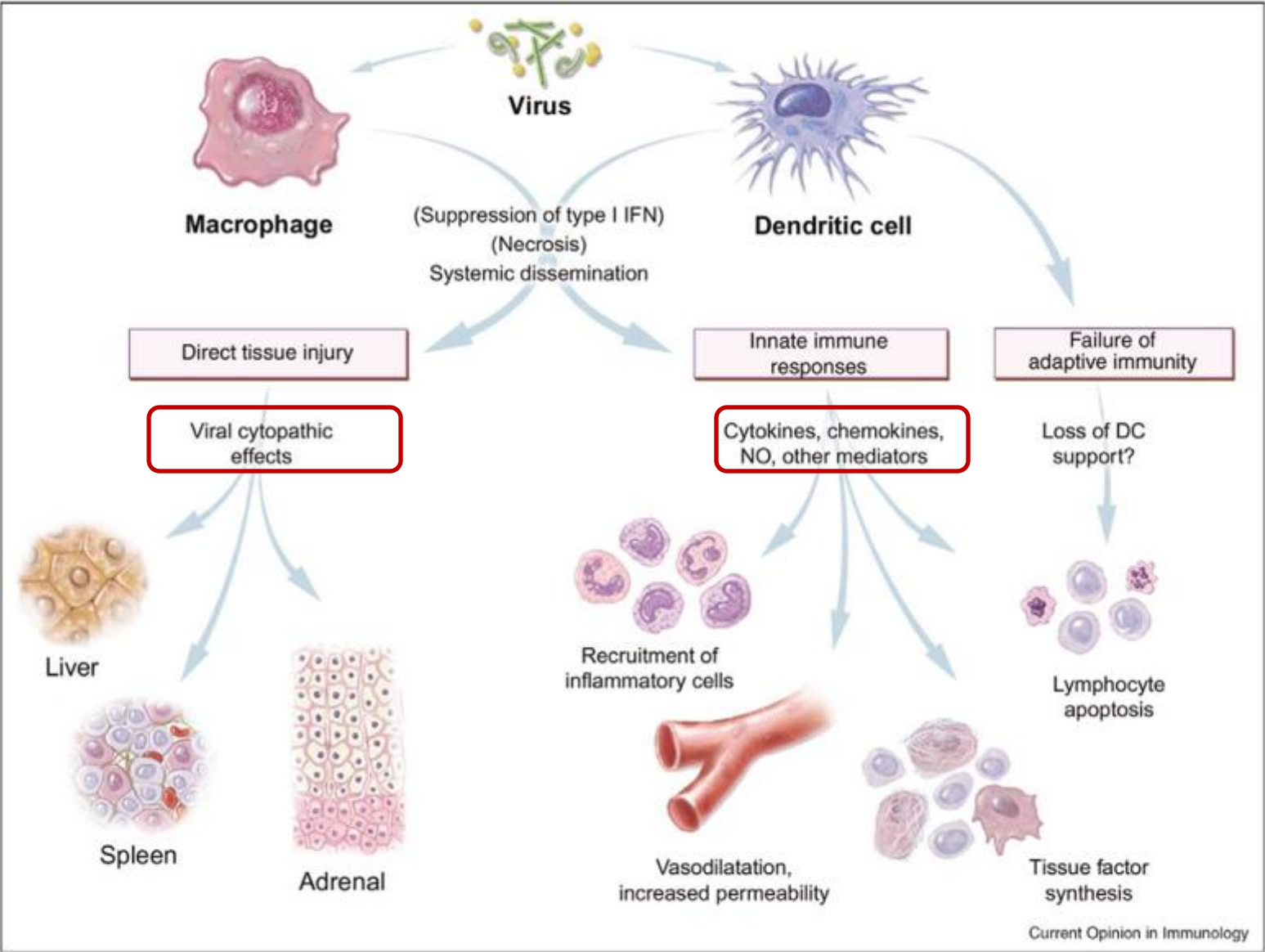
- Virüsün girişi ve yayılım
 - Hedef hücreler
 - Monosit, **makrofaj**, **dentritik hücreler**, NK hücreler
 - **Endotel hücreleri**, **trombositler**, **hepatositler**
- **Endotel hasarı**
- **Konak bağışıklık yanıtı**
 - **Sitokin fırtınası**
 - Interferon üretiminin baskılanması
- **Koagülopati**



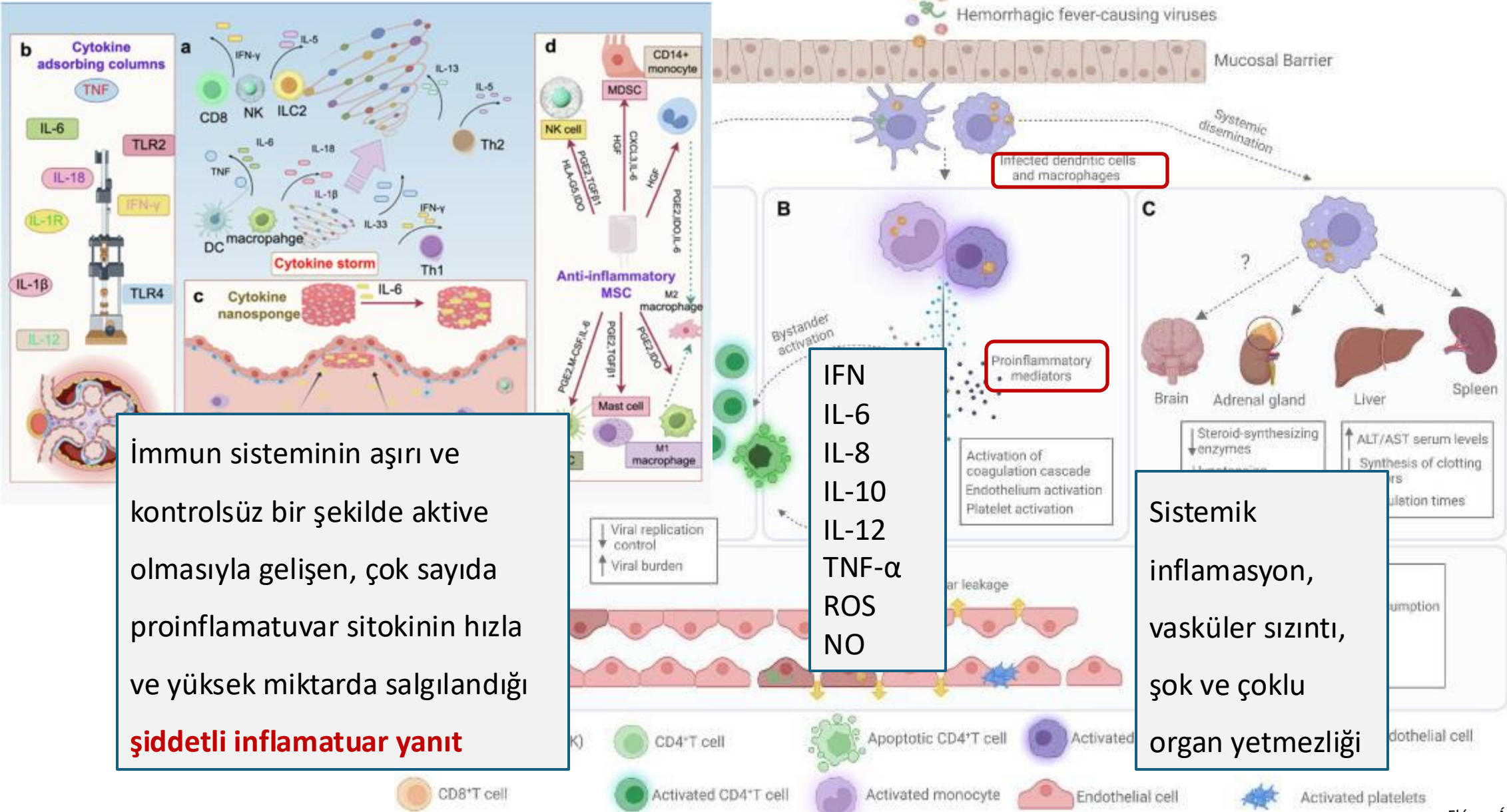
Endotel hasarı



Direk etki
İndirek etki



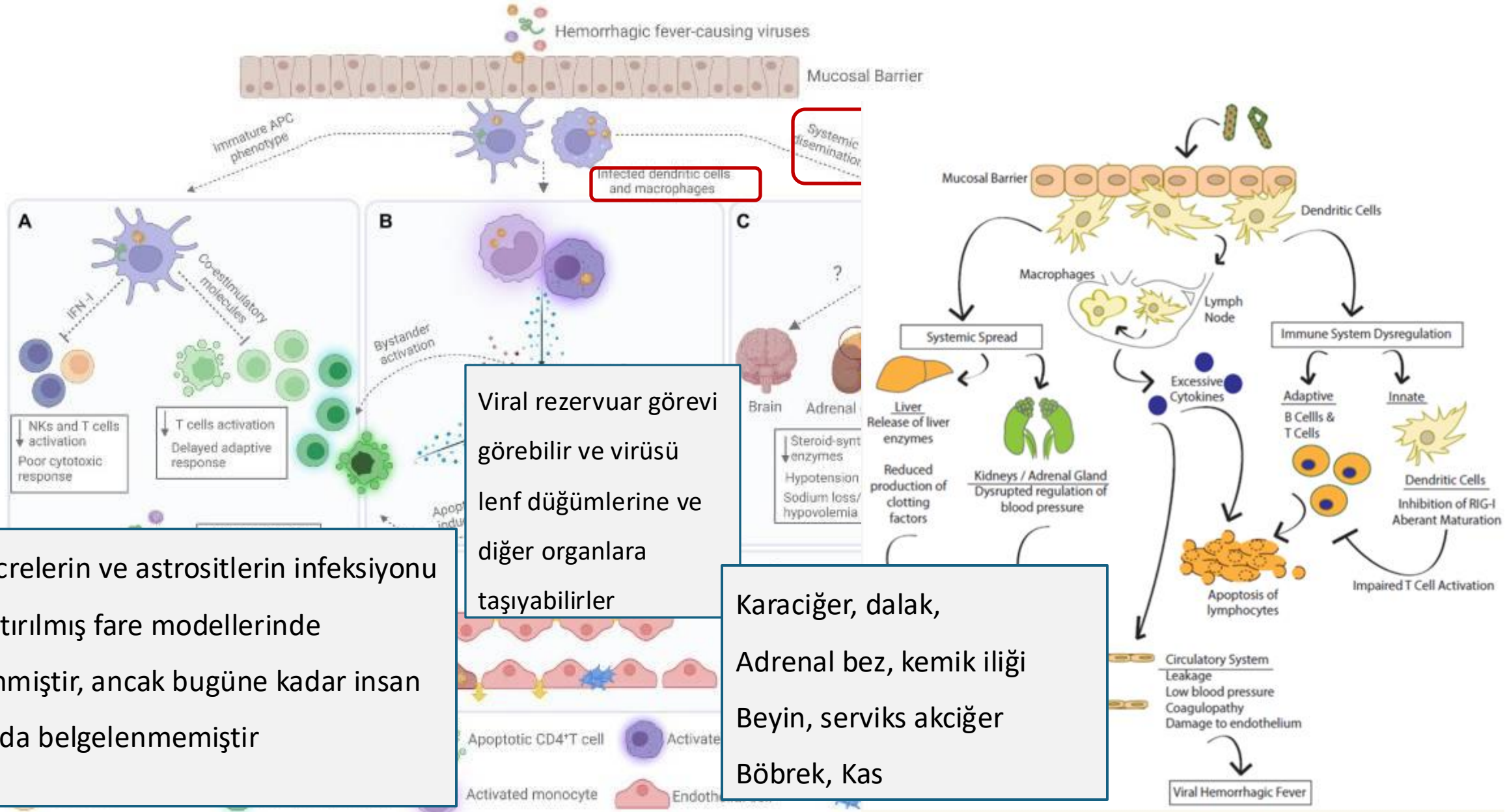
Sitokin fırtınası



İmmün sisteminin aşırı ve kontrolsüz bir şekilde aktive olmasıyla gelişen, çok sayıda proinflatuvar sitokin hızla ve yüksek miktarda salgılandığı **şiddetli inflamatuvar yanıt**

Sistemik inflamasyon, vasküler sızıntı, şok ve çoklu organ yetmezliği

İnflamatuvar yanıt

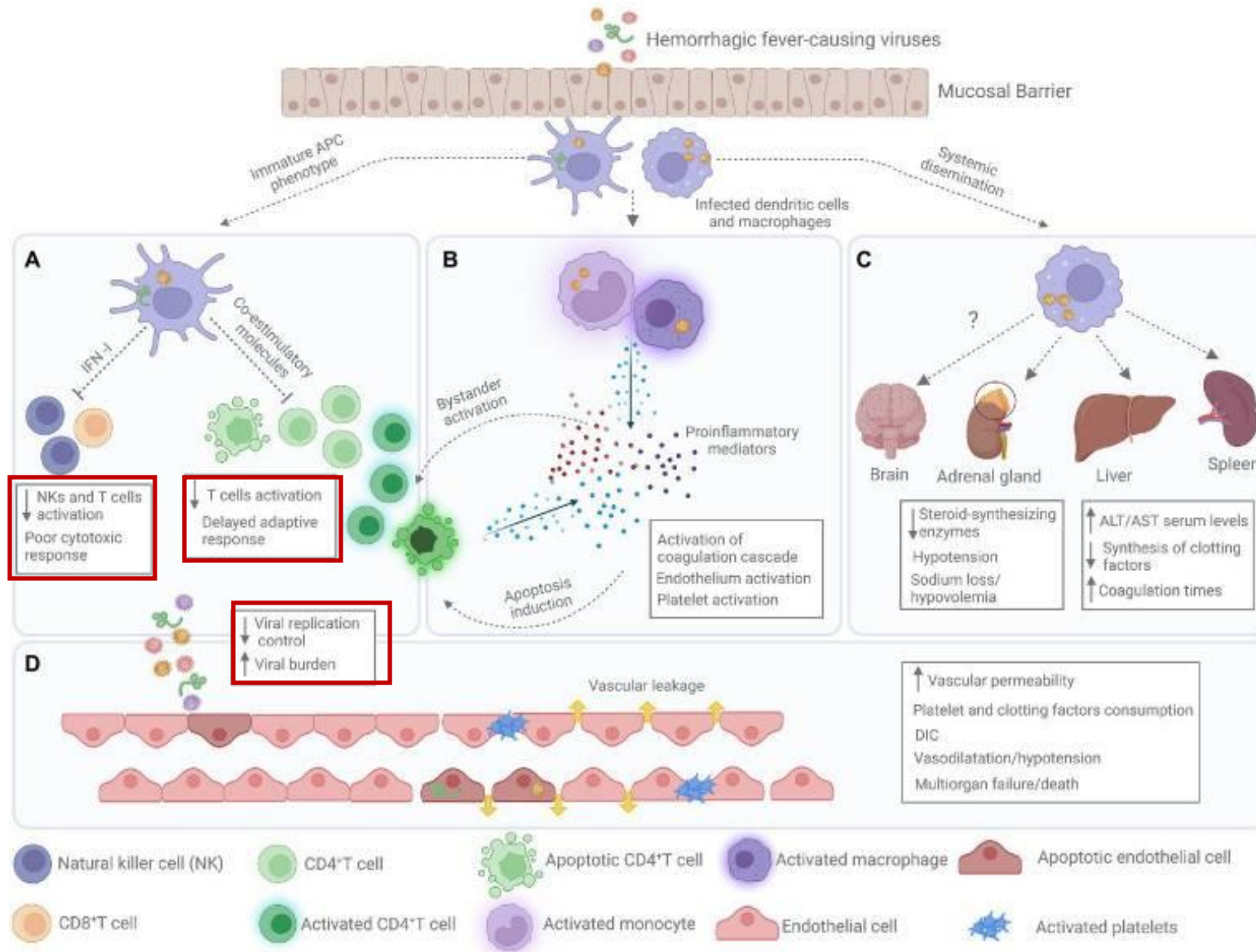


Glial hücrelerin ve astrositlerin infeksiyonu insanlaştırılmış fare modellerinde belgelenmiştir, ancak bugüne kadar insan hastalarda belgelenmemiştir

