

KIRIM-KONGO HEMORAJİK ATEŞİ

Mehmet BAKIR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

ÖZET

Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Asya, Avrupa ve Afrika'da görülen, kene ile bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. Etken Bunyaviridae ailesine ait Nairovirus cinsinden bir virustur. Virus insanlar ve evcil hayvanları da içine alan memeliler ve keneler arasında yaşamını sürdürmektedir. İnsan enfeksiyonu ateş, kanama, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hastalıktan ölüm oranı % 8-80 arasındadır. Bu hastaların tedavisinde ribavirin önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Kırım-Kongo hemorajik ateşi, Nairovirus

SUMMARY

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Crimean-Congo hemorrhagic fever (C-CHF) is a viral tick-borne zoonosis which occurs in Europe, Asia and Africa. The virus is a member of the genus Nairovirus, family Bunyaviridae, and circulates between ixodid ticks and mammals, including man and domesticated animals. Human infection is characterized by hemorrhagic signs, fever, thrombocytopenia and the disorder of liver function test. The mortality rate from CCHF is approximately 8-80 %. Ribavirin is recommended for the treatment of these patients.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Nairovirus

Viral hemorajik ateş değişik viruslar tarafından neden olunan kanama ve ateş ile karakterize bir sendromdur. Bu viruslar tarafından neden olunan enfeksiyonlar sırasında hastalarda ishal, kas ağrıları, öksürük, baş ağrısı, pnömoni, ensefalopati ve hepatit gibi oldukça değişik belirtiler görülebilmektedir⁽⁵⁾.

Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi (KKHA), *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* tarafından neden olunan, ateş, ekimoz, kanama, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi bulgular ile seyreden akut zoonotik bir enfeksiyondur⁽⁴²⁾. Yoğun bakım tekniklerinde görülen gelişmelere rağmen, bu enfeksiyonlarda ölüm oranları hâlâ yüksektir.

Etken

Hemorajik ateş oluşturan viruslar, *Filoviridae* (Marburg virus ve Ebola virus), *Arenaviridae* (Lassa virus ve Junin, Machupo, Sabia ve Guanarito virus), *Bunyaviridae* (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus [CCHFV], Rift Valley fever virus [RVFV] ve *Hantavirus*) ve *Flaviviridae* (yellow fever virus ve dengue virus) gibi RNA içeren viruslardır⁽²⁴⁾.

Bunyaviridae ailesi serolojik ve biyokimyasal olarak birbirinden farklı beş cins içerir. Bunlar *Bunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* ve *Tospovirus*'lardır. *Nairovirus* ise yedi alt grubu içerir. Bunlar CCHF virusu, Dera Ghazi Khan virusu, Hughes virus grubu, Nairobi Sheep Disease virus grubu, Qalyup virus grubu, Sakhalin virus grubu ve Thaifora virus grubunu içerir^(13,19).

Bunyaviridae ailesi viruslar RNA içerir, lipit ve deterjanlar ile inaktif olabilmektedir. Nisbeten dayanıksızdır, konakçı dışında yaşayamaz. Ultraviyole ile hızla ölür. 56°C'de 30 dakikada inaktif olur. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilir. % 1 hipoklorit ve % 2 glutaraldehide duyarlıdır. Hücre kültürlerinde üretilebilir ve ribavirine duyarlıdır.

Nairovirus'ların moleküler analiz sonucu negatif iplikli üç RNA segmenti içerdiği gösterilmiştir. Large (L) segmenti 4.1-4.9 x 10⁶, medium (M) segmenti 1.5-1.9 x 10⁶, small segmenti ise 0.6-0.7 x 10⁶ moleküler ağırlık içermektedir. L segmenti viral polimerazi, M segmenti yapısal proteinleri (G1 ve G2), S segmenti ise viral nükleokapsidi kodlamaktadır^(13,32).

