

KIRIM-KONGO HEMORAJİK ATEŞİ

Mehmet BAKIR, Nazif ELALDI

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SİVAS
nelaldi@cumhuriyet.edu.tr

ÖZET

Viral hemorajik ateş, insanlarda farklı viruslar tarafından oluşturulan, ateş ve kanama ile karakterli bir klinik sendromdur. Kırım-Kongo hemorajik ateşi hastalığının etkeni olan Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus gurubuna mensup bir RNA virusudur. Bu virusun neden olduğu hemorajik ateş hastalığı ilk kez 1944 yılında Batı Kırım'da tanımlanmıştır. Bugüne kadar birçok Asya, Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde epidemiyi yapmıştır. Türkiye'de ilk kez 2002 yılında Tokat yöresindeki Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemisi sırasında tanımlanmıştır. İnsanlar sıklıkla evcil hayvanlar ile uğraştıkları sırada keneler (özellikle Hyalomma cinsi) tarafından ısırılmalarıyla enfekte olurlar. Enfekte hayvan ve insanlara ait kan, vücut sıvıları veya sekresyonlar ile temas ile de enfeksiyon bulaşabilir. Başka bir bulaşma yolu ise nozokomiyal yoldur. Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar ile endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli yüksek risklidir.

Anahtar sözcükler: Kırım-Kongo hemorajik ateşi, viral hemorajik ateş

SUMMARY

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

In humans, viral hemorrhagic fever is a clinical syndrome characterized with fever and bleeding and caused by several viruses. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus is a RNA virus, the agent of Crimean-Congo hemorrhagic fever, which is a member of the Nairovirus genus of the family Bunyaviridae. In 1944, the hemorrhagic fever disease caused by this virus was first described in West-Crime. Until now, the disease has caused many outbreaks in a number of Asian, Eastern European, the Middle East and African countries. In 2002, it was defined firstly in the Tokat region of Turkey during an outbreak. Humans usually become infected by being bitten by ticks (especially genus Hyalomma), often while working with domestic animals. Contact with blood, secretions, or excretions of infected animals or humans may also transmit infection. Nosocomial transmission is another transmission route. Agricultural workers, animal raisers and healthcare personnel working in endemic regions are at high risk for the disease.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, viral hemorrhagic fever

Viral hemorajik ateş (VHA)'ler, ağır klinik seyirli olabilen, modern yoğun bakım tekniklerine rağmen mortalitesi yüksek, ateş ve şiddetli olgularda kanama ve şok ile seyreden bir enfeksiyon hastalığı gurubudur⁽³⁾. Günümüzde VHA oluşturan en az 14 farklı virus, dört farklı aile içinde sınıflandırılmıştır: *Filaviviridae* (Marburg virus ve Ebola virus), *Arenaviridae* (Lassa virus, Junin virus, Machupo virus, Sabia virus ve Guanarito virus), *Bunyaviridae* (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus [CCHFV], Rift Valley fever virus ve Hantaviruslar) ve *Flaviviridae* (yellow fever virus, dengue virus, Omsk hemorrhagic fever virus ve Kyasanur forest disease virus).

Son yıllarda Orta Doğu ülkelerinde artan sayıda olgu oluşturduğu ve kişisel görüşmelerde ülkemiz güneyinde de olduğu bildirilen *Flaviviridae* ailesine mensup Alkhumra virus'un da VHA oluşturan etkenler arasında yer aldığı kabul edilmektedir^(8,14,18).

Kırım-Kongo hemorajik ateşi (KKHA) hastalığının etkeni olan CCHFV, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* gurubuna mensup bir RNA virusudur. *Nairovirus* gurubundaki 7 alt grupta hepsi de keneler ile bulaşan 34 virus vardır. Bu 34 farklı virustan insanlar için en önemli olanları CCHFV, Nairobi Sheep Disease virus ve Dugbe viruslardır. CCHFV fiziksel

ve kimyasal ajanlara nispeten dayanıksızdır. Konak dışında yaşayamaz. Ultraviyole ile hızla ölür, ısıtmakla 56°C'de 30 dakikada inaktive olur. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilir. Dezenfektanlardan % 1 hipoklorit ve % 2 glutaraldehide ve deterjanlara duyarlıdır. Hücre kültüründe üretilebilir⁽³²⁾.