Viral rezervuar görevi görebilir ve virüsü lenf düğümlerine ve diğer organlara taşıyabilirler

Karaciğer, dalak, Adrenal bez, kemik iliği Beyin, serviks akciğer Böbrek, Kas

İnflamatuvar yanıt



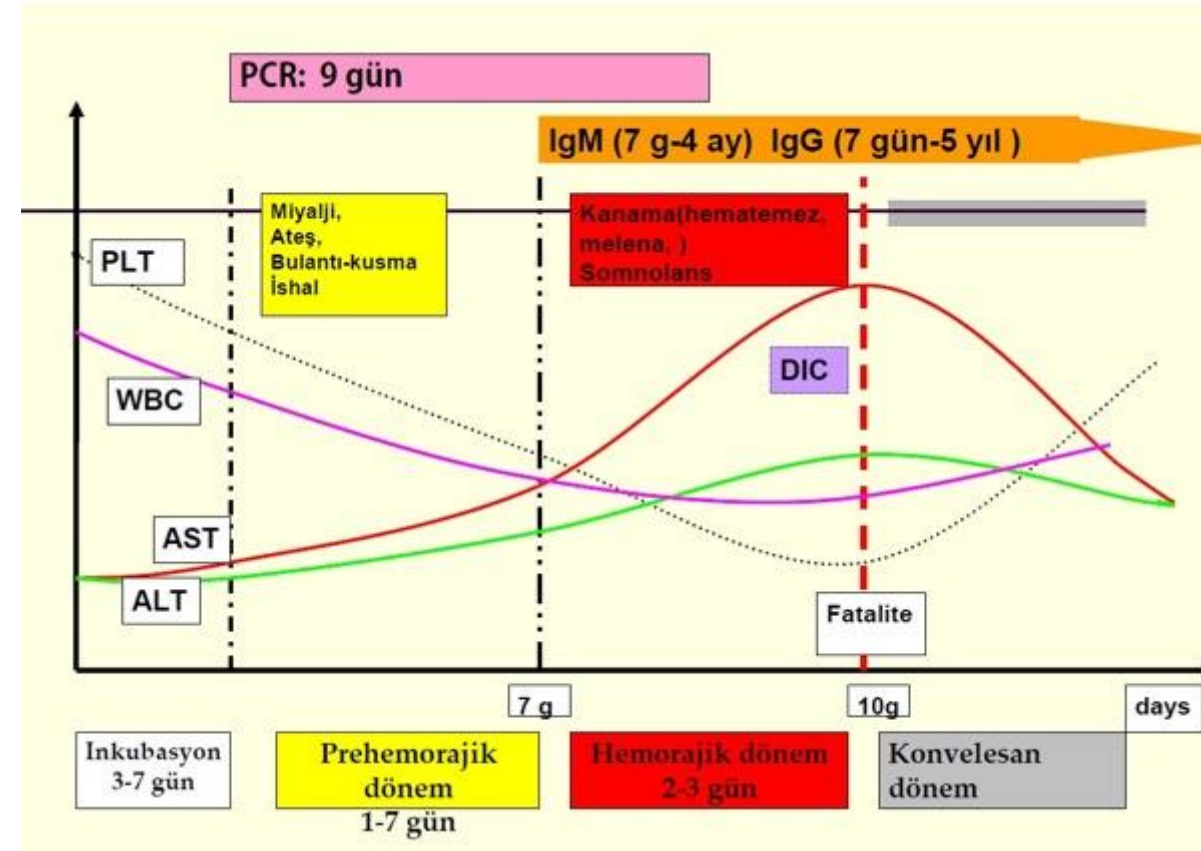
Tip I interferon
yanıtının
baskılanması

Viral antijenlere
yetersiz veya gecikmiş
bağışık yanıt

Viral klirensin
sağlanamaması

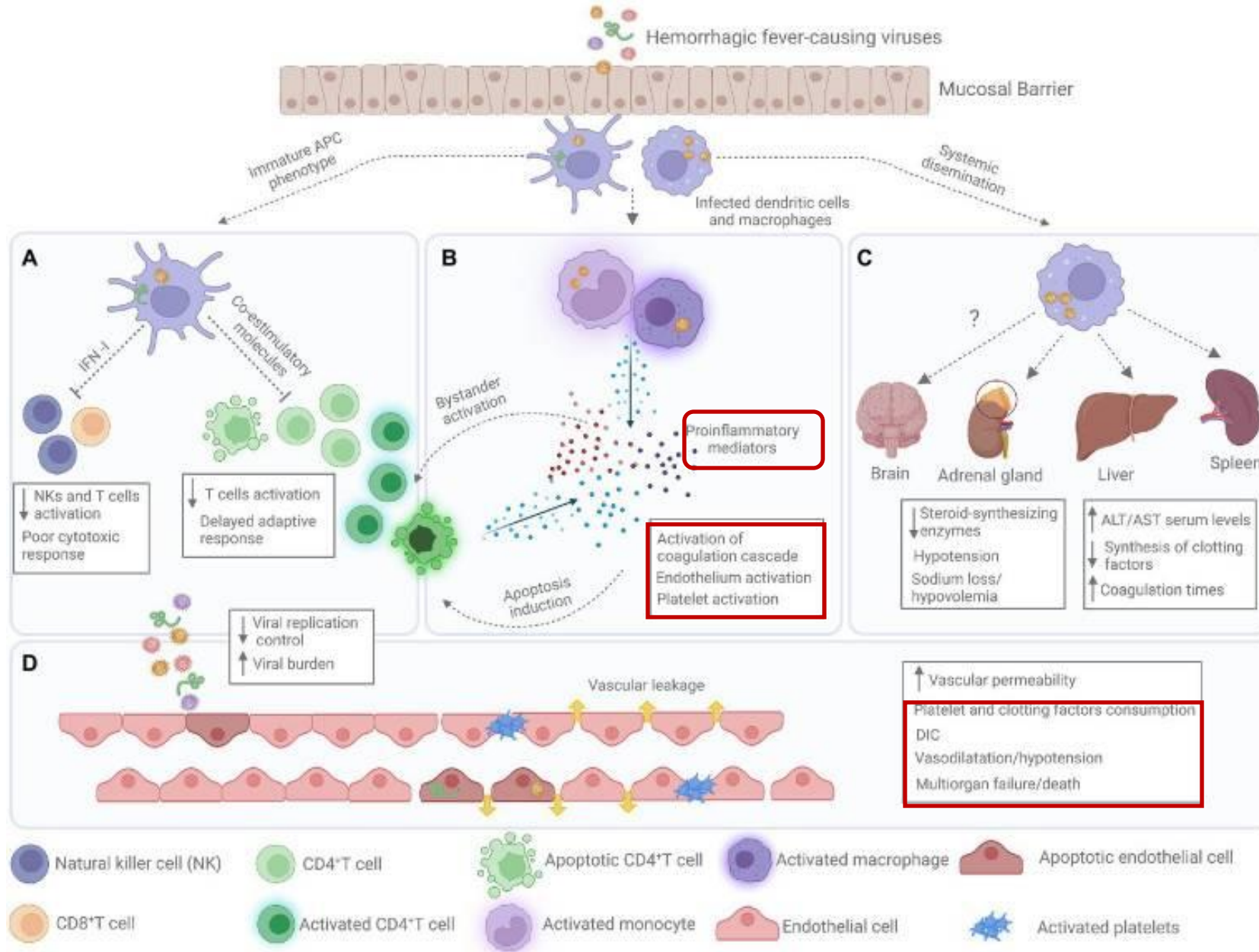
İnflamatuvar yanıt

- Anti-KKKAV IgM antikorları semptomların başlangıcından itibaren en erken **4-5 gün** sonra ve daha sıklıkla başlangıçtan **7-8 gün** sonra tespit edilir
- IgM titreleri 20. gün civarında düşmeye başlar ve hastalığın başlangıcından **3-5 ay** sonra tespit edilemez hale gelir



- Anti KKKAV IgG antikorları da genellikle **7-9. gün**lerde tespit edilir.
- IgG titrelerinin hastalığın başlangıcından 2-5 ay sonra zirveye ulaşarak **8 yıla** kadar yüksek kaldığı gözlemlenmiştir.

Koagülopati



Platelet agregasyonu,
degranülasyonu, sayısı
ve fonksiyonlarında ↓

Trombositopeni

Fibrinojen ↓, FYÜ ↑,
D- dimer, TPA, PAI-1,
Protein C seviyelerinde
değişmeler

Koagülasyon
faktörlerinin
tükenmesi, ve
üretiminde azalma

**Dissemine
intravasküler
koagülasyon**

Patogenezi

- Endotel hasarı

Direk endotel hasarı

İndirek endotel hasarı

Vazodilatasyon

Artan vasküler permeabilite

Hipotansiyon

- İnflamatuvar yanıt

- Koagülopati

Proinflamatuvar sitokin salınımı

Kompleman aktivasyonu

Sitokin fırtınası

Lenfosit apoptozu

Hemafagositoz

Koagülasyon kaskadının
disregülasyonu

Trombosit agregasyonu ve disregülasyonu

Hepatik pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin eksikliği

Neden ölüm ?



- ALT, AST, direk bilirubin, total bilirubin, GGT, ALP, BUN, kreatin yüksekliği
- WBC yüksekliği, PLT düşüklüğü
- aPTT, D-dimer yüksekliği
- INR uzunluğu
- Fibrinojen düşüklüğü

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

O. Ergonul, A. Celikbas, N. Baykam, S. Eren and B. Dokuzoguz

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

Article

Prognostic Value of Ratios of Inflammatory Markers in the Prognosis of Crimean–Congo Hemorrhagic Fever

Mürşit Hasbek ^{1,*}, Yasemin Çakır Kıymaz ², Seyit Ali Büyüktuna ² and Hayrettin Yavuz ³

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas 58000, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas 58000, Turkey; yasemincakirkıymaz@cumhuriyet.edu.tr (Y.Ç.K.); seyit@cumhuriyet.edu.tr (S.A.B.)

³ Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Virginia University, Charlottesville, VA 22903, USA; eeu9ng@virginia.edu

* Correspondence: mursithasbek@cumhuriyet.edu.tr; Tel.: +90-53-3551-3993

Finding	Nonfatal (n = 27)	Fatal (n = 3)	P
Longest prothrombin time, s	18 (10–18)	30 (27–33)	.013
Longest activated partial thromboplastin time, s	44 (31–74)	73 (55–92)	.001
Lowest platelet count, 1×10^9 cells/L	24 (7–102)	10 (6–15)	.210
Highest alanine transferase level, U/L	331 (38–1443)	1125 (219–1553)	.017
Highest aspartate transferase level, U/L	812 (87–4200)	3157 (773–7700)	.010
Highest lactic dehydrogenase level, U/L	1727 (283–7785)	4483 (1980–9480)	.034
Highest creatinine phosphokinase level, U/L	786 (40–3976)	1890 (1388–2164)	.084
Lowest fibrinogen level, g/L	3.74 (2.10–6.35)	1.19 (0.86–1.40)	.001

Soylu et al, *Evaluation*, 2021;20(1), 12-18.

Hasbek M, et al. *Trop Med Infect Dis*. 2025; 8;10(4):99.

Ergönül Ö et al. *Clinical microbiology and infection*, 2006, 12.6: 551-554..

Sitokin fırtınası

TNF- α

- Ölümcül KKKA hastalarında ölümcül olmayanlara göre daha yüksek ($p=0.0043$).

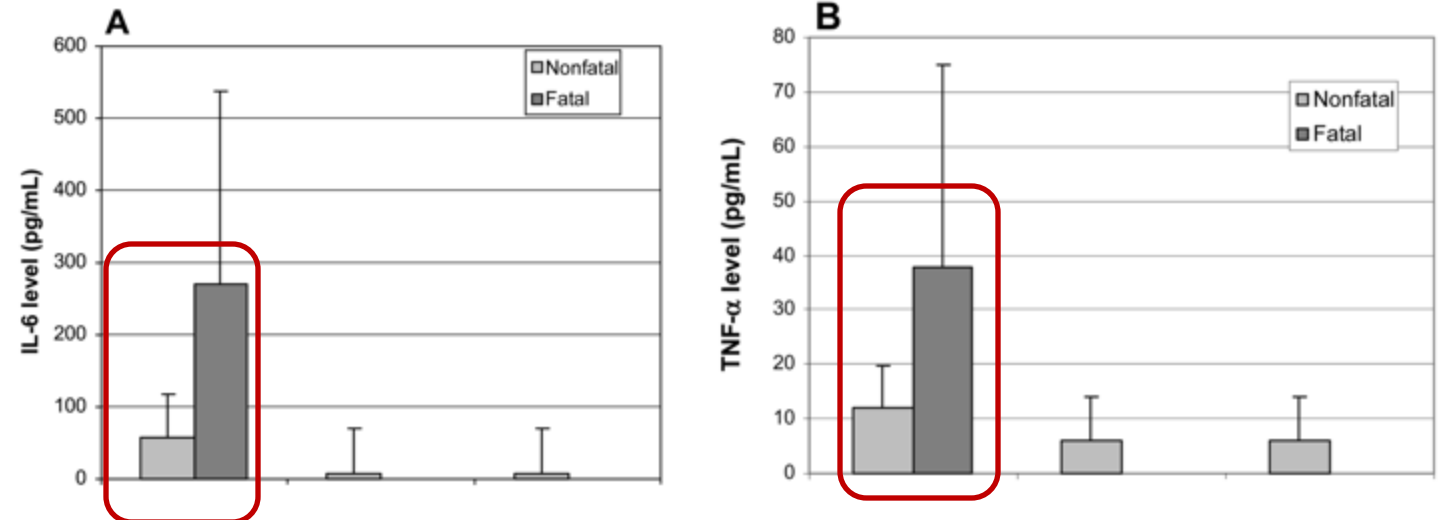
IL-6

- Ölümcül KKKA olgularında ölümcül olmayanlara göre daha yüksek ($p=0.001$).

Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)–6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor– α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Onder Ergonul,¹ Semra Tuncbilek,² Nurcan Baykam,¹ Aysel Celikbas,¹ and Basak Dokuzoguz¹

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, and ²GENOM Laboratories, Ankara, Turkey



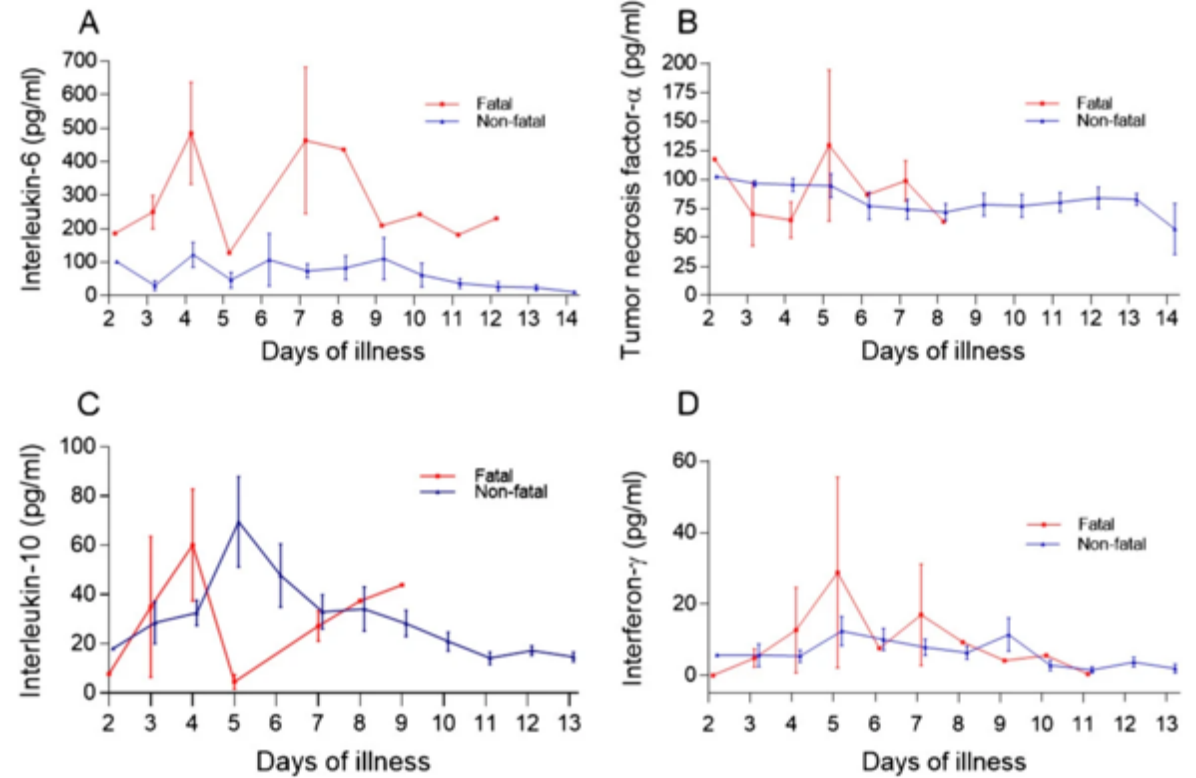
Sitokin fırtınası

- TNF- α ve IL-6
 - Mortal olgularda başlangıçta daha yüksek
 - Ardışık ölçümlerinde mortal olgularda belirgin azalma yok

Ölümcül KKKA vakalarında derin bir inflamatuvar yanıt

Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- α , IL-6, IL-10, and IFN- γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Safak Kaya^{1*}, Nazif Elaldi², Ayhan Kubar³, Nevcihan Gursoy⁴, Meral Yılmaz⁵, Gulderen Karakus⁵, Turabi Gunes⁵, Zubeyde Polat⁶, Mustafa Gokhan Gozel², Aynur Engin², Ilyas Dokmetas², Mehmet Bakir², Neziha Yilmaz⁷ and Mehmet Sencan⁸



Kontrol edilemeyen viremi

- Serum viral yükü, KKKA'da klinik şiddet ve ölümcül seyri öngörmede güçlü bir belirteç
- $>10^8$ kopya/mL viral yük ölüm riskiyle ilişkili
- $\geq 10^9$ kopya/mL ölümcül seyri öngörmekte
 - %88,9 duyarlılık
 - %92,6 özgüllük

> [Emerg Infect Dis.](#) 2007 Nov;13(11):1769–72. doi: 10.3201/eid1311.070222.

Viral load as predictor of Crimean–Congo hemorrhagic fever outcome

Darja Duh¹, Ana Saksida, Miroslav Petrovec, Salih Ahmeti, Isuf Dedushaj, Marcus Panning, Christian Drosten, Tatjana Avsic-Zupanc

Affiliations + expand

PMID: 18217568 PMID: [PMC3375790](#) DOI: [10.3201/eid1311.070222](#)

Interacting Roles of Immune Mechanisms and Viral Load in the Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever⁷

Ana Saksida,¹ Darja Duh,¹ Branka Wraber,¹ Isuf Dedushaj,² Salih Ahmeti,³ and Tatjana Avšič-Zupanc^{1*}

stitute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia¹; Faculty of Medicine, University of Pristina, Pristina, Kosovo²; and Clinic of Infectious Diseases, Pristina, Kosovo³

Received 24 December 2009/Returned for modification 20 January 2010/Accepted 12 May 2010

JOURNAL ARTICLE

Viral Load as a Predictor of Outcome in Crimean–Congo Hemorrhagic Fever [Get access >](#)

Mustafa Aydin Çevik, Ayşe Erbay ✉, Hürrem Bodur, Selim Sirri Eren, Esragül Akinci, Kenan Şener, Pinar Öngürü, Ayhan Kubar

Clinical Infectious Diseases, Volume 45, Issue 7, 1 October 2007, Pages e96–e100,

<https://doi.org/10.1086/521244>

Published: 01 October 2007 [Article history ▼](#)

Saksida A, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1086–93.

Duh D, et al. *Emerg Infect Dis.* 2007 Nov;13(11):1769–72.

Cevik MA, et al. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):e96–100.

Kontrol edilemeyen viremi

- Ölümcül olguların %72,2'sinde, viral yük $>10^8$ kopya/mL
- Ölümcül olmayan olguların sadece %15'inde viral yük $>10^8$ kopya/mL
- Ölümcül vakalarda virüs titresinde belirgin bir düşüş yok

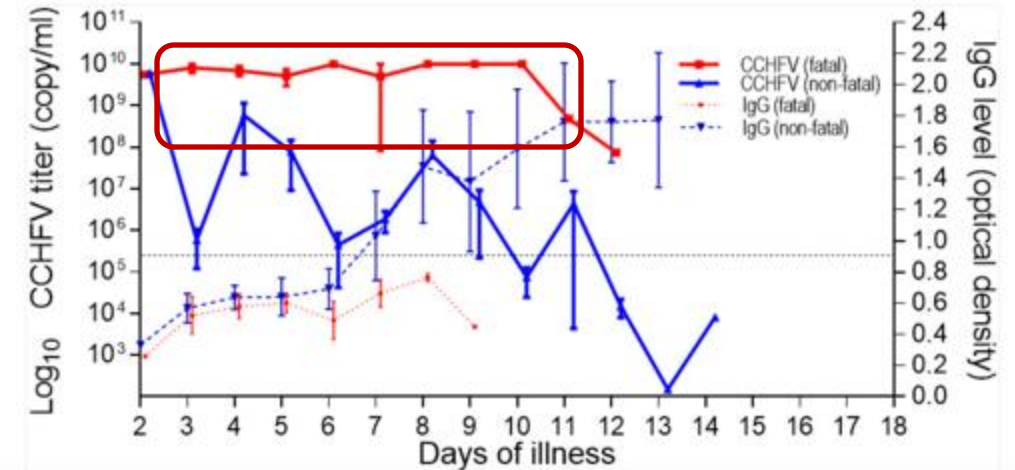
Kontrol edilemeyen viremi

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- α , IL-6, IL-10, and IFN- γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Safak Kaya^{1*}, Nazif Elaldi², Ayhan Kubar³, Nevcihan Gursay⁴, Meral Yilmaz⁵, Gulderen Karakus⁵, Turabi Gunes⁵, Zubeyde Polat⁶, Mustafa Gokhan Gozel², Aynur Engin², Ilyas Dokmetas², Mehmet Bakir², Neziha Yilmaz⁷ and Mehmet Sencan⁸



Humoral immun yanıt

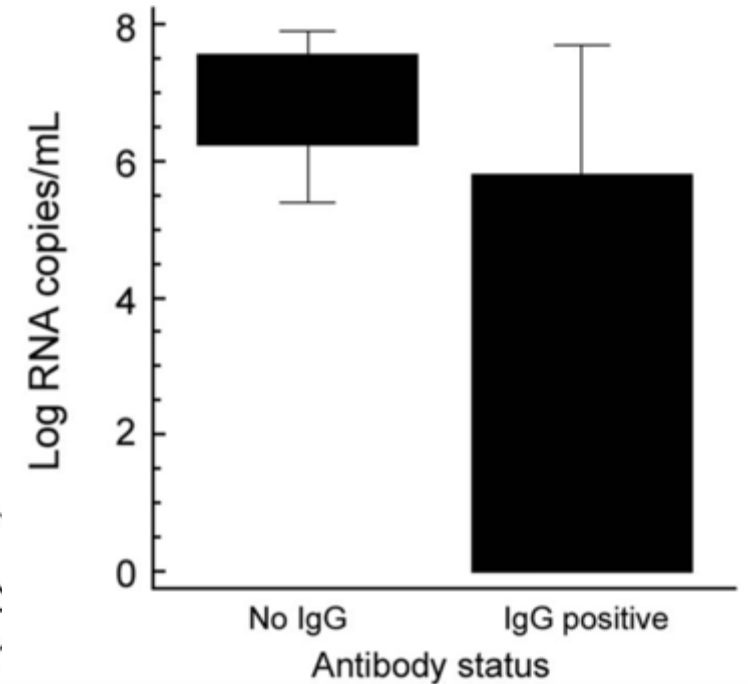
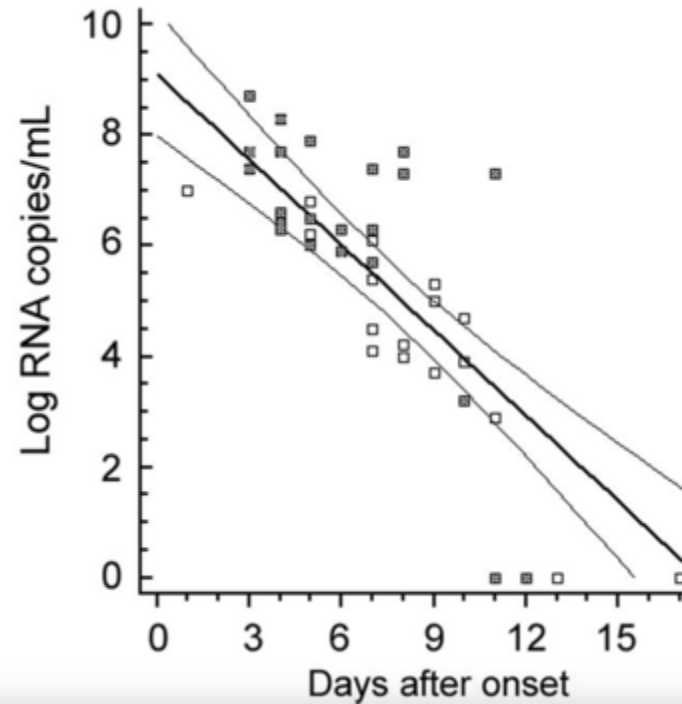
- 31 KKKA olgusu
- 63 örnek
- **Mortal** olgularda daha **yüksek viral yük**
- **Yüksek viral yük**
 - IgG antikor yokluğu
- **Düşük viral yük**
 - Ig G oluşumu



► Emerg Infect Dis. 2007 Jul;13(7):1097–1100. doi: [10.3201/eid1307.070068](https://doi.org/10.3201/eid1307.070068)

Virus Detection and Monitoring of Viral Load in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Patients

[Roman Wölfel](#)^{*,†}, [Janusz T Paweska](#)[‡], [Nadine Petersen](#)[†], [Antoinette A Grobbelaar](#)[‡], [Patricia A Leman](#)[‡], [Roger Hewson](#)[§], [Marie-Claude Georges-Courbot](#)[¶], [Anna Papa](#)[#], [Stephan Günther](#)[†], [Christian Drosten](#)^{†,¶}



Humoral immun yanıt

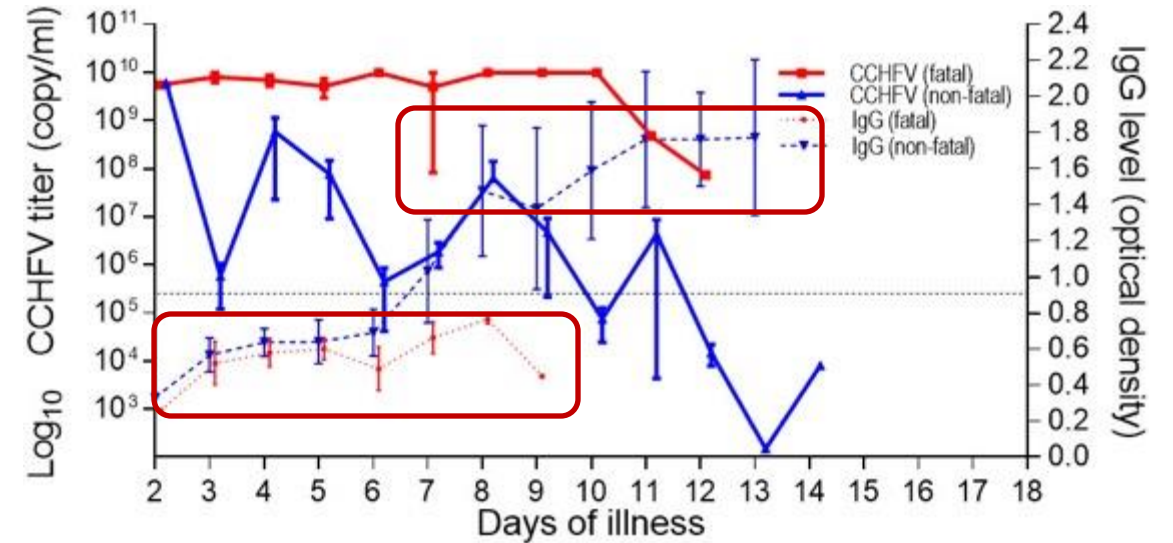
- Cumhuriyet Üniversitesi
- 31 KKKA olgusu (11'i mortal)
- Yatış anından itibaren günlük serum örnekleri alınmış (7 gün)
- Ardışık IgG tayini sadece 20 hasta (9 u mortal)
- Mortal olgularda yaşayanların aksine yetersiz Ig G titresi

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- α , IL-6, IL-10, and IFN- γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Safak Kaya^{1*}, Nazif Elaldi², Ayhan Kubar³, Nevcihan Gursoy⁴, Meral Yilmaz⁵, Gulderen Karakus⁵, Turabi Gunes⁵, Zubeyde Polat⁶, Mustafa Gokhan Gozel², Aynur Engin², Ilyas Dokmetas², Mehmet Bakir², Neziha Yilmaz⁷ and Mehmet Sencan⁸



Nötralizan antikorlar

- Bir virüs, bakteri toksini veya diğer patojenlerin hücrelere tutunmasını veya hücre içine girmesini engelleyerek onların etkisiz hale gelmesini sağlayan antikorlar
- Genellikle patojenin yüzeyinde bulunan, hücreye bağlanma veya hücre içine girme için gerekli kritik yapıları hedef alırlar
- Antijenle bağlandıktan sonra patojeni ya doğrudan etkisiz hale getirirler ya da fagositik hücreler tarafından temizlenmesini kolaylaştırırlar.
- Bu özelliklerinden dolayı enfeksiyonlara karşı koruyucu bağışıklığın önemli bir parçasıdırlar ve birçok aşının hedefi bu tür antikorların oluşumunu sağlamaktır.

