

## KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Önder ERGÖNÜL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
onderergonul@yahoo.com

### ÖZET

Kırım Kongo kanamalı ateşi, 30'un üzerinde ülkede görülen, öldürücü olan, keneye bulaşan hastalıklardan en yaygın coğrafi dağılım gösteren bir hastalıktır. İnsanlar kene tutunması, hasta olan kişilerin vücut sıvılarıyla temas sonucu enfekte olurlar. Kırım Kongo kanamalı ateşinin dağılımı, Hyalomma türü kenelerin dağılımı ile paralellik gösterir. Klinik özellik olarak kanamalar, halsizlik ve ateş görülür. Karaciğer enzimleri, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrogenaz düzeyleri yükselmiş ve kanama belirteçleri uzamıştır. Patogenezde endotelin infeksiyonu en önemli rolü oynar. Endotelin doğrudan infeksiyonu yanısıra, virus ve konak faktörlerinin vereceği hasar ile endotel aktivasyonu ve bozukluğu görülür. Tanıda ELISA ve PZR kullanılır. Erken tanı hastanın klinik seyri ve hastane infeksiyonlarının önlenmesi için kritik önemdedir. Destekleyici tedavi olgu yönetiminin temel unsurudur. Ribavirin özellikle erken dönemde kullanımı yararlıdır. Sağlık çalışanları, burun, ağız, vajina ve her türlü organlarından kanama olan hastaların bakımını yaparken risk altındadırlar. Temel ve basit bariyer önlemleri etkin ve yeterli bir koruma sağlar.

**Anahtar sözcükler:** Kırım Kongo kanamalı ateşi, klinik, tanı, tedavi

### SUMMARY

#### Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a fatal viral infection described in about 30 countries over the world, with the most extensive geographic distribution among the medically significant tickborne viruses. Humans become infected through the bites of ticks, by contact with a patient with CCHF during the acute phase of infection, or by contact with blood or tissues from viremic livestock. The occurrence of CCHF closely approximates the known world distribution of Hyalomma spp. ticks. The clinical features show common dramatic progress characterized by hemorrhage, myalgia, and fever. The levels of liver enzymes, creatinine phosphokinase, and lactate dehydrogenase are elevated, bleeding markers are elongated. In pathogenesis, infection of the endothelium plays a major role. Besides the direct infection of endothelium, indirect damage by viral or virus mediated host-derived soluble factors that cause endothelial activations and dysfunction occur. In diagnosis, enzyme linked immunoassay and real-time reverse transcription-polymerase chain reaction are used. Early diagnosis is critical for the patient and potential nosocomial infections. Supportive therapy is the essential part of the case management. Ribavirin was suggested as an effective drug in recent studies, and it was found to be beneficial. The health care workers are under serious risk of transmission of the infection, particularly during the follow-up of the patients with hemorrhages from the nose, mouth, gums, vagina, and injection sites. Simple barrier precautions were reported to be effective.

**Keywords:** clinical features, Crimean-Congo hemorrhagic fever, diagnosis, therapy

Ülkemizde bugüne kadar saptanan tek viral kanamalı ateş (VKA), Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA)'dır ve ilk kez 2003 yılında varlığı kanıtlanmış olmakla birlikte, 2001 yılında benzer olguların görüldüğü ifade edilmiştir. Bugüne kadar, 2008 yılı itibarıyla yaklaşık 3200 olgu kanıtlanmış KKKA infeksiyonu bildirilmiştir ve olgu fatalite oranı yaklaşık olarak % 5-10 dolayındadır.

#### Epidemiyoloji

Viral kanamalı ateşler içinde dünya coğrafyasında en yaygın olarak görüleni Kırım Kongo kanamalı ateşidir, 30'un üzerinde ülkede görülür<sup>(1)</sup>. 1970'lerden önce olguların çoğunluğu Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tajikistan), Bulgaristan ve çok daha fazla olmak üzere Zaire (Congo) ve Uganda'dan bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Çin'de 1965 yılın-

da % 80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak detaylı bilgi sunulmamıştır<sup>(38)</sup>. Bindokuz-yüzyetmiş ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya, Senegal'den detaylı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arab Emirlikleri, Suudi Arabistan, Umman Sultanlığı ve Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibariyle Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya ve Moritanya'da ve Yunanistan'da yeni salgınlar bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Hindistan, Mısır, Portekiz, Macaristan, Fransa ve Benin'den serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir. KKKA, Balkan yarımadasında ve Romanya'da endemiktir.