Epidemiyoloji

CCHF virusu tarafından neden olunan hemorajik ateş hastalığı ilk kez 1944 ve 1945 yılı yaz aylarında Batı Kırım steplerinde, çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden Sovyet askerleri arasında görülmüştür^(12,23,35). Hastalığa Kırım Hemorajik Ateşi adı verilmiştir. Daha sonra, virus akut dönemde hastalığı geçiren hastaların kan örneklerinden ve *Hyalomma marginatum marginatum* yetişkin keneleri ve larval formlardan izole edilmiştir⁽³⁵⁾. Kongo virusu ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Bundan 11 yıl sonra 1967 yılında virus, yenidoğan farelere injekte edilerek soyutlanmıştır. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında izole edilen virus ile sonradan izole edilen virusların aynı virus olduklarını bildirmişlerdir⁽³⁶⁾. 1969 yılında ise Kongo virusu ve Kırım Hemorajik Ateş viruslarının biyolojik olarak

benzer virus olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Daha sonraları, CCHFV'nun Bulgaristan, Makedonya'da, Pakistan, Irak, Afganistan, İran, Kosova, Kazakistan, Sahraaltı Afrika ülkeleri, eski Sovyetler Birliği, Yugoslavya, Yunanistan, Arap Yarımadası, Dubai, Kuveyt, Çin ve Moritanya'da epidemiler yaptığı bildirilmiştir^(1,2,4,6,9,14,26,28,30,31,37,41,43,44).

CCHFV, insanlara başlıca vektör olan *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşıp zoonotik infeksiyon oluşturmaktadır^(25,29). CCHFV, *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma marginatum rufipes*, *Hyalomma impeltatum*, *Hyalomma impressum*, *Amblyomma variegatum* ve *Boophilus decoloratus* türlerini de içine alan 30 civarında keneden izole edilmiştir. Virus, sığır, koyun, keçi, yabani tavşan ve tilki gibi hayvanlardan da izole edilmiştir^(42,47). CCHFV, kenelere deneysel şartlarda intraanal yoldan inoküle edildikten 36 saat sonra çoğalmaya başlar, 3-5 gün sonunda maksimum virus seviyesine ulaşır, sonra azalarak kenelerde aylarca bulunabilir. Vektör kenelerin larva ve nimf fazının, Güney Doğu Avrupa ve Güney Afrika arasında göç eden göçmen kuşlarda bulunabildiği gösterilmiştir. Bu kuşların virusun iki kıta arasında taşınmasına yol açabildiği düşünülmektedir. Virus, sığır ve koyun gibi *Hyalomma* keneleri için konak olan hayvanlarda belirtisiz infeksiyon ve bir hafta kadar süren geçici viremi oluşturmaya rağmen insanlarda hastalığa neden olmaktadır⁽⁴⁷⁾. İnfekte keneler arasında trans-stadial ve trans-ovaryal geçiş olduğu bilinmektedir. Kenelerin nimf ve larval formları için küçük memeli hayvanlar ve kuşlar, erişkin formları için ise büyük memeli hayvanlar konaktır. Küçük memeli hayvanlarda da viremi ve hafif infeksiyon oluşup keneler için kaynak oluşturabilmektedir. İnsanlar virusu ya infekte kenelerin ısırması ile ya da viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokulara temas ile almaktadır⁽²⁵⁾. Yabani kuşlarda CCHFV antikorlarına rastlanılmasına rağmen daha önceleri kuş ve kümes hayvanlarının CCHFV'ye dirençli olduğu kabul ediliyordu. Daha sonra 1987 yılında devekuşlarındaki CCHF prevalansının diğer yabani kuşlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁾. Nitekim Kasım 1996'da Güney Afrika'da bir devekuşu çiftliğindeki mezbahada çalışan 17 olguya CCHF tanısı konmuştur. Devekuşlarının diğer kuşlar gibi CCHF'ye dirençli olduğu bilinmesine rağmen yoğun kene ısırıklarına maruz kalması ile infekte oldukları düşünülmektedir. Bir bölgede virus bulaşmasını başlıca vektör kenelerin yoğunluğu ve vektörleri infekte edecek olan konağın bolluğu gibi faktörler de etkilemektedir⁽²³⁾.

Doğu Avrupa ve Asya'daki CCHF epidemilerinin genellikle insanlar tarafından oluşturan çevresel şartlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Kırım'daki ilk epideminin, İkinci Dünya Savaşı yıllarında kene ile infekte olmuş bölgelerin tarıma açılması nedeniyle olduğu sanılmaktadır. Daha sonra eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da olan epidemiler ise, ziraatçılık ve hayvancılıktaki değişimlere bağlıdır⁽⁹⁾. Tokat-Sivas yöresinde karşılaştığımız salgında bölge halkı tarafından son yıllarda kene yoğunluğunun arttığı ifade edilmiştir.