Nötralizan antikorlar

- 2018, İran
- 61 iyileşmiş KKKA olgusu
- Kantitatif ELISA ile Ig G

Persistence of IgG and neutralizing antibodies in Crimean–Congo hemorrhagic fever survivors

Abbas Ahmadi Vasmehjani¹ | Mohammad Hassan Pouriayevali² |
Shohreh Shahmashmoodi^{1,3} | Mostafa Salehi-Vaziri^{2,4} 

29 serum örneğinde
nötralizan antikor

en az 8 yıl

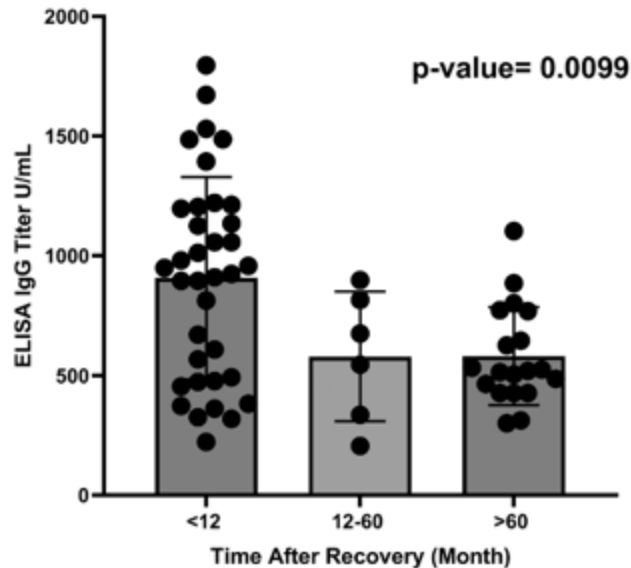


FIGURE 4 CCHFV IgG titer in CCHF survivors according to time after recovery. CCHFV, Crimean–Congo hemorrhagic fever virus.

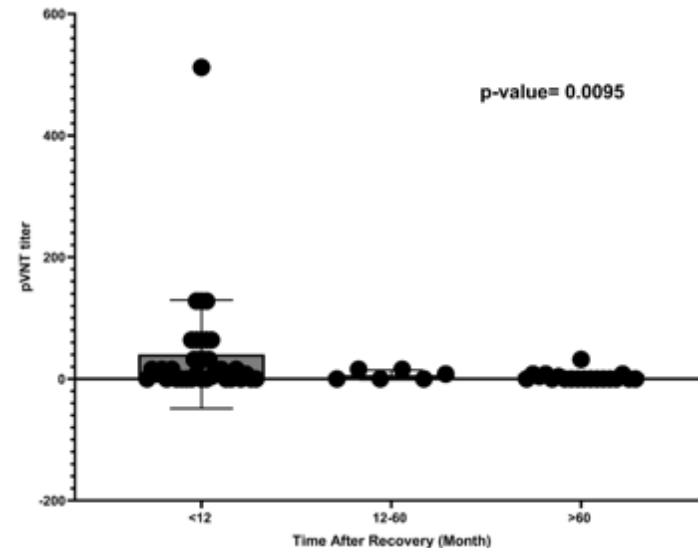


TABLE 2 Data analysis of survivor's characteristics based on periods of CCHF disease recovery.

Assay titer	Time after recovery			p Value
	<12 month	12–60 month	>60 month	
ELISA IgG mean titer (U/mL)	906.30	579.27	580.98	0.0099
pVNT mean titer	40.56	6.67	3.37	0.0095

Abbreviation: CCHFV, Crimean–Congo hemorrhagic fever virus.

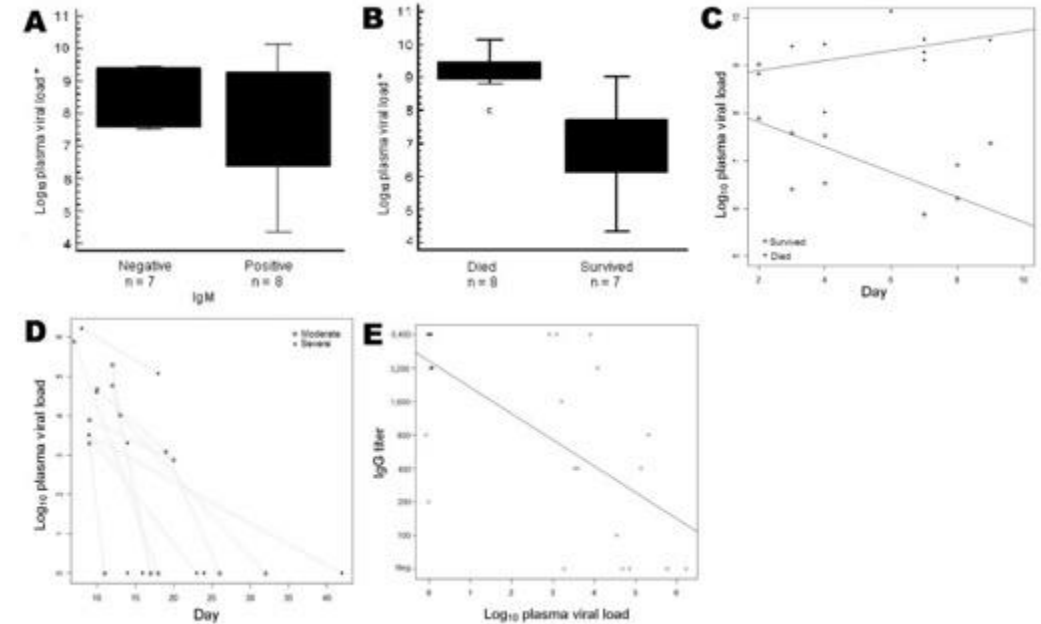
Hücresel immun yanıt

► Emerg Infect Dis. 2007 Nov;13(11):1769–1772. doi: [10.3201/eid1311.070222](https://doi.org/10.3201/eid1311.070222)

Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome

[Darja Duh](#)^{*}, [Ana Saksida](#)^{*}, [Miroslav Petrovec](#)^{*}, [Salih Ahmeti](#)[†], [Iusuf Dedushaj](#)[‡], [Marcus Panning](#)[§], [Christian Drosten](#)[§], [Tatjana Avšič-Županc](#)^{*,§}

- Kosova
- 24 KKKA olgusu, 9 mortal
- 7. güne kadar serum örneklerinde ardışık viral yük
- Mortal vakaların çoğunda $\geq 10^9$ kopya/mL
- Viral yük, mortalitenin çok güçlü bir göstergesi
- Kantitatif IgG düzeyleri viral yük arasında anlamlı bir ters korelasyon ($p < 0,0001$)



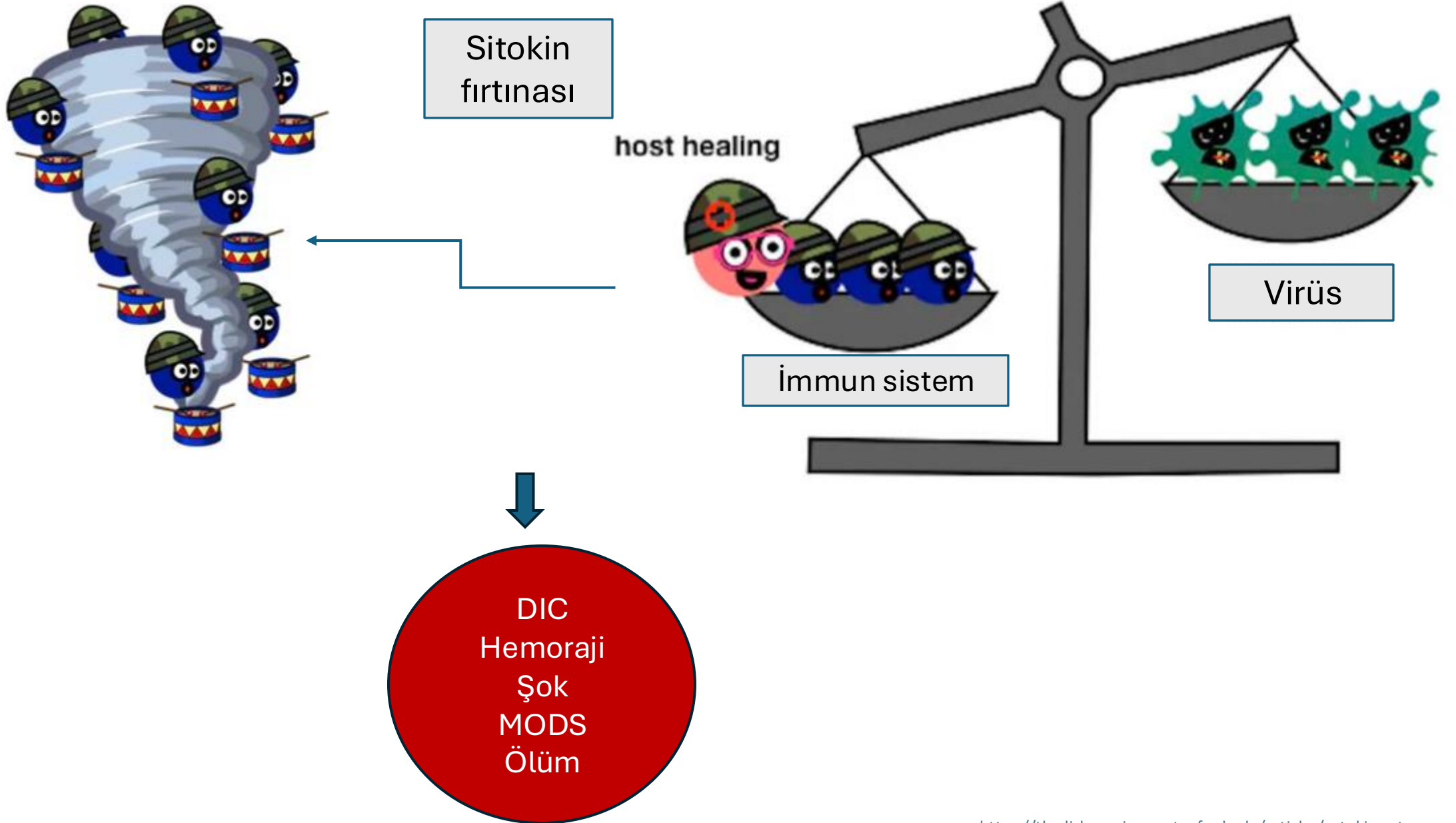
Hücresel immun yanıt

► Emerg Infect Dis. 2007 Nov;13(11):1769–1772. doi: [10.3201/eid1311.070222](https://doi.org/10.3201/eid1311.070222) 

Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome

[Darja Duh](#)^{*}, [Ana Saksida](#)^{*}, [Miroslav Petrovec](#)^{*}, [Salih Ahmeti](#)[†], [Iusuf Dedushaj](#)[‡], [Marcus Panning](#)[§], [Christian Drosten](#)[§], [Tatjana Avšič-Županc](#)^{*,[¶]}

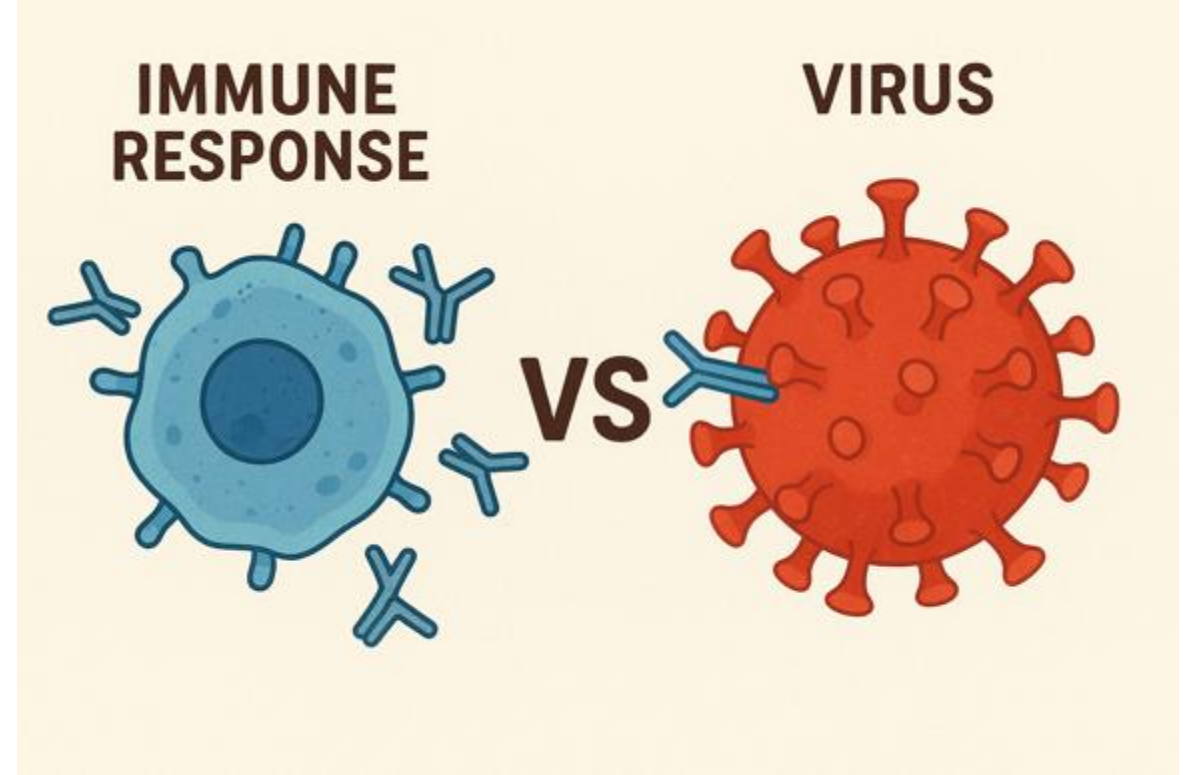
- **Viral yüklerin** infeksiyonun ilk haftasında **IgG düzeylerinden bağımsız** olarak **azaldığı** bulunmuştur
- Bu da **hücresel bağışıklığın** viral kontrol ve temizlemede önemli bir rol oynadığını göstermektedir
- Virüsün kontrol altına alınması için NK ve/veya CD8 T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi gereklidir



İMMÜNÖTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Destek Tedavisinden Hedefe Yönelik Tedaviye

- Geleneksel yaklaşım- Destek tedavi
 - Sıvı-elektrolit dengesi
 - Antiviral tedavi (Ribavirin, Favipravir, İnterferonlar)
 - Kan ürünleri replasmanı
- Modern yaklaşım- İmmün yanıtı hedef alan spesifik tedaviler
 - Kortikosteroidler
 - IL-1 inhibitörleri
 - IVIG
 - Monoklonal antikorlar
 - Plazmaferez
 - Konvelasan plazma



Kortikosteroidler

- 2004-2011, Ankara Numune EAH
- 281 doğrulanmış KKKA olgusu, 23'ü mortal
- 10 mg/m² dexamethasone

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

Kortikosteroidler artan geçirgenlik, vasküler sızıntı, DİK, organ yetmezliği, apoptozis, endotel disfonksiyonu ve diğer komplikasyonlar gibi sitokin fırtınasının olumsuz etkilerini azaltmaktadır

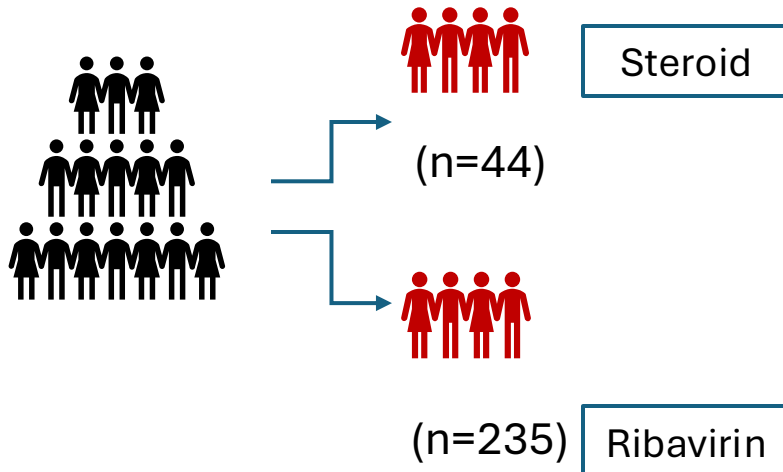


Table 2. Effects of RBV and Additional Therapy on CFRs Among Patients With Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Stratified by SSI

SSI, Disease Severity	CFR, % (Proportion of Patients), by RBV Status			CFR, % (Proportion of Patients), by CS Status		
	RBV	No RBV	PValue	CS	No CS	PValue
0–2, mild	0 (0/77)	0 (0/26)		0	0 (0/103)	
3–9, moderate	1.49 (2/134)	17 (3/18)	.001	4 (1/28)	1 (1/106)	.308
10–13, severe	67 (16/24)	100 (2/2)	.326	50 (8/16)	100 (8/8)	.014

Abbreviations: CFR, case-fatality rate; CS, corticosteroid; RBV, Ribavirin; SSI, severity scoring index.