Türkiye'de 2002 yılından itibaren serolojik olarak KKKA bildirimlerinde ciddi bir artış gözlenmektedir. İnfeksiyonun en çok görüldüğü iller Tokat, Sivas, Yozgat, Çorum'dur. Olgular, aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene popülasyonuna daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgında olguların % 90'ı çiftçidir ve hasta olarak başvuranların % 60'ında kene öyküsü saptanmıştır<sup>(1,14,25)</sup>. Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezbahe ve çiftlik çalışanları da infeksiyondan etkilenmektedirler. Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir.

**Biyoterörizm ve viral kanamalı ateşler:** Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından yapılan sınıflandırmada kanamalı ateşler A kategorisinde değerlendirilmişlerdir. Bu kanamalı ateşler, arenaviruslar (Junin virus, Machupo virus, Guanarito virus, Lassa ateşi virusu), bunyaviruslar (Hantaviruslar ve Rift Vadisi ateşi), flaviviruslar (Deng), filoviruslar (Ebola and Marburg) olarak belirtilmiştir. Ancak, KKKA virusu C kategorisinde sınıflandırılmıştır<sup>(8)</sup>.

Kırım Kongo kanamalı ateş virusu (KKKAV), *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* türündendir. *Bunyavirus*'lar, zarflı ve negatif polaritesi olan tek iplikçikli RNA parçacığından oluşmaktadırlar<sup>(10)</sup>. KKKAV'nun 8 farklı genetik grubu bulunmaktadır. Türkiye'den izole edilen

KKKAV izolatları Güneydoğu Rusya ve Kosova suşlarına yakındır ve İran'da 2002'de görülen salgındaki suşlardan farklıdır<sup>(24,34)</sup>.

**Vektör olarak keneler:** KKKAV, *Hyalomma* cinsindeki kenelerle, özellikle de *H.marginatum marginatum* tarafından taşınmaktadırlar. KKKAV ilk olarak 1960'larda *Hyalomma* cinsinin yetişkin formlarından izole edilmiştir<sup>(21)</sup>. Viral izolatlar, sahadan toplanmış yumurtalar ve immatür *H.marginatum* kenelerinden de izole edilmiş ve böylece transovaryal (infekte anneden yumurtalara) ve transstadiyal (larvadan nimf ve yetişken forma) geçiş gösterilmiştir<sup>(33)</sup>. Avrupa, Asya ve Afrika'da KKKA'nın görüldüğü yerler *Hyalomma* cinsinden kenelerin dağılımı ile benzerlikler göstermektedir<sup>(33)</sup>. *H.marginatum marginatum* aynı zamanda Akdeniz *Hyalomma*'sı olarak bilinmektedir ve Avrupa'daki KKKAV'nun ana vektörüdür.

KKKAV *Hyalomma anatolicum anatolicum* ve *Rhipicephalus*, *Ornithodoros*, *Boophilus*, *Dermacentor* ve *Ixodes* spp. gibi kene türlerinde de saptanmıştır<sup>(33)</sup>. Ancak, kene türlerinde virusun saptanmış olması, kenelerin vektör oldukları anlamına gelmemektedir.

### Patogenez

Viral kanamalı ateşlerin patogenezleri benzerlik gösterir<sup>(2,4)</sup>. Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önem taşımaktadır. Viral kanamalı ateş etkenleri arasında, her bir etkenin patofizyolojisi farklılıklar gösterse de, mikrovasküler hasar ve hemostazın bozulması gibi temel ortak özellikler öne çıkar. Genel kanıya göre, VKA'lerde ölümün kan kaybına bağlı olarak gelişeceği zannedilse de, ölümden septik şok ve çoklu organ yetmezliği sorumludur<sup>(4,27)</sup>.

Türkiye'den bildirilen olgularda reaktif hemofagositozun KKKA patogenezinde özellikle önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür<sup>(6,22,31)</sup>. Ayrıca, ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Aynı çalışmada, proenflamatuar sitokinler ile DİK skoru arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastalığın gelişiminde hemofagositozun önemli bir rol oynadığı açıktır ve ülkemizden yapılan son yayınlarda bildirilmiştir<sup>(6,31)</sup>.