Hastalık mevsimsel özellik göstermektedir. Genel olarak Haziran ve Eylül arası görülmesine rağmen, değişik mevsimlerde görülebilir^(29,43). Bölgemizdeki salgında olgular Nisan-Ağustos ayları arasında gelmiştir.

Hastalık için çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri gibi tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile teması olan ve akut hastalarla temas olasılığı bulunan endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar yüksek risk altındadır^(20,25,35).

CCHFV, hastalara ait kan ve/veya kanlı sekresyonlarla direkt temas ve hava yolu ile bulaşabildiği de açıktır. Literatürde infekte hastalar ile temastan sonra gelişen nozokomiyal CCHF epidemileri de bulunmaktadır. Bu epidemilerde mortalite oranları kene ısırığından sonra gelişmiş CCHF olgularına göre yüksektir. Esasında nozokomiyal bulaşın olduğu, hastalığın tanımlandığı 1944 yılında da bilinmesine rağmen sonraki epidemiler nozokomiyal bulaşı doğrulanmıştır. Bulgaristan'da 1960'lı yıllardaki bir epidemide 14 sağlık çalışanından % 40'ının CCHF nedeniyle öldüğü bildirilmektedir^(3,29,46). Suudi Arabistan⁽³⁶⁾, Irak⁽⁴⁵⁾, Dubai⁽³⁷⁾, Güney Afrika Cumhuriyeti⁽⁴⁰⁾ ve İran⁽²⁷⁾ gibi ülkelerden nozokomiyal infeksiyonlar bildirilmiştir.

Hastanedeki CCHF epidemisinin bariyer yöntemleri uygulanmasıyla kontrol altına alındığı bildiriliyor⁽⁴⁰⁾.

CCHF, vertebralılar arasında sadece insanlarda şiddetli ve fatal infeksiyon oluşturmaktadır. İnsanlarda belirtili infeksiyonun belirtisiz infeksiyona oranı bilinmemekte ise de yaklaşık 1/5 olarak tahmin edilmektedir. Geçmişte CCHF olgularının bildirildiği bölgelerde yaşayan insan ve hayvanlarda CCHFV'ye özgül antikorların ve kenelerde CCHFV'nin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır⁽²²⁾.

Buna karşın Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin potansiyel biyoterörizm listesinde CCHFV, RVFV ile birlikte B kategorisinde yer almaktadır. Bütün *Bunyaviridae* ailesi askeri operasyonlarda potansiyel etkili ajanlardır⁽²⁹⁾.

Patogenez ve patoloji

Hastalığın inkübasyon süresi virusun alınma şekline bağlıdır. Kuluçka süresi kene ısırmasından sonra 2-12 gün arasında değişmekle birlikte genellikle 1-3 gündür⁽³⁵⁾. İnfekte kan ve diğer doku ya da atıklar ile temastan sonra genel olarak bu süre 5-6 gündür ve 13 güne kadar uzayabilmektedir^(37,38,46).

CCHFV ve içinde bulunduğu hemorajik ateş sendromuna neden olan viruslar, çok kez patogenezini belirlelenmemiş bir şok sendromuna neden olurlar. Bütün VHF virus infeksiyonlarında direkt ya da dolaylı olarak vasküler endotelyum hedeftir. VHF'a neden olan viruslar esas olarak mononükleer hücreleri aktive eder ve çeşitli kemokin ve sitokinler salgılar. Bu kemokinler dolaylı olarak endotelyumu hedef alır. Ayrıca endotelyumun direkt infeksiyonu sonucu da harabiyet meydana gelir⁽³³⁾.

CCHF ile çok az olgu çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalarda viral hemorajik ateşe benzediği ifade edilmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile mononükleer hücreler, endotel hücreleri ve hepatositlerin hedef hücreler olduğu görülmektedir. CCHF'da meydana gelen karaciğer hasarının direkt viral sitopatik etkiye bağlı olduğu görülmektedir⁽⁸⁾.

Klinik

İnsanlarda hastalık ateş, üşüme-titreme, yaygın kas ağrıları,

bulantı-kusma, ishal, yüzde kızamıklık, hepatomegali ve peteşilerle kendini gösterir.