Kortikosteroidler

Mortalite üzerine etki yok
Transfüzyon ihtiyacı daha az

Variable	Group	Mean $\pm$ Standard Deviation	P Value
Transfused Platelet Units	Control	22.35 $\pm$ 13.64	0.04 ^a
	Intervention	18.62 $\pm$ 18.62	
Transfused Packed Cells Units	Control	0.71 $\pm$ 1.26	0.19 ^b
	Intervention	0.00 $\pm$ 0.00	
Transfused FFP Units	Control	10.57 $\pm$ 12.68	0.05 ^b
	Intervention	2 $\pm$ 3.57	
Days of Hospitalization	Control	12 $\pm$ 1.03	0.06 ^b
	Intervention	10.87 $\pm$ 1.58	

RESEARCH ARTICLE

Effect of dexamethasone therapy in Crimean-Congo hemorrhagic fever in Giresun: An analytical study

Çetin, Sinan; Şahin, Ahmet Melih; Ataş, Emrullah; Aydın, Emsal; Şenel, İlknur; Yetkin, Meltem Arzu

[Author Information](#) 

Journal of Vector Borne Diseases 62(2):p 181-186, Apr-Jun 2025. | DOI: 10.4103/JVBD.JVBD_95_24 

Effects of Dexamethasone on Clinical Outcome in Patients with Severe Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Mohammad Hashemi-Shahri,¹ Batool Sharifi-Mood,^{1,*} Alireza Ansari Moghaddam,² and Shahabodin

Mashaei¹

¹Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Boo-Ali Hospital, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, IR Iran

²Health Promotion Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, IR Iran

*Corresponding author: Batool Sharifi-Mood, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, IR Iran. Tel: +98-54332281012, Fax: +98-5433236722, E-mail: batoolsharifimood@yahoo.com

Received 2017 January 04; Accepted 2017 January 12.

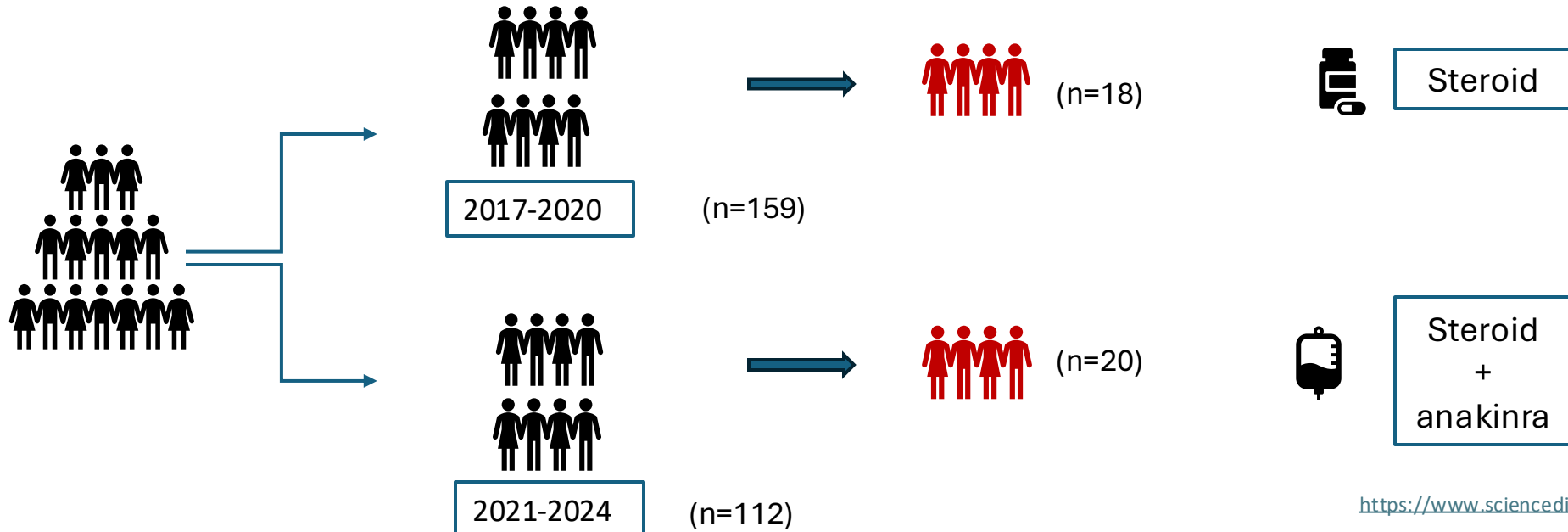
Küçük örneklem
Hafif olgular ?

Sharifi-Mood B, et al. Trop Doct. 2013;43(2):49-53

Çetin S, et al.. Journal of Vector Borne Diseases, 2025; 62(2):181-186

IL-1 inhibitörü

- Retrospektif, tek merkez
- Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 271 KKKA hastası



P0299 | 06724

Promising results with anakinra in severe cases of Crimean-Congo haemorrhagic fever

D. Yapar¹, O. Akdoğan¹, A. Kocagul Celikbas¹, N. Baykam¹

¹Hitit University School of Medicine, Infectious Diseases And Clinical Microbiology - Corum (Türkiye)

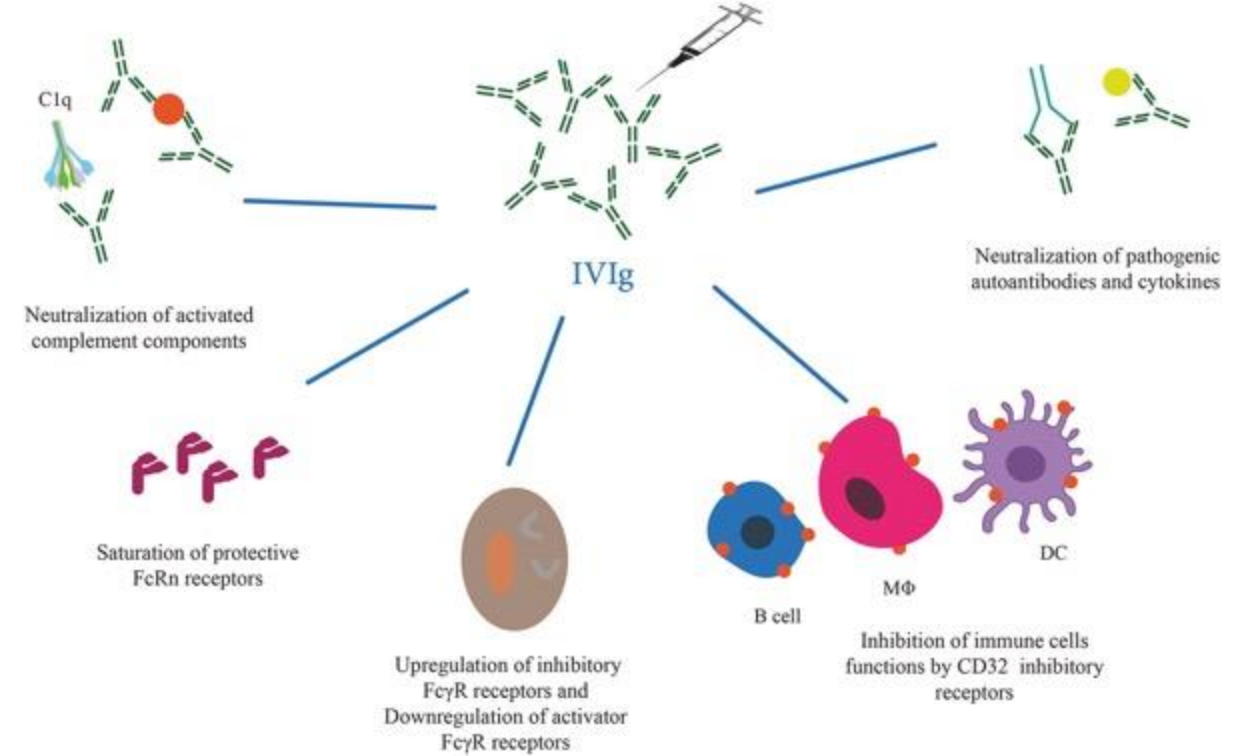
IL-1 inhibitörü

	Anakinra (-) (n=18) (%)	Anakinra (+) (n=20) (%)	P-value
Fever	13 (72.2%)	16 (80%)	0.57
Myalgia	14 (77.8%)	15 (75%)	0.84
Abdominal pain	8 (44.4%)	8 (40%)	0.78
Vomiting	7 (38.9%)	14 (70%)	0.05
Diarrhea	3 (16.7%)	7 (35%)	0.2
Conjunctivitis	7 (38.9%)	12 (60%)	0.19
Acute renal failure	4 (22.2%)	4 (20%)	0.86
Somnolance	6 (33.3%)	13 (65%)	0.05
Rash	6 (33.3%)	8 (40%)	0.67
Haemorrhage	6 (33.3%)	13 (65%)	0.05
Severity Scoring Index	9.1	10.1	0.28
Mortality	10 (55.6%)	3 (15%)	0.009

	Anakinra (-) (n=18) (%)	Anakinra (+) (n=20) (%)	P-value
Age (year)	60.4±11.5 (37-79)	52.4±15.5 (22-74)	0.03
Transmission route			
Tick bite	13 (72.2%)	13 (65%)	0.63
Animal contact	2 (11.1%)	5 (25%)	0.27
Unknown	4 (22.2%)	4 (22.2%)	0.57
Treatment			
Ribavirin	12 (66.7%)	7 (35%)	0.07
Steroid	18 (100%)	20 (100%)	
Lab results			
ALT (U/L)	659 (95-3302)	1115 (137-3443)	
AST (U/L)	1718 (162-8272)	3635 (292-14035)	
Leukocyte-min /μl	2513 (350-7720)	4538 (610-41000)	
Leukocyte-max /μl	8369 (2390-14020)	10268 (4260-33300)	
Thrombocyte /μl	11500 (2000-21000)	10350 (2000-22000)	
Fibrinogen (mg/dl)	159 (61-271)	146 (77-252)	
LDH (U/L)	3538 (714-16670)	5907 (792-18183)	

IVIG

- Spesifik poliklonal ve çok işlevli antikorlar
 - Ig M ve Ig G türü antikorlar
- IVIG, dentritik hücreler, B lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki inhibitör reseptörlere bağlanır ve bu hücreleri inhibe eder



KKKA- IVIG

Comparative study between Ribavirin and Ribavirin plus Intravenous Immunoglobulin against Crimean Congo hemorrhagic fever

Hassan Salehi, Marzieh Salehi, Neda Adibi, Maryam Salehi

Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

- KKKA tanlı 40 hasta
 - 12 hastaya ribavirin ve IVIG (vaka grubu)
 - 28 hastaya sadece ribavirin (kontrol grubu)
- IVIG adjuvan tedavisi, klinik belirti ve semptomların şiddetini iyileştirdi ve **hastalığın süresini azalttı**
- Ancak her iki grupta da **mortalite** açısından bir **fark yok** ($p = 0.24$)

Table 2: laboratory data of Crimean Congo hemorrhagic fever patients

Lab data	Number (percent)		P value
	Control g	Case g	
AST, ALT elevation	19 (27)	7 (58)	<0.05
CPK elevation	17 (61)	7 (58)	>0.05
Leucopenia	12 (60)	6 (50)	<0.05
Anemia	9 (32)	4 (30)	>0.05
Proteinuria	6 (21)	3 (25)	>0.05
Pt, PTT disturbance	3 (19)	3 (25)	>0.05
Leukocytosis	3 (10)	3 (25)	<0.05
Elevation of Bun, Cr	2 (7)	2 (16)	<0.05

PTT=Partial thromboplastin time

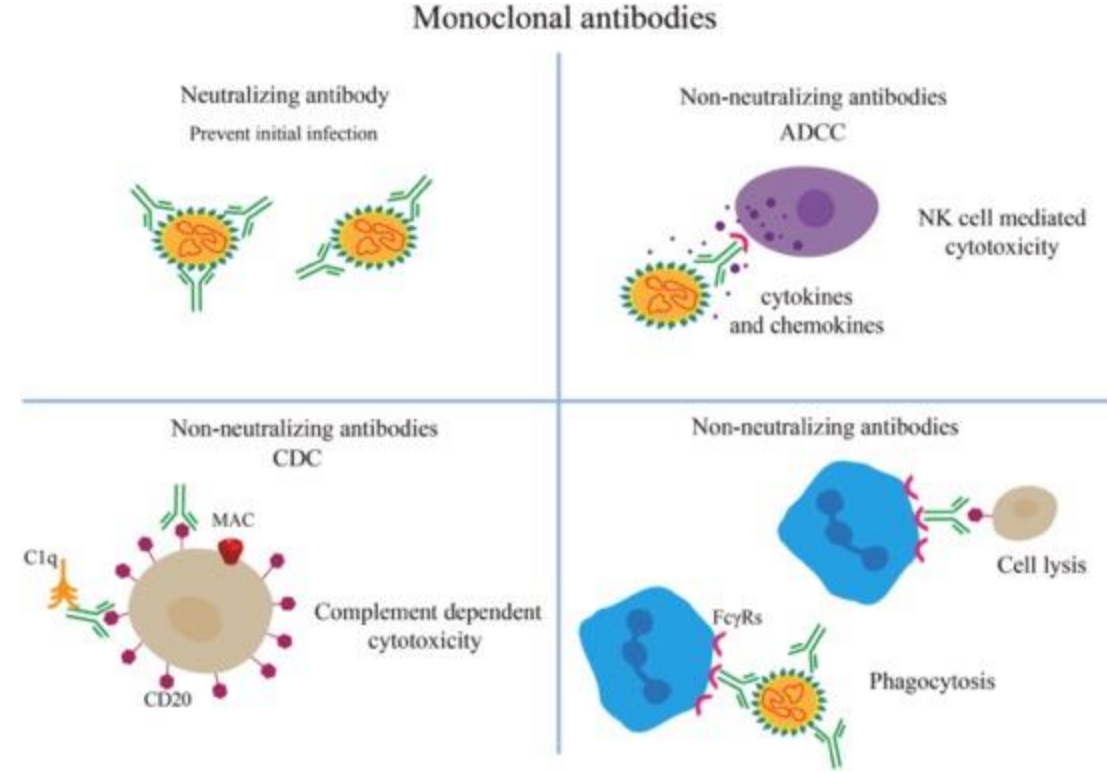
Table 3: Clinical and laboratory response in Crimean Congo hemorrhagic fever patients

Group variable	Case group mean time (day)	Control group mean time (day)
Clinical response	4±0.6	5±0.5
Normalization of WBC	3±0.6	5±0.8
Normalization of platelets	4±0.8	6±0.0
Normalization of LFT	3±0.9	7±0.5

LFT=Liver function test; WBC=White blood cell count

Monoklonal Antikorlar

- Tek bir hücreden türetilmiş antikorlar
- Nötralize edici ve nötralize edici olmayan antikorlar