Hastalık ilk kez 1940'lı yılların ortalarında II. Dünya savaşı sırasında Batı-Kırım'da eski Sovyetler Birliği askerleri arasında tanımlanmışsa da, Orta Asya'da 12. yy'dan beri bilindiğine inanılmaktadır. Hastalığa başlangıçta Kırım hemorajik ateşi adı verilmiş, daha sonra etken virus, akut hastalık tablosundaki insanlar ile *Hyalomma marginatum marginatum* yetişkin keneleri ve larval formlardan izole edilmiştir⁽²⁴⁾. Congo virus ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Aradan geçen 11 yıl sonra 1967 yılında Simpson ve ark.⁽²⁵⁾, bir salgın sırasında virüsü yenidoğan farelere injekte edilerek soyutlamışlardır. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında Zaire'de izole edilen virus ile 1967 yılında izole edilen virusların aynı virus olduklarını bildirmişlerdir. 1969 yılında ise Congo virus ile Kırım hemorajik ateşi viruslarının biyolojik olarak benzer viruslar olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Epidemiyoloji

Hastalık başlıca *Hyalomma* ve *Amblyomma* cinsi kenelerin insanı ısırması ile bulaşır. Virus günümüze kadar yaklaşık 30 civarında kene türü ile birçok evcil ve vahşi hayvanlardan izole edilmiştir⁽³⁰⁾. Keneler arasında virus, trans-ovarial, transstadial ve veneryal yolla aktarılmaktadır⁽³²⁾. Daha çok hayvancılıkla uğraşanlarda, mezbaha çalışanlarında ve kırsal kesimde yaşayanlarda infekte hayvanların kan ve dokuları ile temas sonucu ve süt içimi ile de bulaş olabilmektedir⁽²⁾. Nozokomiyal epidemilerin ağır kliniği olan hastalara ait kan ve/veya kanlı sekresyonlarla direkt temas ve hava yolu ile de oluşabileceği açıktır^(9,21). Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, hasta hayvan ile temas olanlar ve akut hastalarla temas olasılığı olduğundan endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır^(9,17,24).

Hastalık mevsimsel özellik göstermektedir. Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek sayıya ulaşılmaktadır⁽²⁴⁾. Güney Afrika Cumhuriyeti'nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır⁽¹⁷⁾. Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmektedir⁽²¹⁾. Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve Ocak ayında da görülebilmektedir⁽⁹⁾. KKHA, günümüze kadar Asya, Afrika ve Doğu Avrupa'da gözlenmiştir. Amerika ve Avustralya kıtalarında görüldüğü henüz bildirilmemiştir. Hastalık halen aralarında ülkemizin de olduğu 30'dan fazla ülkede tanımlanmıştır^(5,6,11,16). Dünyada en son epidemi Moritanya'dan bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Ülkemizde ilk kez 2002 yaz

aylarında Orta Karadeniz Bölgesi ve İç Anadolu Bölgesi'nin Karadeniz Bölgesi'ne yakın olan kesimindeki hastanelere karın ağrısı, bulantı-kusma, ishal, eklem ve kas ağrıları, ateş ve döküntü şikayetleri olan 46 hastadan bazılarından elde edilen serumların 2003 yılında CCHFV açısından test edilmesinden sonra tanımlanmıştır⁽¹³⁾. Benzer KKHA olguları Doğu Karadeniz Bölgesi'nden de rapor edilmektedir^(15,16). Hastanemizde benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile 2002 yılında 22, 2003 yılında 75, 2004 yılında 92, 2005 yılında ise 102, toplam 291 KKHA olgusu takip edilmiştir. En son 2005 yılı içinde takip edilen hastalara ait virolojik test sonuçlarının tamamının henüz alınmamış olmasına rağmen, geçmiş yıllardaki test sonuçları, olguların çoğunun virolojik ve serolojik olarak doğrulanmış olduğunu göstermektedir.