## Klinik bulgular

Başlangıçta non-spesifik semptomlarla karakterizedir. Genel olarak halsizlik, yaygın kas ağrıları, baş ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, artralji, ishal görülebilir. Gastrointestinal belirti ve bulgulardan kusma, bulantı, ishal, epigastrik ve abdominal ağrı ve hassasiyet görülebilir. Kimi zaman akut apandisit ya da benzer akut batin acilleri ile karıştırılabilirler<sup>(7)</sup>. Hepatosplenomegali sık görülür. Bazen kuru öksürük görüldüğü saptanmış olmakla birlikte, özellikle hastalığın ilk evresinde balgamlı öksürük görülmez. Hastaların bir kısmında konjonktival kanama veya kızarıklık görülebilir. Ancak, tipik olarak kaşıntı, akıntı ve rinit görülmez. Makulopapüller, peteşiler, ekimozlar olmak üzere hemen her türlü deri döküntüsü görülebilir.

Ciddi seyirli durumlarda, vasküler bozukluklar ve kanama gelişir. Vasküler bozukluklar, konjonktival kızarıklık, yüzde kızarıklık, ödem, kanamalar, hipotansiyon, şok ve proteinüri ile seyredir. Kanamalar, hematemez, melena, hematokezya, metroraji, peteşi, purpura, epistaksis, diş eti ve ponksiyon yapılan yerlerden kanamalar, hemoptizi, hematüri olarak sayılabilir. Nadir olarak hemotoraks ve intrakraniyal kanamalar da bildirilmiştir. Hastalığın ilk 48 saatinde kanama görülmez. Santral sinir sistemi bulguları hastalığın ileri evresinde görülebilmekle birlikte, ülkemizden bildirilen KKKA olgu serilerinde santral sinir sistemi tutulumu belirtilmemiştir.

Klinik seyir, tüm viral kanamalı ateşlerde oldukça hızlıdır, 7-10 gün içinde ölümle sonlanabilir. Böbrek yetmezlikli kanamalı ateş, deng ateşi ve sarı hummada hastalığın farklı fazları görülebilir. Kötü prognoz indikatörleri pek çok etken için ortaktır; şok, kanama, uyku hali, viral yükün yüksekliği, yüksek AST olarak ileri sürülmüştür. Fatalitesi çok yüksek olan türlerde bile, hastalığın hafif ve ciddi seyirli formlarının olduğu ileri sürülmüştür.

## Klinik seyir<sup>(12)</sup>

İnsanlar, bugüne kadar hastalığın tanımlandığı tek konakçılardır. İnfekte olanların hasta olma olasılıkları 0.215'tir, diğer bir ifadeyle, infekte olan her beş kişiden birinde hastalık gelişmektedir<sup>(20)</sup>. KKKA infeksiyonunun tipik

seyri 4 ana bölümde tanımlanır: inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemler<sup>(21)</sup>.

## Biyokimyasal testler

Trombositopeni infeksiyonun değişmez bulgusudur<sup>(29)</sup>. Hastalarda lökopeni, aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktik dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) yükseklikleri vardır. Hemostaz testlerinden protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır. Fibrinojen düzeyi düşebilir, fibrin yıkım ürünleri artabilir. Tam kan sayımı ve biyokimya testleri dahil olmak üzere laboratuvar testleri sağ kalan hastalarda yaklaşık 5-9 günde normal sınırlara döner<sup>(29)</sup>.

## Tanı ve ayırıcı tanı

Diğer VKA'lerde olduğu gibi KKKA'de erken tanı hastalara müdahale ve nozokomiyal infeksiyonun önlenmesi açısından çok önemlidir. Şüphelenilen olgular, hematolojik destek ve ribavirin açısından değerlendirilmelidirler (Tablo). Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, viruslar ve infeksiyon dışı etkenleri kapsar. Pulmoner tutulum, ensefalit benzeri klinik tablolar ön planda değildir. Ayrıca, ateş ve hastalık gelişimi akut seyirli olduğundan öyküsü 2-3 haftayı bulan hastalarda tanıdan uzaklaşılır. Örnek olarak, KKKA, nedeni bilinmeyen ateşlerin klasik tanımı içinde yer almaz.

## Laboratuvar tanı

**Seroloji:** Hastalığın başlamasından 7 gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanabilir<sup>(28)</sup>. Spesifik IgM düzeyi infeksiyondan 4 ay sonra saptanamayacak kadar azalır, ama IgG düzeyleri 5 yıl boyunca saptanabilir. Yeni bir infeksiyon, çift örnekli serumda 4 kat titre artışı veya tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ile tanımlanır<sup>(39)</sup>.