Viral Gc ve Gn antijenlerine bağlanarak virüsün hücreye girmesini engeller

ADCC, CDC, fagositoz ve NK aracılı öldürme süreçleri aracılığıyla virüsü inhibe eder

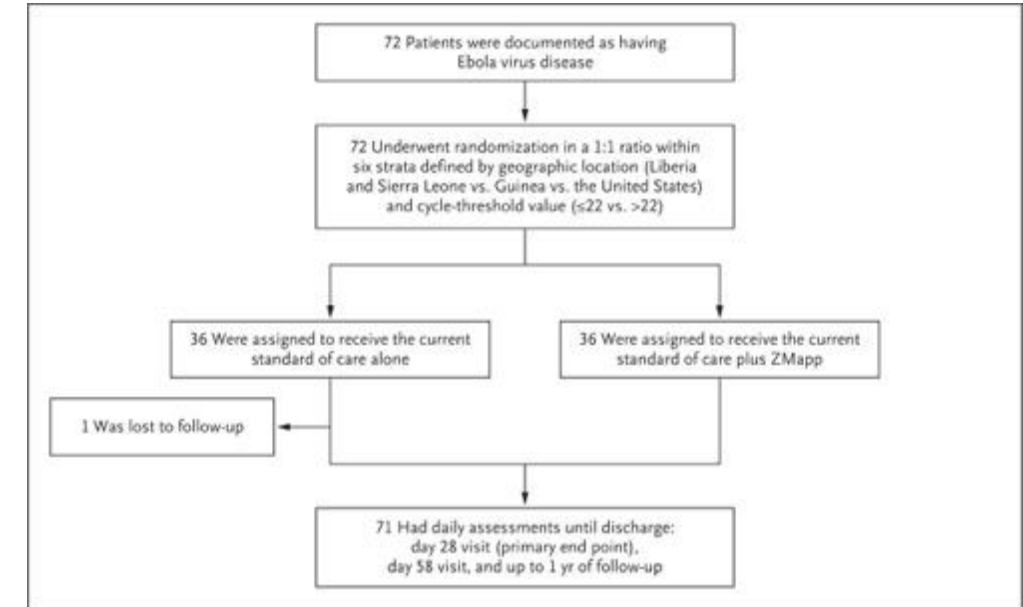
Ebola-Monoklonal Antikorlar

- 2015, Batı Afrika
- **Zmapp** → üçlü monoklonal antikor
- Randomize, kontrollü klinik çalışma (PREVAIL II)
- 72 PCR ile doğrulanmış Ebola virüsü ile infekte hasta
 - Standart bakım +
 - Standart bakım + ZMapp → 3 doz iv infüzyon
- 28 günlük mortalite

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection

The PREVAIL II Writing Group, for the Multi-National PREVAIL II Study Team*



Ebola-Monoklonal Antikorlar

- 71 hastadan 21'i mortal – genel mortalite **%30**
- ZMapp tedavisi, hayatta kalma oranlarını klinik olarak artırmış
 - Mortalite oranları **%37** (standart tedavi) ye **%22** (**ZMaap** + standart tedavi)
- Örneklem azlığı nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış
- Sonuçlar istatistiksel olarak kesinlik kazanmamış
- ZMapp iyi tolere edildi, Ciddi advers etki yok

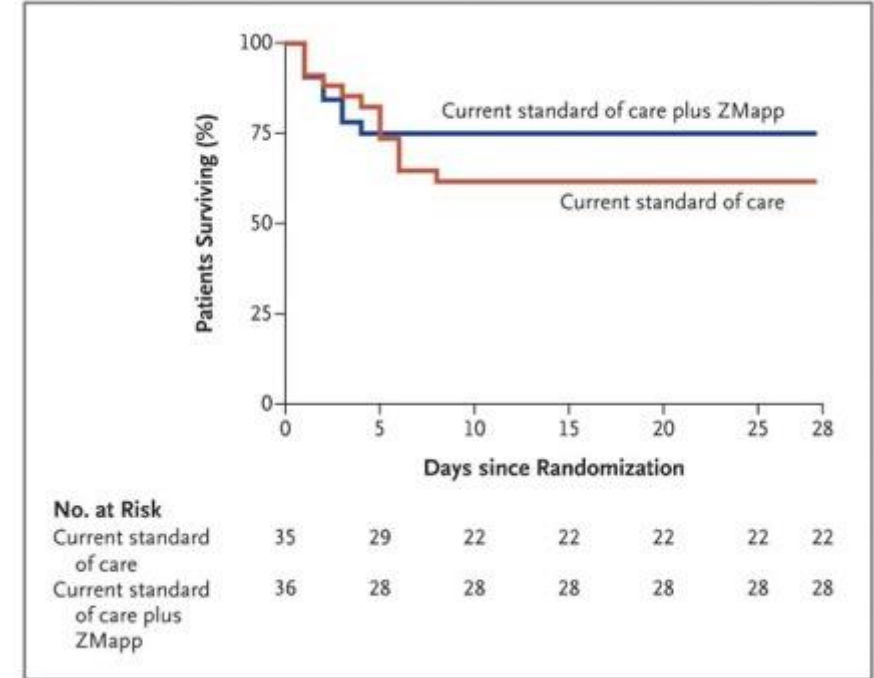


Table 2. Comparison of 28-Day Mortality According to Treatment Group.*

Variable	Current Standard of Care Alone	Current Standard of Care plus ZMapp	Bayesian Estimate of Absolute Difference percentage points (95% CI)	Bayesian Estimate of Relative Risk value (95% CI)	Posterior Probability That ZMapp Was Superior %
No. of patients alive	22	28			
No. of patients who died	13	8			
No. of patients lost to follow-up	1	0			
28-Day mortality — %	37†	22†	-14 (-34 to 6)	0.62 (0.29 to 1.24)	91.2

* CI denotes credible interval.
† These are crude non-Bayesian estimates.

Ebola-Monoklonal Antikorlar

- 2018-2019, Demokratik Kongo Cumhuriyeti
- 725 hasta - 681
- **ZMapp** (üçlü monoklonal antikor)
- **Remdesivir** (nükleotid analog RNA polimeraz inhibitörü)
- **MAB114** (iyileşmiş bir Ebola hastasından türetilen tek bir insan monoklonal antikoru)
- **REGN-EB3** (üç insan IgG1 monoklonal antikorunun birlikte formüle edilmiş karışımı)

Author Manuscript

Peer reviewed and accepted for publication by a journal



► N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC: 2023 Nov 27.

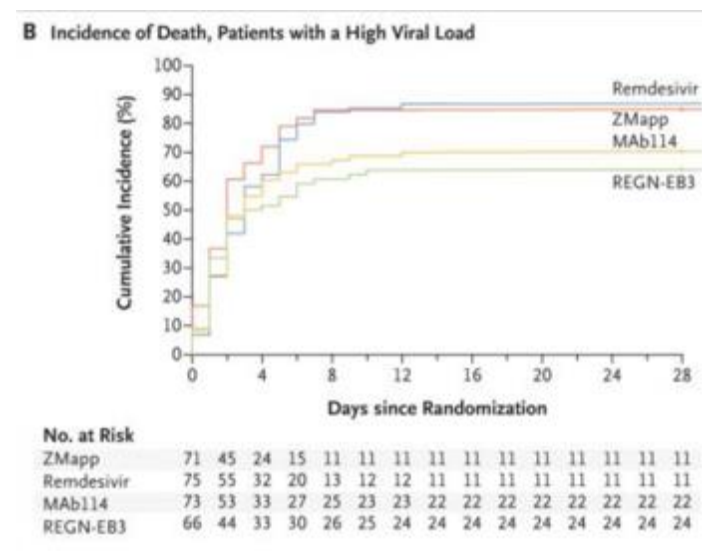
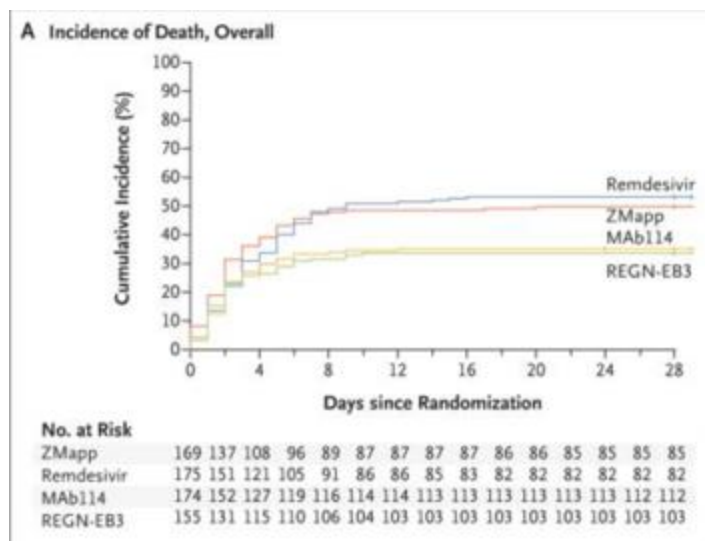
Published in final edited form as: N Engl J Med. 2019 Nov 27;381(24):2293–2303. doi: [10.1056/NEJMoa1910993](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993)

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

[Sabue Mulangu](#)¹, [Lori E Dodd](#)¹, [Richard T Davey](#)¹, [Olivier Tshiani Mbaya](#)¹, [Michael Proschan](#)¹, [Daniel Mukadi](#)¹, [Mariano Lusakibanza Manzo](#)¹, [Didier Nzolo](#)¹, [Antoine Tshomba Oloma](#)¹, [Augustin Ibanda](#)¹, [Rosine Ali](#)¹, [Sinaré Coulibaly](#)¹, [Adam C Levine](#)¹, [Rebecca Grais](#)¹, [Janet Diaz](#)¹, [H Clifford Lane](#)¹, [Jean-Jacques Muyembe-Tamfum](#)¹; PALM Writing Group¹; PALM Consortium Study Team¹

28 günlük mortalite

Population	ZMapp	Remdesivir	Difference, Remdesivir vs. ZMapp	MAb114	Difference, MAb114 vs. ZMapp	REGN-EB3	ZMapp Subgroup	Difference, REGN-EB3 vs. ZMapp Subgroup
	no. of deaths/total no. (%)	no. of deaths/total no. (%)	percentage points (95% CI)	no. of deaths/total no. (%)	percentage points (95% CI)	no. of deaths/total no. (%)	no. of deaths/total no. (%)	percentage points (95% CI)
Overall	84/169 (49.7)	93/175 (53.1)	3.4 (−7.2 to 14.0)	61/174 (35.1)	−14.6 (−25.2 to −1.7) [‡]	52/155 (33.5)	79/154 (51.3)	−17.8 (−28.9 to −2.9) [‡]
Patients with high viral load [†]	60/71 (84.5)	64/75 (85.3)	0.8 (−15.3 to 17.2)	51/73 (69.9)	−14.6 (−33.0 to −0.5)	42/66 (63.6)	56/65 (86.2)	−22.5 (−41.8 to −5.1)
Patients with low viral load [†]	24/98 (24.5)	29/100 (29.0)	4.5 (−9.1 to 19.1)	10/101 (9.9)	−14.6 (−32.4 to −2.6)	10/89 (11.2)	23/89 (25.8)	−14.6 (−32.6 to −2.3)



REGN-EB3 (Inmazeb)

For Immediate Release: October 14, 2020

Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Inmazeb (atoltivimab, maftivimab, and odesivimab-ebgn), a mixture of three monoclonal antibodies, as the first FDA-approved treatment for *Zaire ebolavirus* (Ebola virus) infection in adult and pediatric patients.

- Ekim 2020'de ABD FDA tarafından onaylandı.
- Üç farklı monoklonal antikor (atoltivimab, maftivimab, odesivimab)
- Virüsün farklı bölgelerine bağlanarak çok yönlü nötralizasyon sağlar.
- Bu çoklu bağlanma, mutasyonlara karşı daha güçlü koruma sağlayabilir.
- IV infüzyonla uygulanır.
- PALM çalışmasında en yüksek sağkalım oranı REGN-EB3 grubunda gözlemlendi:
 - Genel sağkalım: **%71**
 - Erken başlanan tedavilerde sağkalım: %90'a kadar



mAb114 (Ebanga)



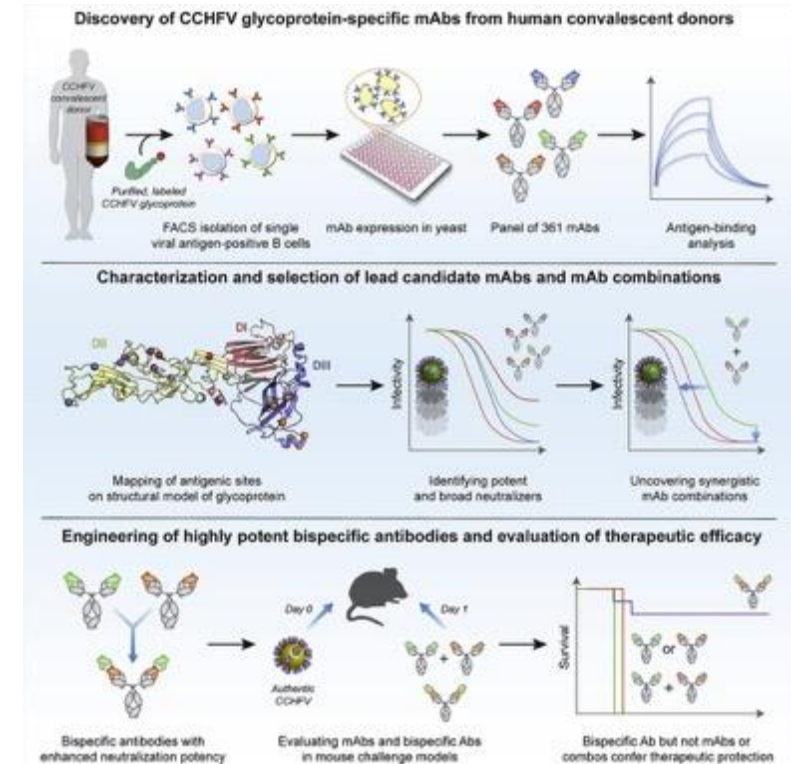
- 2020'de ABD FDA onayı aldı.
- Ebola virüsünün yüzeyindeki glikoproteine bağlanan tek bir monoklonal antikordur.
- Virüsün hücrelere tutunmasını ve hücre içine girişini engeller, böylece viral replikasyonu durdurur.
- IV infüzyonla uygulanır.
- PALM çalışmasında 28. gün hayatta kalma oranı **%66** olarak raporlandı, bu oran ZMapp (%49) ve remdesivir (%53) tedavilerinden daha yüksektir.