Klinik seyir

Hastalığın inkübasyon dönemi, kene ısırığından sonra 2-12 gün, nozokomiyal olgularda ise 3-10 (ortalama 5.6) gün arasındadır^(9,24,27). İnkübasyonu takiben ani başlayan şiddetli baş ağrısı en erken semptomdur. Başlangıçta ateş ve titremeler görülür. Ortalama ateş süresi 7-9 gün civarındadır. Kas ağrısı, boğaz ağrısı, fotofobi görülebilir. Kas ağrıları yoğun olup özellikle sırtın alt kesimi ve bacaklarda görülür. Bulantı ve kusmalar da sıktır. Hastaların % 50'sinde diffüz karın ağrısı, bazen de ishal görülür. Hastalığın 2 ve 4. gününde vücutta ve konjunktivada kızamıklık izlenebilir. Yüzdeki kızamıklık çok belirgin olup, boyun, göğüs ve ellerde de görülebilir. Kanamaların görüldüğü dönemin hemen öncesinde karın ağrısı, tekrarlayan kusmalar ve ciddi bel ağrıları klinik olarak önemli tanısal bulgulardır. Bradikardi ve ateş-nabız diskordansı da saptanabilir⁽²¹⁾. Hastalığın 3-6. günlerinden sonra peteşiyel döküntüler izlenir ve genellikle burun kanaması, hematemez ve melena ile birliktedir⁽²⁷⁾. Ölüm genellikle hastalığın 6-14. gününde izlenir ve ortalama fatalite oranı % 20-50 arasındadır⁽²¹⁾. Bununla birlikte ülkemizde takip edilen olgulardaki fatalite oranı % 2-12 arasındadır^(5,10,11,16,22).

Patogenez ve patoloji

Bütün VHA'larda direkt ya da dolaylı olarak kapiller endotel hedefdir. VHA'ya neden olan viruslar esas olarak mononükleer hücreleri aktive eder ve çeşitli kemokin ve sitokinler salgır. Bu kemokinler dolaylı olarak endotelyumu hedef alır. Ayrıca endotelyumun direkt infeksiyonu sonucu da harabiyet meydana gelir⁽²³⁾. Endotel hücrelerinde virus ile ilişkili tübüloretiküler cisimciklerin saptanmasının kapiller damarlarda fonksiyon bozukluklarının gelişmesine, bunun da hastalık sırasındaki klinik ve patolojik değişikliklere yol açtığını düşündürmektedir. Kapiller permeabilite artışı ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları kanamaya eğilim oluşturmaktadır⁽¹⁵⁾.

Laboratuvar bulguları

KKHA hastalarının neredeyse tümünde trombositopeni görülmektedir. Atipik lenfositler olguların % 60'ında izlenir. Serum AST, ALT, LDH, bilirubin ve CPK seviyeleri de sıklıkla çoğu hastada yüksektir. Olguların önemli bir kısmında hematüri ve proteinüri görülür. Olguların çoğunda değişik oranlarda kanama zamanı, protrombin zamanı ve aPTT uzaması gözlenir^(1,10,11,16).