Ateş, kırıklık, miyalji, iştahsızlık, baş ağrısı, aşırı duyarlılık, sırt ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı, epigastrik ağrı, lomber bölgede ağrı, fotofobi gibi semptomlar ile ani olarak başlamaktadır. Bazen bu bulgulara kusma, karın ağrısı ve ishal ilave olabilmektedir. İlk günlerde konjonktivalarda kızamıklık ve gövdede peteşiler bulunabilir. Lenfadenopati tespit edilebilir. Gövde ve ekstremitelerde ekimoz görülebilir. Epistaksis, hematemez, melena, hematüri, vajinal kanama gibi değişik kanama bulguları bulunabilir. Hepatit genel olarak bulunmaktadır ve karaciğer büyümüş ve hassas olabilir. Epigastrik ve splenik bölgede hassasiyet bulunabilir. Şiddetli olgularda hepatorenal sendrom ve pulmoner yetmezlik görülebilir⁽²¹⁾.

İyileşen hastalarda iyileşmeler genellikle 9-10. günlerde başlar ateş 9-20 günler arasında düşer ve kanama durur; fakat iyileşme 4 hafta ve daha uzun bir süre alabilir.

Genelde ölümler hastalığın 6 ile 14. günleri arasında olmaktadır. Hastalar sıklıkla masif kanama ve kardiyak arrestten kaybedilir. Genel olarak CCHF'da mortalite % 8-80 arasındadır^(4,17,29,30,34,38,39,42,47).

Tanı

Tanı virusun üretilmesi, virusa karşı oluşan antikorların ELISA veya IFA gibi yöntemlerle araştırılması ve PCR gibi moleküler teknik kullanılması ile konur. En sık kullanılan yöntem ELISA ile antikor aranmasıdır. Immünglobülin G ve M türü antikorlar hastalığın başlangıcından sonra 6. günden itibaren belirlenebilir. IgM türü antikorlar 4 aya kadar belirlenebilirken, IgG türü antikorlar 5 yıla kadar devam eder^(7,15).

Tedavi

Tedavi destek tedavisi ve ribavirin tedavisi olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Destek tedavisi kan ve kan ürünlerinin verilmesi ve diğer uygulamaları içerir.

Ribavirinin in-vitro etkinliği gösterilmiştir. Ancak, klinik etkinliği kesin olarak gösterilememiştir. Dünya Sağlık Örgütü aşağıdaki tedaviyi önermektedir. Damar içi ribavirin uygulaması 17 mg/kg (en fazla 1 g) yükleme dozunu takiben dört gün süre ile her altı saatte bir 17 mg/kg (en fazla 1 g) dört gün, daha sonra sekiz saat arayla 8 mg/kg (en fazla beş gün) altı gün süre ile verilebilir. Ağız yoluyla ribavirin uygulaması 2 g yükleme dozunu takiben her altı saatte bir 1 g dört gün, daha sonra her altı saatte bir 500 mg altı gün süreyle verilebilir. Ribavirin gebelerde uygulandığı zaman teratojenik etkiye sahiptir. Bu nedenle gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak, hayatı tehdit eden durumlarda erişkin dozlarda verilebilir. Çocuklarda damar içi ribavirin uygulaması erişkinlere benzer bir şekilde vücut ağırlığına göre verilirken, oral ribavirin 30 mg/kg yükleme dozunu takiben dört gün her altı saatte bir 15 mg/kg, takiben de altı gün süreyle her altı saatte bir 7 mg/kg olarak önerilmektedir^(18,43). Dünya Sağlık Örgütü temas durumunda temas sonrası profilaksi önermemektedir. Ancak, yedi gün süreyle her altı saatte bir 500 mg ribavirin verilebileceğini ifade eden yayınlar da bulunmaktadır⁽⁴³⁾.

Korunma ve kontrol

Hastalığın bulaşmasında keneler önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle kene mücadelesi önemlidir fakat oldukça da zordur. Keneler yumurta dönemleri dışında yaşamlarını kan emerek devam ettirirler. Genel olarak da konakçı spesifitesi göstermezler. Konaklar kenelerden uzak tutulabilir ise bulaş önlenir. Bu nedenle de mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan kaçınmak gerekir^(11,43).

Kenelerin bulunduğu alanlara gidildiği zaman vücut belli aralıklarla kene için taranmalıdır. Vücuda yapışmış keneler uygun bir şekilde (kene ezilmeden ve ağız kısmı koparılmadan) alınmalıdır. Eter, kloroform ve alkol ya da gaz sürülerek kendiliğinden deriyi terk etmeleri sağlanır^(11,43).