KKKA- Monoklonal antikorlar

- İyileşmiş bireylerden alınan B hücreleri kullanılarak, Gn/Gc glikoproteinlerinin reaktif olduğu monoklonal antikorlar
- KKKAV'nin Gc glikoprotein alt birimine karşı etkili (fare kaynaklı) 37 farklı monoklonal antikor
- Hem maruziyet öncesi hem sonrası fare modelleri

Protective neutralizing antibodies from human survivors of Crimean-Congo hemorrhagic fever

J. Maximilian Fels^{#1}, Daniel P. Maurer^{#2}, Andrew S. Herbert^{#3}, Ariel S. Wirchnianski^{1,4}, Olivia Vergnolle^{4,12}, Robert W. Cross^{5,6}, Dafna M. Abelson⁷, Crystal L. Moyer⁷, Akaash K. Mishra⁸, Jennifer T. Aguilar⁴, Ana I. Kuehne³, Noel T. Pauli², Russell R. Bakken³, Elisabeth K. Nyakatura^{4,12}, Jan Hellert^{9,13}, Gregory Quevedo⁴, Leslie Lobel^{10,14}, Stephen Balinandi¹¹, Julius J. Lutwama¹¹, Larry Zeitlin⁷, Thomas W. Geisbert^{5,6}, Felix A. Rey⁹, Simone Sidoli⁴, Jason S. McLellan⁸, Jonathan R. Lai⁴, Zachary A. Bornholdt^{7,*}, John M. Dye^{3,*}, Laura M. Walker^{2,*}, Kartik Chandran^{1,15,16,*}



KKKA- Monoklonal antikorlar

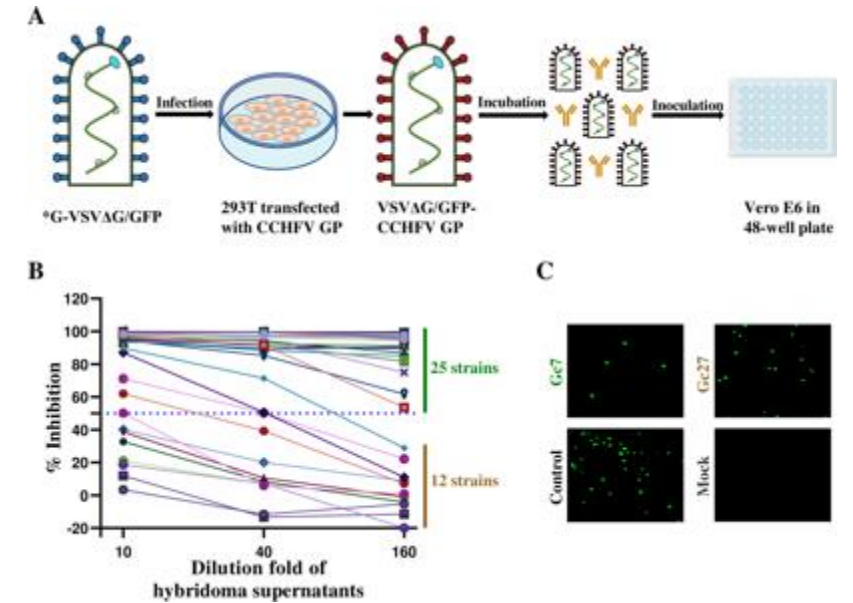
- Gc13, CCHFV ile enfekte olmuş farelerin hayatta kalma oranını %62,5 (5/8) ($P < 0,05$)
- Gc8 ve Gc35 ile tedavi edilen farelerde hayatta kalma oranlarında kontrol grubuna kıyasla hiçbir fark yok
- Birçok farklı nötralizan antikor, sinerjik etki
- Antikorların nötralizasyon gücü ile in vivo koruyuculuk arasında ilişki var, ama bu tek başına korumayı açıklamıyor

RESEARCH ARTICLE

Neutralizing monoclonal antibodies against the Gc fusion loop region of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

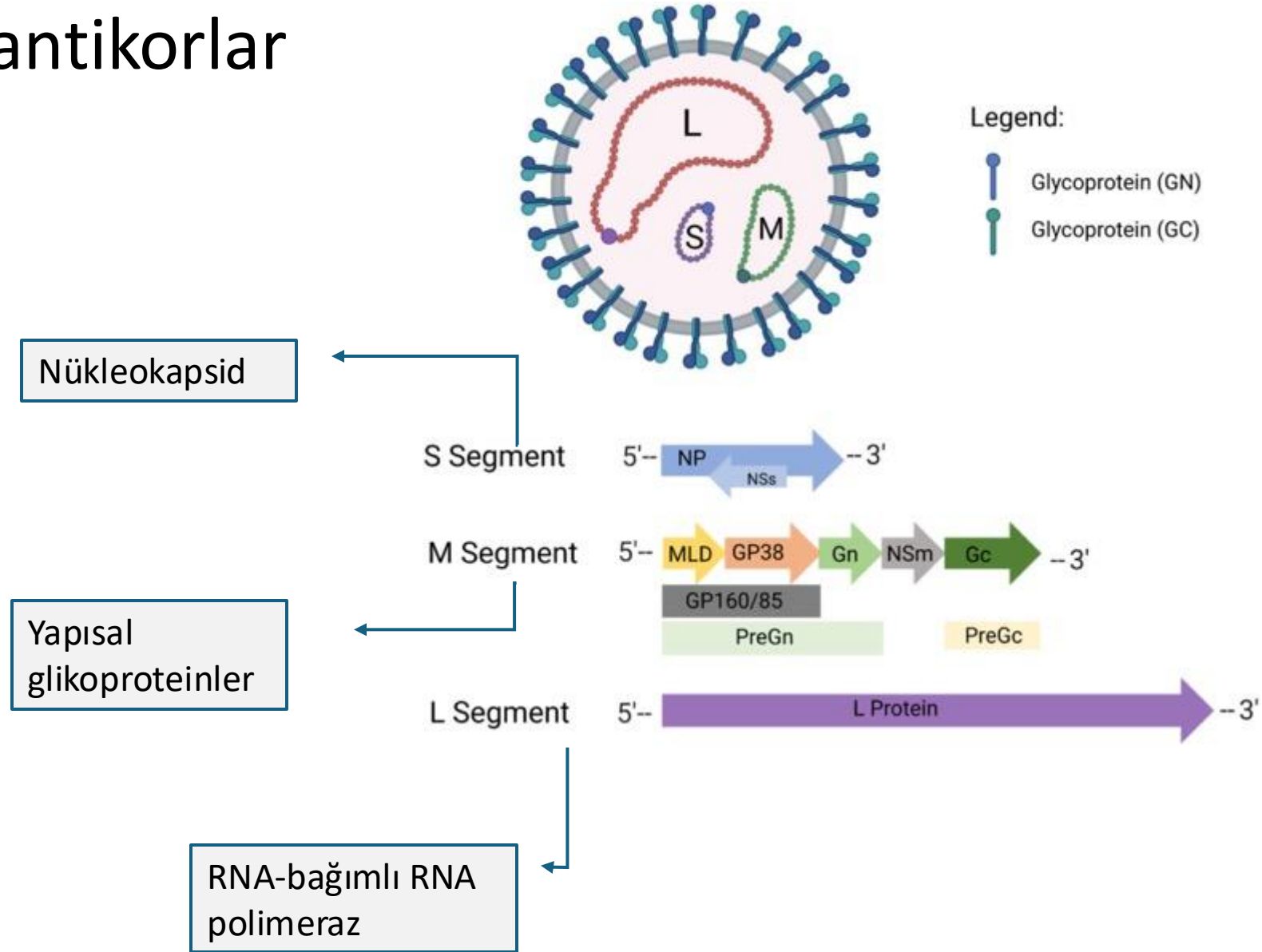
Liushuai Li^{1,2}, Tingting Chong^{1,2}, Lu Peng¹, Yajie Liu¹, Guibo Rao¹, Yan Fu¹, Yanni Shu¹, Jiamei Shen¹, Qinghong Xiao¹, Jia Liu¹, Jiang Li¹, Fei Deng¹, Bing Yan¹, Zhihong Hu¹, Sheng Cao^{1*}, Manli Wang^{1,3*}

1 State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology, Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China, 2 University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing, China, 3 Hubei Jiangxia Laboratory, Wuhan, China



KKKA- Monoklonal antikorlar

- Viral glikoprotein **GP38**
- GP38, aşı ve tedavi tasarımı için önemli bir hedef

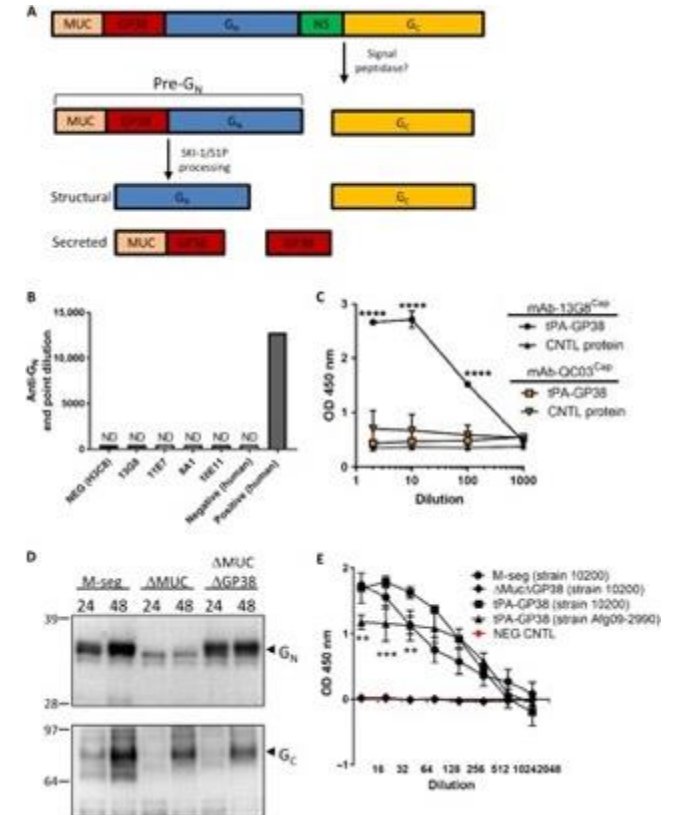


KKKA- Monoklonal antikorlar

GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection

Joseph W. Golden^{1*}, Charles J. Shoemaker², Michael E. Lindquist¹, Xiankun Zeng³, Sharon P. Daye³, Janice A. Williams³, Jun Liu³, Kayla M. Coffin³, Scott Olschner², Olivier Flusin^{2†}, Louis A. Altamura^{2‡}, Kathleen A. Kuehl³, Collin J. Fitzpatrick¹, Connie S. Schmaljohn⁴, Aura R. Garrison^{1*}

- Glikoprotein hedefli nötralize edici ve nötralize edici olmayan monoklonal antikorların yetişkin farelerde KKKA infeksiyonuna karşı koruması
- IFN tipi I reseptör eksikliği (IFNAR^{-/-}) olan yetişkin fareler
- Farklı monoklonal antikorlar (**nötralizan ve nötralizan olmayan**)
- Antikor tedavisi, virüs maruziyetinden önce ya da sonra



KKKA- Monoklonal antikorlar

- mAb-13G8
 - Nötralizan olmayan bir antikor
- Virüs **maruziyetinden önce** uygulandığında **%90'ın** üzerinde koruma, **maruziyetten sonra** uygulandığında da **%60** üzeri bir koruma
- **Nötralizan antikorların beklenen etkisi göstermemesi**
- mAb-13G8 tedavisi farelerde karaciğer ve dalak dokularında hastalığa ait hasarı azaltırken, virüs RNA miktarlarında da düşüş

Kompleman bağımlı sitotoksisite
Antikor bağımlı hücrel sitotoksisite
Antikor bağımlı hücrel fagositoz gibi
nötralizasyondan bağımsız mekanizmaların
KKKAV enfeksiyonu kazanıldığında hayatta kalma ve korunmada rol oynayabileceği ?

Ebola-Konvelasan plazma

Treatment of Ebola Hemorrhagic Fever with Blood Transfusions from Convalescent Patients

K. Mupapa, M. Massamba, K. Kibadi, K. Kuvula, A. Bwaka, M. Kipasa, R. Colebunders, and J. J. Muyembe-Tamfum on behalf of the International Scientific and Technical Committee

Kinshasa University, Ministry of Public Health, and Kikwit General Hospital, Kikwit, and National Institute for Biomedical Research, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo; Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

- 1995, Kikwit (Demokratik Kongo Cumhuriyeti)
- 8 hasta, 5 bağışçı (Alıcılar ve bağışçıları aynı kan grubu)
- 150 ila 450 mL (1,5 ila 5 g IgG)
- EBO antijeni ve EBO IgG ve IgM antikorları

Mortalite oranı (%12,5)
Genel mortalite oranı (%80)

Küçük örneklem
Değişken zamanlama

Table 1. Characteristics of 5 male survivors of Ebola infection who donated convalescent blood.

Donor	Age (years)	No. of days between onset of symptoms and blood donation	Ebola status of blood		
			Antigen	IgG	IgM
1	27	37	—	+	+
2	33	45	—	+	+
3	32	45	—	+	+
4	30	55	—	+	+
5	27	65	—	+	—

Table 2. Characteristics of 8 Ebola-infected female convalescent blood transfusion recipients.

Patient	Age (years)	No. of days between onset of symptoms and transfusion	Blood volume (cm ³)	Received blood from donor no.	Outcome
1	27	7	400	1	Survived
2	12	11	150	2	Survived
3	15	13	150	3	Survived
4	54	9	250	2	Survived
5	44	15	250	4	Survived
6	25	13	250	4	Survived
7	40	11	450	5	Survived
8	48	4	400	2	Died

KKKA-Konvelasan plazma

- 2024, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
- KKKAV ile enfekte fare modeli
- İnsan konvalesan plazma örneklerinin, KKKA'ne karşı koruyucu etkinliği
- KKKA enfeksiyonu gerilemiş 18 yaş ve üzeri 7 birey
 - 4 birey enfeksiyondan iki yıl sonra
 - 3 birey enfeksiyondan dört yıl sonra



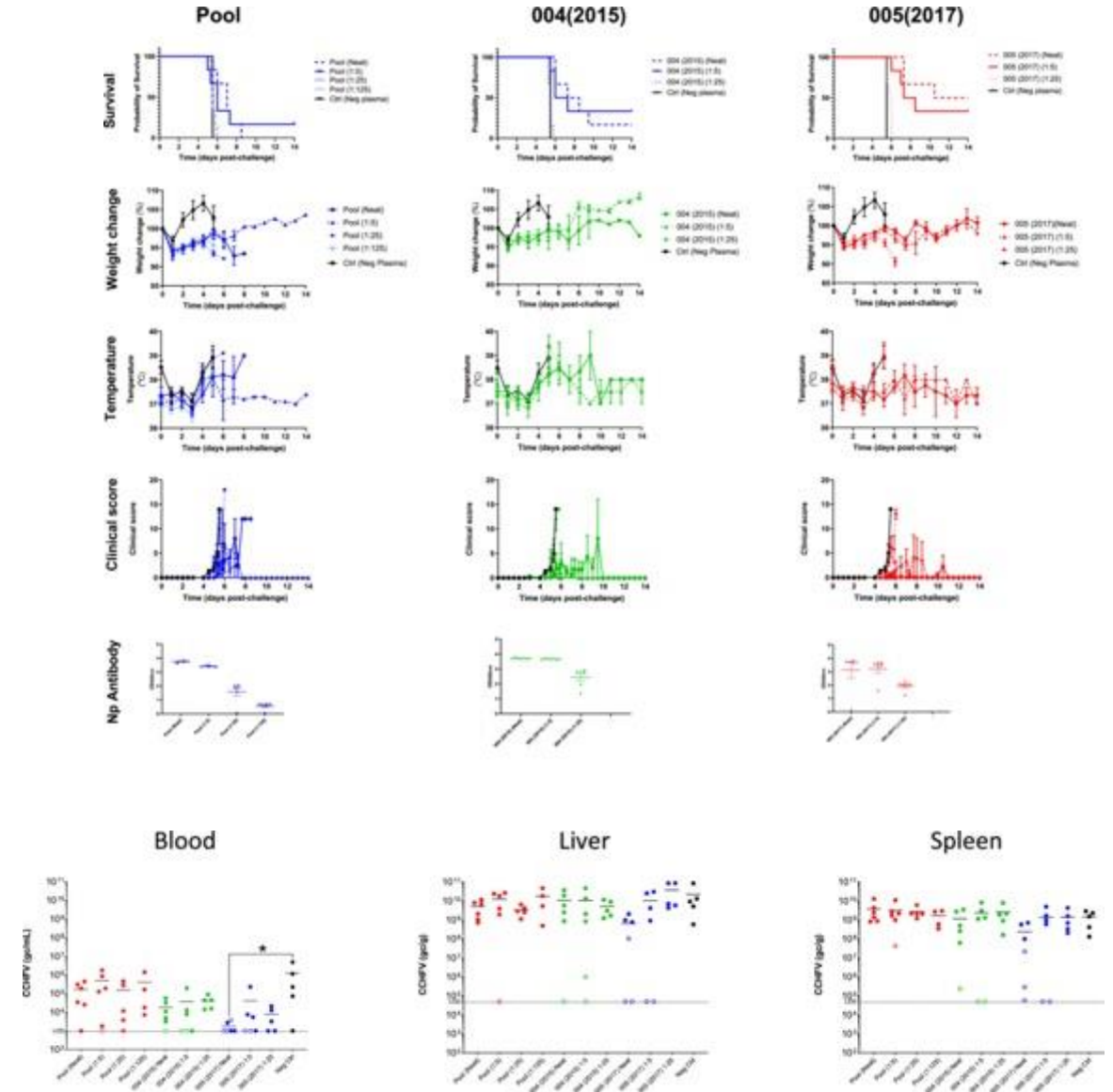
Convalescent human plasma candidate reference materials protect against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV) challenge in an A129 mouse model