Tanı

Etrafta salgının olması, hastanın, salgın veya hastalık için endemik olan bölgede yaşaması ya da bu bölgeye seyahat etmesi, kene ısırığı ya da hasta hayvan veya insana ait kan ve doku temas öyküsünün olması, KKHA tanısı için önemlidir. Hastalığın özgül tanısında kullanılan yöntemler: virus izolasyonu, serolojik tanı yöntemleri ve moleküler tanı yöntemleridir. Virus izolasyonu ve kültür için mutlak suretle biyogüvenirlilik seviyesi 4 olan laboratuvarlar gereklidir. CCHFV izolasyonu için geleneksel yöntem, akut dönem hastalardan elde edilen kan örneklerinin yenidoğan farelerin periton boşluğu veya beyinine inokülasyonudur. Klinik örneklerin LLC-MK2, Vero, BHK-21 ve SW-13 gibi hücre kültürlerine ekilmesi daha hızlı tanı metodu olmasına rağmen daha az duyarlıdır⁽³²⁾.

Kanda oluşan immünoglobulin M (IgM) ve immünoglo-

bulin G (IgG) yapısındaki antikorların her ikisini de göstermeye yönelik indirekt fluoresans antikor (IFA) ve enzyme-linked immunoassay (ELISA) testleri tanı amacıyla günümüzde kullanılmaktadır. Bu antikorların ikisi de hastalığın 7. gününden itibaren hasta serumlarında saptanabilir. Özgül IgM yapısındaki antikorlar hastalıktan sonraki 4 ay kadar, IgG yapısındaki antikorlar ise en az 5 yıl süreyle hasta serumunda saptanabilmektedir. Serolojik testler ile akut ve konvelesan fazda IgG yapısındaki antikor titresinin en az 4 kat artması ve IgM yapısındaki antikorların tek ölçümde gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Ölüm ile sonuçlanan olgularda serolojik testler yüksek oranda negatif olabilir. Böyle olgularda tanı için kan ve karaciğer dokusunda virusun gösterilmesi gereklidir⁽³²⁾.

Reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) tekniği ile hastalığın 16. gününe kadar viral RNA serum örneklerinde saptanabilmektedir⁽³²⁾. Ülkemizde ilk kez Yapar ve ark.⁽³⁴⁾, 2005 yılında real-time RT-PCR tekniğini uygulamışlardır. Araştırmacılara göre real-time RT-PCR tekniği ile hem daha hızlı tanı konmakta, hem de örneklerdeki virüs yükü gösterilebilmektedir.

Hastalığın ülkemizde görülmeye başlamasından sonra 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün yayınladığı hastalık ile ilgili bazı tanımlamalar tablo 1'de gösterilmiştir⁽²⁾.

Tablo: KKHA'de klinik tanımlama, olgu tanımı ve olgulara yaklaşım önerileri⁽²⁾.

1. Klinik tanımlama:

- Hastaların anemnezinde ateş, ani başlayan baş ağrısı, miyalji/artralji, halsizlik, bulantı/kusma, karın ağrısı/ishal
- Laboratuvar bulgularında lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimleri ALT, AST, LDH ve CPK değerlerinde yükselme

2. Destekleyici bulgular:

- Hemorajik veya purpurik döküntü
- Epistaksis
- Hematemez
- Melena
- Diğer hemorajik semptomlar

3. Epidemiyolojik hikaye:

- Kene ısırması veya kene ile temas
- Hayvanlarla yakın temas
- Kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti
- Hayvan dokusu, kanı veya vücut sıvılarına temas (kasap, kesimhane çalışanları, veteriner hekimler vb.)
- Hastaların kan veya vücut sıvılarına temas ya da laboratuvarlarda çalışma
- Hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka olguların varlığı

4. Olgu tanımları:

Şüpheli olgu: Klinik tanımlamaya uyan ve başka bir nedenle açıklanamayan olgu

Olası olgu:

- a) Şüpheli olgu tanımlaması ile epidemiyolojik hikayeye uyan ve destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunduğu olgu, veya
- b) Bir bölgede herhangi bir nedenle açıklanamayan birden fazla olgunun görülmesi halinde destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan olgu

Kesin olgu:

- b) Klinik tanımlamaya uyan ve aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış olgu, veya
- c) Kesin tanı almış bir olgu ile epidemiyolojik olarak bağlantısı olan olgu