Çeşitli nedenlerle kenelerin bulundukları alanlara gidenler (piknik, av ya da görevleri gereği) döndükleri zaman kene yönünden taranmalıdır. Kenelerin yoğun olabileceği çalı, çırpı ve gür ot bulunan alanlardan uzak durulmalı, bu gibi alanlara çıplak ayak ya da kısa giysiler ile gidilmemelidir. Bu alanlara av ya da görev gereği gidenlerin lastik çizme giymesi ya da pantolonlarının paçalarını çorap içine almasını koruyucu olabilir. Hayvancılıkla uğraşanlar havanlarını belli aralıklarla kenelere karşı uygun akarisitler ile ilaçlamalı ve hayvan barınakları kenelerin yaşayamayacağı bir şekilde yapılmalı, çatlaklar tamir edilmeli ve badana yapılmalıdır. Kene bulunan barınaklar da uygun akarisitler ile usulüne uygun olarak ilaçlanmalıdır. İnsan ve hayvanları kene saldırılarından korumak için böcek kovucular kullanılabilir^(11,43).

KAYNAKLAR

1. Ahmad K: Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Pakistan, Lancet 2000;356(9237):1254.
2. Al-Makib W, Lloyd G, El-Mekki A, Platt G, Beeson A, Southee T: Preliminary report on arbovirus- antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo/Crimean virus infection, Trans Soc Trop Med Hyg 1984;78:474-6.
3. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi M, Khan AJ, Mirza S, McCormick J, Fischer-Hoch S: Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assesment, Trop Med Int Health 1998;3(2):878-82.
4. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, Tantawi H, Al-Moslih M, Al-Janabi N, Mahmud MI, Al-Bana A, Habib H, Al-Munthri H, Al-Janabi S, Al-Jawahry K, Yonan M, Hassan F, Simpson DI: Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq, Bull World Health Org 1981;59(1):85-90.
5. Boardman A: Viral haemorrhagic fever. Primary care update, Obstet Gynecol 2003;10:81-6.
6. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J: Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976, Am J Trop Med Hyg 1980;29:941-7.
7. Burt FJ, Leman PA, Smith JF, Swanepoel R: The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean Congo haemorrhagic fever, J Virol Methods 1998;70:129-37.

8. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW et al: Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis, *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(8):839-46.
9. Capua I: Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathology* 1998; 27(2):117-20(A27).
10. Casals J: Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus, *Proc Soc Exp Biol Med* 1969;131:233-6.
11. Centre for Infectious Disease Prevention & Control and the National Microbiology Laboratory of the Population and Public Health Branch, Canada: Crimean-Congo haemorrhagic fever in Mauritania, http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/tmp-pmv/2003/crimen-crimee_e.html
12. Chumakov MP, Butenko AM, Chalunova NV et al: New data on the virus causing Crimean haemorrhagic fever, *Vop Virusolo* 1968;13:377.
13. Clerx JP, Casals J, Bishop DH: Structural characteristics of nairoviruses (genus Nairovirus, Bunyaviridae), *J Gen Virol* 1981;55:165-78.
14. Country Report Pakistan: Vector-borne diseases in Pakistan. Inter-Country workshop on developing a regional strategy for integrated vector management for malaria and other vector-borne diseases, Khortoum, Sudan, January 21-23,2003.
15. Drosten C, Kümmerer BM, Schmitz H, Günther S: Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers, *Antiviral Research* 2003;57:61-87.
16. El-Azazy OM, Scrimgeour EM: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(3):275-8.
17. Emond RT: Viral haemorrhagic fevers, *J Infect* 1986;13(2):103-6.
18. Fischer-Hoch SP, Khan JA, Rehman S Mirza S et al: Crimean-Congo haemorrhagic fever treated with oral ribavirin, *Lancet* 1995;346:472-6.
19. Flick R, Elgh F, Hobom G, Pettersson RF: Mutational analysis of the Uukuniemi virus (Bunyaviridae Family) promoter reveals two elements of functional importance, *Virol* 2002;76:10849-60.
20. Gear JH: Clinical aspects of African viral hemorrhagic fevers, *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 4):S777-82.
21. Gear JHS: What is Crimean Congo haemorrhagic fever? *SAMJ* 1982; 62:57-80.
22. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Resnikova OY: An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever, *Amer J Trop Med Hyg* 1980;92:260-4.
23. Hoogstraal H: The epidemiology of tick-borne Crimean/Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa, *J Med Entomol* 1979;15:307-417.
24. Le Guenno B: Emerging viruses, *Sci Am* 1995;273:56-64.
25. LeDue JW: Epidemiology of hemorrhagic fever viruses, *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 11):S730-5.
26. Mardani M: Nosocomial Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran (1999-2000), *Clin Microbiol Infect* 2002;7(Suppl 1):2201-13.
27. Mehrabi-Tavana A, Chinikar S, Mazaheri V: The seroepidemiological aspects of Crimean-Congo haemorrhagic fever in three health workers: a report from Iran, *Archives of Iranian Medicine* 2002;5(4):255-8.
28. Nichol S: Bunyaviruses, "Knipe D et al (eds): *Fields Virology*" kitabında s. 1603-33, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).
29. Oldfield EC 3rd, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL: Endemic infectious diseases of the Middle East, *Rev Infect Dis* 1991;13 (Suppl 3): S199-217.
30. Papa A, Ma B, Kouidou S et al: Genetic characterization of the mRNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains, China, *Emerg Infect Dis* 2002;8:50-3.
31. Rizvi M: Pakistan: Congo fever outbreak shows fear, shows lack of capacity. Also available at [http:// gateway. proquest.com/openurl?ctx&ver=z 39.88. 2003&res&id=xri:pqd&rft_val_fmt=ori:fmt:kev:mtx:journal&genre=article&rft_id=xri:pqd:did=000000270278991&svc_da](http://gateway.proquest.com/openurl?ctx&ver=z 39.88. 2003&res&id=xri:pqd&rft_val_fmt=ori:fmt:kev:mtx:journal&genre=article&rft_id=xri:pqd:did=000000270278991&svc_da)
32. Sanchez AJ, Vincent MJ, Nichol ST: Characterization of the glycoproteins of Crimean Congo haemorrhagic fever, *Virol* 2002;76:7263-75.
33. Schnittler HJ, Feldmann H: Viral hemorrhagic fever-a vascular disease? *Throm Haemost* 2003;89(6):967-72.
34. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA: Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 4):S801-6.
35. Simpson DIH: Viral haemorrhagic fevers of man, *Bull Wld Hlth Org* 1978;56:819-32.
36. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Winbren MP, Kibukamusoke J: Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolation-clinical notes, *East Afr Med J* 1967; 44:87-92.
37. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, Simpson DI: Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital, *Lancet* 1980;2:939-41.
38. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S: The clinical pathology of Crimean/Congo hemorrhagic fever, *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 4):S794-800.
39. Taverne J: Tick-borne haemorrhagic fever in Iran, *Trends Parasitol* 2002;18(8):344.
40. van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH: A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features, *S Afr Med J* 1985;68(10): 711-7.
41. Vesenjaj-Hirjan J, Punda-Polic V, Dobe M: Geographical distribution of arboviruses in Yugoslavia, *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1991;35(2):129-40.
42. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H: Crimean-Congo hemorrhagic fever, "Monath TP (ed): *The Arboviruses, Epidemiology and Ecology*" kitabında s.177-222, CRC Press, Boca Raton, FL (1988).
43. WHO 2003: Communicable Disease profile Iraq. Updated 19 March 2003. Communicable Disease Working Group on Emergencies, HQ Division of Communicable Disease Control, EMRO WHO Office, Baghdad.
44. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR et al: Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman, *Trop Med Internat Health* 2000;5(2):99-106.
45. World Health Organization: Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in Kosovo - update 5. 29 June 2001. Available from: URL: <http://www.who.int/disease-outbreak-news/n2001/june/29june2001.html>
46. World Health Organization: Viral hemorrhagic fever in Iraq confirmed as Congovirus, *Wkly Epidemiol Rec* 1979;54:No.46.
47. World Health Organization: Viral hemorrhagic fever, Pakistan, *Wkly Epidemiol Rec* 1976;51(33):261-2.
48. Zeller HG, Cornet JP, Diop A, Camicas JL: Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks (Acari: Ixodidae) and ruminants: field observations of an epizootic in Bandia, Senegal (1989-1992), *J Med Entomol* 1997;34 (5):511-6.