Sarah Kempster^{a,*}, Mark Hassall^a, Victoria Graham^b, Emma Kennedy^b, Stephen Findlay-Wilson^b, Francisco J. Salguero^b, Binnur Bagci^c, Nazif Elaldi^c, Murtaza Oz^c, Tuba Tasseten^c, Frank W. Charlton^{d,e,g}, John N. Barr^{d,e}, Juan Fontana^{d,e}, Chinwe Duru^a, Ernest Ezeajughi^a, Paul Matejtschuk^a, Ulrike Arnold^f, Yemisi Adedeji^a, Ali Mirazimi^{h,i}, Roger Hewson^{b,j}, Stuart Dowall^b, Neil Almond^a

Plazma örnekleri- 450 mL

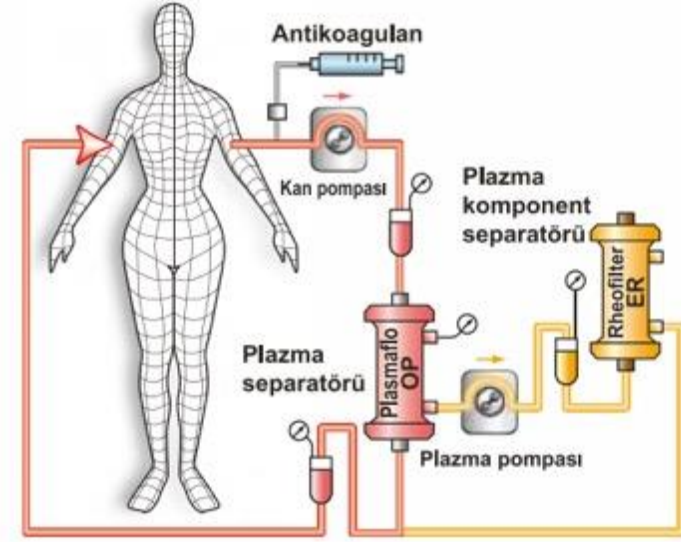
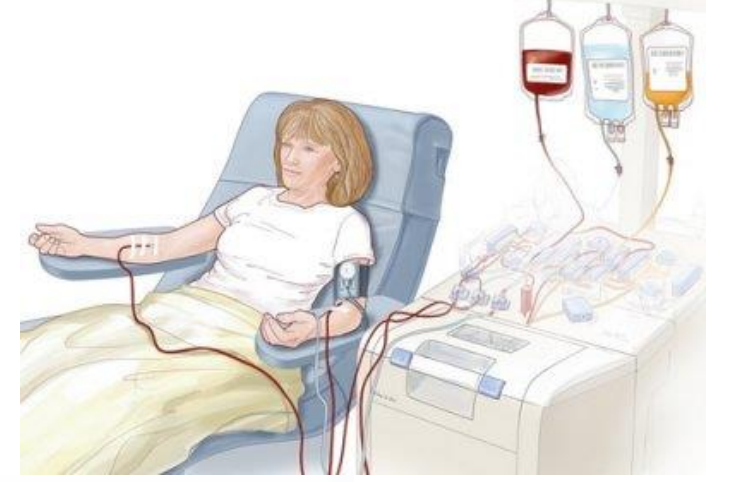
KKKA-Konvelasan plazma

- KKKAV ile infekte edilmiş fareler
- Konvalesan plazma uygulaması
- Sağkalım oranları izlenmiş
- Konvalesan plazma uygulananlarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede **daha yüksek sağkalım** oranları



Plazmaferez

- Terapötik plazma deęiřimi
- Otoantikorlar, immÜN kompleksler, sitokinler ve endotoksinler gibi zararlı maddelerin vücuttan temizlenmesi



KKKA-Plazmaferez

44 yaş, E

8 seans plazmaferez

YBÜ yatışı - sepsis

16 günlük yatışı → iyileşme

71/K

Ribavirin+ 3 seans plazmaferez

Yatışın 21. gününde → iyileşme

3 olgu plazmaferez

1 olgu iyileşme (35/K)

2 olgu mortal (54/K, 69/E)



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

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



Case Report

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

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

^aAnkara University, Faculty of Medicine Anesthesiology and ICM Department, Turkey

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

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

A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever successfully treated with therapeutic plasma exchange and ribavirin

Fatih Kurnaz, MD, Gokhan Metan, MD, [et al.], and Mehmet Doğanay, MD [View all authors and affiliations](#)

Volume 41, Issue 3 | <https://doi.org/10.1258/td.2011.100470>

Contents

Get access

Cite

Share options

Information, rights and permissions

Metrics and citations

Türk J Intensive Care 2023;21:234-8
DOI: 10.4274/tybd.galenos.2023.28863



● Dilşat Tepe,
● Gürdal Yılmaz,
● Ahmet Oğuzhan Küçük,
● Mehtap Pehlivanlar Küçük

CASE REPORT / OLGU SUNUMU

Alternative Treatment Method for Crimean Congo Hemorrhagic Fever: Coupled Plasma Filtration and Adsorption

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi için Alternatif Tedavi Yöntemi: Birleştirilmiş Plazma Filtrasyonu ve Adsorpsiyon

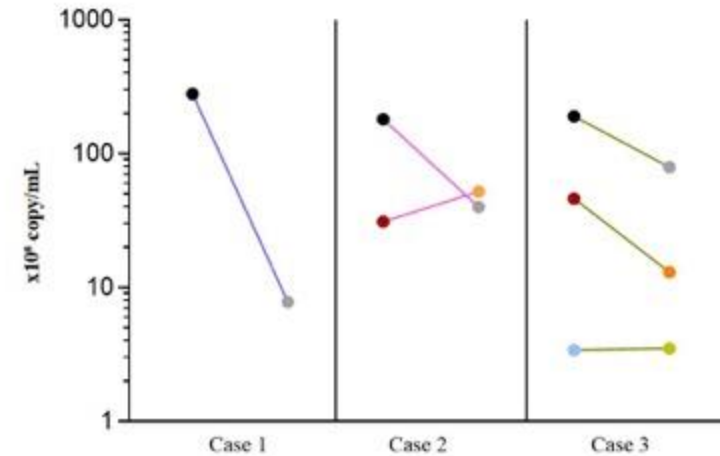
Meço BC, et al. Apher Sci. 2013;48(3):331-4

Kurnaz F, et al. Trop Doct. 2011;41(3):181-2

Tepe D, et al. Turkish Journal of Intensive Care. 2023;21(3):234-238

KKKA-Plazmaferaz

- Cumhuriyet Üniversitesi Deneyimi
- 3 olgu
 - 1 olgu- iyilşeme (18/E)
 - 2 olgu- mortal (67/K, 27/E)
- Viral yük düşüşü yok
- Kateter ilişkili komplikasyonlar sorun



KKKA-Plazmaferaz

Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Zehra Beştepe Dursun¹ | Serdal Korkmaz² | Zeynep Türe³ |
Leylagül Kaynar⁴ | Adem Dursun⁵ | İlhami Çelik¹

- 2010-2019
- 64 KKKA olgusu



Plazmaferaz (n=33)



26 orta, 7 ağır



Standart tedavi (n=31)



27 orta, 4 ağır



- Plazmaferaz uygulanan ağır vakalarda **mortalite oranı**, standart tedavi alan gruba kıyasla daha düşük, istatistiksel **fark yok**
- Plazmaferaz uygulanan grupta **hastanede yatış süresinin daha uzun**
 - Kateter ilişkili komplikasyonlar

TABLE 5 Mortality rates

Severity	TPE group (n = 33)		ST group (n = 31)		P
	Survival	Death	Survival	Death	
Moderate	25	1	25	2	.5
Severe	5	2	1	3	.1
Total	30	3	26	5	.3

Abbreviations: ST, supportive treatment; TPE, therapeutic plasma exchange.

Sonuç ve gelecek perspektifi

- Viral hasardan çok disregüle immün yanıtın neden olduğu enfeksiyonlar
- Antikor yanıtları azalan viremi ve daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkili
- Ancak antikorların enfeksiyonu kontrol etmedeki rolü henüz net değil
- Sağ kalan vakalarda humoral ve hücresel bağışıklığın geliştiği bildirilmekte
- Monoklonal antikorlar Ebola ile mücadelede devrim
- Steroidler ve IL inhibitörleri özellikle ağır KKKA olgularında faydalı olabilir
- KKKA enfeksiyonunda konvelesan plazma ve plazmaferez için yeterli çalışma yok
- Gelecek, immün yanıtı modüle eden kişiselleştirilmiş tedavilerde yatmakta



SIVAS KONGRESİ

ERKEK LİSESİ

4 EYLÜL 1919

CUMHURİYETİN TEMELİNİ BURADA ATTIK

TEŞEKKÜR EDERİM...

KAYNAKLAR

- Shah T, Li Q, Wang B, Baloch Z, Xia X. Geographical distribution and pathogenesis of ticks and tick-borne viral diseases. Front Microbiol. 2023;14:1185829.
- Sajid M, Hamid M, Ayyub U, Azam M. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Advanced Insights into Virology, Pathogenesis, Pathology, Diagnosis, and Treatment. Hosts Viruses. 2024;11: 78-85
- Flórez-Álvarez L, de Souza EE, Botosso VF, de Oliveira DBL, Ho PL, Taborda CP, Palmisano G, Capurro ML, Pinho JRR, Ferreira HL, Minoprio P, Arruda E, de Souza Ferreira LC, Wrenger C, Durigon EL. Hemorrhagic fever viruses: Pathogenesis, therapeutics, and emerging and re-emerging potential. Front Microbiol. 2022;13:1040093.
- Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. Curr Opin Immunol. 2005;17(4):399-403.
- Geisbert TW, Hensley LE, Gibb TR, Steele KE, Jaax NK, Jahrling PB. Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. Lab Invest. 2000;80(2):171-86
- Basler CF. Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever. Semin Immunopathol. 2017;39(5):551-561.

KAYNAKLAR

- Hasbek M, Kıymaz YÇ, Büyüktuna SA, Yavuz H. Prognostic Value of Ratios of Inflammatory Markers in the Prognosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Trop Med Infect Dis. 2025 Apr 8;10(4):99. Ergönül Ö, et al. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clinical microbiology and infection*, 2006, 12.6: 551-554.
- Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Infect Dis. 2006;193(7):941-4.
- Rodriguez SE, Hawman DW, Sorvillo TE, O'Neal TJ, Bird BH, Rodriguez LL, Bergeron É, Nichol ST, Montgomery JM, Spiropoulou CF, Spengler JR. Immunobiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2022;199:105244.
- Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006 ;6(4):203-14.
- Ergunay K, Kocak Tufan Z, Bulut C, Kinikli S, Demiroz AP, Ozkul A. Antibody responses and viral load in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: a comprehensive analysis during the early stages of the infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(1):31-6.

KAYNAKLAR

- Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, Georges-Courbot MC, Papa A, Günther S, Drosten C. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1097-100.
- Kaya S, Elaldi N, Kubar A, Gursoy N, Yilmaz M, Karakus G et al. Sequential determination of serum viral titers, virus-specific IgG antibodies, and TNF- α , IL-6, IL-10, and IFN- γ levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *BMC Infect Dis.* 2014;14:416.
- Frank MG, Weaver G, Raabe V; State of the Clinical Science Working Group of the National Emerging Pathogens Training and Education Center's Special Pathogens Research Network. Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Virology, Pathogenesis, and Pathology. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(5):847-853.
- Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989;11:801-6
- Golden JW, Shoemaker CJ, Lindquist ME, Zeng X, Daye SP, Williams JA, Liu J, Coffin KM, Olschner S, Flusin O, Altamura LA, Kuehl KA, Fitzpatrick CJ, Schmaljohn CS, Garrison AR. GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Sci Adv.* 2019 Jul;5(7):eaaw9535.

KAYNAKLAR

- Fels JM, Maurer DP, Herbert AS, Wirchnianski AS, Vergnolle O, Cross RW, Abelson DM, Moyer CL, Mishra AK, Aguilan JT, Kuehne AI, Pauli NT, Bakken RR, Nyakatura EK, Hellert J, Quevedo G, Lobel L, Balinandi S, Lutwama JJ, Zeitlin L, Geisbert TW, Rey FA, Sidoli S, McLellan JS, Lai JR, Bornholdt ZA, Dye JM, Walker LM, Chandran K. Protective neutralizing antibodies from human survivors of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Cell*. 2021;184(13):3486-3501.e21.
- Büyüktuna SA, Kıymaz YÇ, Öksüz C, Öz M, Baysal C, Elaldı N. The first reported Crimean-Congo hemorrhagic fever reinfection in the literature: 11 years apart. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2025;114(1):117075.
- Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1086-93.
- Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, Drosten C, Avsic-Zupanc T. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis*. 2007 Nov;13(11):1769-72.
- Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, Ongürü P, Kubar A. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):e96-100.

KAYNAKLAR

- Gui XE, Ho M, Cohen MS, Wang QL, Huang HP, Xie QX. Hemorrhagic fever with renal syndrome: treatment with recombinant alpha interferon. J Infect Dis. 1987;155(5):1047-51.
- Gholizadeh O, et al. Recent advances in treatment Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A concise overview. Microb Pathog. 2022;169:105657.
- Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. Clin Infect Dis. 2013;57(9):1270-4.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950590925000277>
- Kouhpayeh H. A systematic review of treatment strategies including future novel therapies in crimean-congo hemorrhagic fever. International Journal of Infection. 2021;8 (2)
- Salehi H, Salehi M, Adibi N, Salehi M. Comparative study between Ribavirin and Ribavirin plus Intravenous Immunoglobulin against Crimean Congo hemorrhagic fever. J Res Med Sci. 2013;18(6):497-500.
- Ng CT, Mendoza JL, Garcia KC, Oldstone MB. Alpha and Beta Type 1 Interferon Signaling: Passage for Diverse Biologic Outcomes. Cell. 2016;164(3):349-52.

KAYNAKLAR

- Papa A, Mirazimi A, Köksal I, Estrada-Pena A, Feldmann H. Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Clin Virol. 2015 Mar;64:137-43.
- Mupapa K, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. J Infect Dis. 1999;179(S1):18-23.
- PREVAIL II Writing Group; Multi-National PREVAIL II Study Team; Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. N Engl J Med. 2016;375(15):1448-1456.
- Mulangu S, et al, PALM Consortium Study Team. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med. 2019;381(24):2293-2303.
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010;25(3):83-177.