5. Tam için laboratuvar kriterleri:

- Kan, vücut sıvısı veya doku örneklerinden virus izolasyonu veya virus RNA'sının gösterilmesi
- Virusa özgül IgM antikor pozitifliği
- Akut ve konvelesan dönem serumlarında virusa özgül IgG titresinde > 4 kat artış

Tedavi

Günümüzde KKHA tedavisinde destek tedavilerinin oral ribavirin tedavisinden daha önemli olduğu gözükmektedir. Hastalara gerektiğinde trombosit, tam kan ve taze donmuş plazma verilmeli, solunum ve dolaşım desteği ile parenteral beslenme desteği sağlanmalıdır. Daha önce ribavirin CCHFV'ye etkin olduğu in-vitro ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir^(29,31). Yine klinik olarak oral ve intravenöz ribavirin tedavisinin etkin olduğunu bildiren olgu sunumları da vardır^(12,28). İran'da yakın zamanda yapılan geniş bir çalışmada oral ribavirin tedavisinin % 80 oranında etkin olduğu bildirilmektedir⁽¹⁹⁾. Ülkemizde Ergönül ve ark.⁽¹¹⁾'nin yaptığı çalışmaya göre ise oral ribavirin tedavisi şiddetli kategorideki hastalara uygulanmalıdır. İran'da 1999-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise oral ribavirin tedavisinin etkinliği % 75'dir. Yine ülkemizde yakın zamanda bildirilen bir başka araştırmada ise, oral ribavirin tedavisi alan 22 hasta ile almayan 38 hasta arasında fatalite açısından fark bulunmadığı bildirilmektedir (% 9 vs % 10.5)⁽²²⁾. Oral ribavirin ile randomize ve kontrollü çalışmalar olmadığından ilacın etkin olduğundan söz etmenin zor olduğu gözlenmektedir. Bunun yerine ilacın intravenöz formülasyonu denenebilir.

Günümüzde Food and Drug Administration (FDA), KKHA için henüz özgül bir antiviral tedavi kabul etmemiştir⁽³²⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise hastalığın tedavisinde intravenöz ve oral ribavirin kullanılmasını önermektedir. Ribavirin gebelerde teratojenik etkili olmasına rağmen yaşamı tehdit eden durumlarda erişkin dozlarında verilebilir. DSÖ, temas durumunda profilaksi önermemekte ancak, yedi gün süreyle her altı saatte bir 500 mg ribavirin verilebileceği de bildirilmektedir⁽³³⁾.

Korunma ve kontrol

Hastalığın bulaşmasında keneler önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle kene mücadelesi önemli olmasına rağmen oldukça zordur. Mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan kaçınmak gerekir. Kenelerin bulunduğu alanlara gidildiğinde vücut belli aralıklarla kene için taramalı, eğer varsa vücuda yapışmış keneler uygun bir şekilde (kene ezilmeden ve ağız kısmı koparılmadan uygun bir araçla ve ele eldiven giyilerek) alınmalıdır. Kenelerin olabileceği alanlarda mümkünse çizme giyilmeli, ya da pantolon paçaları çoraplar içine alınmalıdır. Hayvancılıkla uğraşanlar hayvanlarını belli aralıklarla kenelere karşı uygun akarisitler ile ilaçlamalı ve hayvan barınakları kenelerin yaşayamayacağı bir şekilde yapılmalıdır. Barınaklardaki çatlaklar tamir edilmeli ve badana yapılmalıdır. Kene bulunan barınaklar uygun akarisitler ile usulüne uygun olarak ilaçlanmalıdır. İnsan ve hayvanları kene saldırılarından korumak için böcek kovucular kullanılabilir^(2,32).

Hastalar hastanede yattığı süre içinde mutlaka izole

edilmeli, diğer hastalardan ayrılmalıdır. Hasta ve hastaya ait sekresyonlar ile temas sırasında mutlaka evrensel önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Hastaya ait kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalı, invaziv işlemler mümkün olduğu kadar en aza indirilmelidir. Kan ve kan ile bulaşık sekresyonlara temas olduğunda temasının en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir^(2,4). Yakın zamanda CCHFV'nin M genom segmentine karşı bir DNA aşısı geliştirilmiş ve deney hayvanlarında yüksek oranda immünojenik olmadığı bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ et al: Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq, Bull Wld Hlth Org 1981;59(1):85-90.
2. Anonymous: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü yayınları, Ankara (2004).
3. Anonymous: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever, MMWR 1988;37(S-3):1-16.
4. Anonymous: Notice to readers update. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever-United States, MMWR 1995;44 (25): 475-9.
5. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, Turkish CCHF Study Group: Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia; A multicenter study of clinical features and outcome measures, J Med Microbiol 2005;54(Apr):385-9.
6. 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.
7. Casals J: Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus, Proc Soc Exp Biol Med 1969;131(1):233-6.
8. Charrel RN, Zaki AM, Fakeeh M et al: Low diversity of Alkhurma Hemorrhagic Fever Virus, Saudi Arabia, 1994-1999, Emerg Infect Dis 2005;11(5):683-8.
9. Elaldi N: Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi, Klimik Derg 2004;17(3):151-5.
10. Elaldi N, Bakir M, Dokmetas I, Sencan M: Crimean-Congo haemorrhagic fever in the Central Anatolian Region of Turkey: A report of 92 cases, Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 2):19.
11. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H: Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy, Clin Infect Dis 2004;39(2):284-7.
12. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB: Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin, Lancet 1995;346(8973):472-5.
13. Gözalan A, Akın L, Rolain J-M et al: Tokat ili ve çevresinde saptanan olası bir salgının epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bül 2004;38(1-2):33-44.

14. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA: Tick-borne encephalitis, *Antiviral Res* 2003;57(1-2):129-46.
15. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R: A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis, *S Afr Med J* 1985;68(10):722-8.
16. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, *Emerg Infect Dis* 2004;10(8):1379-84.
17. LeDue JW: Epidemiology of hemorrhagic fever viruses, *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 11):730-5.
18. Madani AT: Alkhumra virus infection, a new viral hemorrhagic fever in Saudi Arabia, *J Infect* 2005;51(2):91-7.
19. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M: The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran, *Clin Infect Dis* 2003;36(12):1613-8.
20. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania, *Emerg Infect Dis* 2004;10(12):2143-9.
21. 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):199-217.
22. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy, *J Infect* 2005 (Baskıda).
23. Schnittler HJ, Feldmann H: Viral hemorrhagic fever-a vascular disease? *Throm Haemost* 2003;89(6):967-72.
24. Simpson DI: Viral haemorrhagic fevers of man, *Bull Wld Hlth Org* 1978;56(6):819-32.
25. Simpson DI, 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(2):86-92.
26. Spik K, Shurtleff A, McElroy AK, Guttieri MC, Hooper JW, Schmaljohn C: Immunogenicity of combination DNA vaccines for Rift Valley fever virus, tick-borne encephalitis virus, Hantaan virus, and Crimean Congo hemorrhagic fever virus, *Vaccine*, 2005 (Baskıda).
27. 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):794-800.
28. Tang Q, Saijo M, Zhang Y et al: A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems, *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(3):489-91.
29. Tignor GH, Hanham CA: Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection, *Antiviral Res* 1993;22(4):309-25.
30. 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).
31. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ: Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin, *Am J Trop Med Hyg* 1989;41(5):581-5.
32. Whitehouse CA: Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Antiviral Res* 2004;64(3):145-60.
33. World Health Organization: Communicable Disease Profile in Iraq (2003). <http://www.who.int/infectiousdiseaseneews/IDdocs/whocds200317/1profile.pdf#search='Communicable Disease profile Iraq'>
34. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A et al: Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR, *Jpn J Infect Dis* 2005;58(6):358-62.