**Virusun izolasyonu:** Virus izolasyonu biyogüvenlik-4 standartları olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Hücre kültüründe virusun izolasyonu, örneklerin yenidoğan farelere intrakraniyal veya intraperitoneal inokulasyonuna göre daha basit ve hızlıdır, ancak daha az duyarlıdır<sup>(5)</sup>.

**Tablo.** Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularına yaklaşım için algoritma.

Şüpheli olgunun değerlendirilmesi

Klinik belirtiler (Ateş, miyalji, kanamalar)

Öykü

1. Endemik bölgeden gelmiş olmak
2. Endemik bölgelerde aktiviteler (piknik, gezi gibi)
3. Kene ısırması
4. Endemik bölgede hayvancılık ile uğraşma

Laboratuvar testleri (Düşük trombosit ve lökosit, yüksek AST, ALT, LDH, CPK)

Koruyucu önlemler

- a. Hastanın izolasyonu
- b. Sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimi
- c. Bariyer önlemlerinin kullanılması

Tanının kesinleştirilmesi

PZR ve ELISA için serum

- a. IgM veya PZR pozitifliği tanıyı kesinleştirir.
- b. Ayırıcı tanı için serum

Tedavi kararları

1. Ciddiyet kriterlerinin tanımlanması ve ribavirin verilir verilmeyeceğine karar verilmesi.
2. Tanı kesinleştirilmemişse diğer olası etkenlerin gözden geçirilmesi gerekir. Doksisisiklin veya eşdeğeri ilaç başlanmalıdır.
3. Hematolojik destek
  - a. Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazma
  - b. Trombosit solüsyonları
4. Solunum desteği

Takip

1. Hastalığın relapsı yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak takibi gerekmez.
2. Viruse maruz kaldığından şüphelenilen sağlık çalışanları, tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle 14 gün boyunca izlenebilirler.

**Moleküler yöntemler:** Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi KKKAV enfeksiyonun hızlı tanısında tercih edilmesi gereken yöntemdir<sup>(9)</sup>. Yöntem son derece özgün, duyarlı ve hızlıdır<sup>(9,39)</sup>.

**Tedavi ve olgu yönetimi**

**Kan ürünleri ve DİK tedavisi:** Kanamalı ateşlerden özellikle Ebola, Marburg ve KKKAV'de kanamalar çok fazla miktarlarda olabilir. Dıştan görünen bir kanama olmasa da, gastrointestinal yolda belirgin kanamalar olabilir. Bununla birlikte, kan ürünleri empirik olarak verilmez, klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda verilebilir. Septik şokta olduğu gibi, eritrosit süspansiyonu, hematokrit düzeyi % 30'dan yukarıda olacak şekilde verilir. Eritrosit süspansiyonu olmayan yerlerde tam kan verilebilir.

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu, kanamalı hastalarda trombosit sayısı <50,000/ $\mu$ L ise ve kanaması olmayan hastalarda trombosit sayısı <10,000/ $\mu$ L ise uygulanmalıdır (1-2 U/10 kg). Her bir ünite trombosit süspansiyonu

ile trombosit sayısı 2,000/ $\mu$ L kadar artar, ancak devam eden DİK nedeniyle trombosit tüketimi olduğu için bu artış daha düşük olabilir.

Taze donmuş plazma (TDP, 15-20 ml/kg) fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altında olduğu zaman düşünülmelidir. Taze donmuş plazma yerine, fibrinojen konsantreleri (total doz 2-3 g) veya kriyopresipitatlar (1 U/10 kg) verilebilirse de TDP, DİK'te eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) DİK'li hastalarda özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir<sup>(3)</sup>.

**Ribavirin:** Ribavirin, etki mekanizması tam olarak bilinmese de kullanılacak tek antiviral ilaçtır. İn-vitro bir çalışmada, ribavirin viral aktiviteyi inhibe ettiği ve bazı KKKAV suşlarının diğerlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir<sup>(36)</sup>. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, ribavirin tedavisinin mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir<sup>(32)</sup>. Bununla birlikte ribavirin kullanımı hâlâ tartışmalıdır. Etik kısıtlardan

dolayı randomize klinik çalışmaların yapılması mümkün olmadığı için, ribavirin etkisi ancak gözlemsel çalışmalarla tanımlanmıştır<sup>(14,18,23,25)</sup>. Ribavirin özellikle hastalığın ilk evrelerinde etkilidir. Veriler, kanamalar başladıktan sonra etkili olmadığı yönündedir<sup>(13)</sup>.

Genellikle ilacın oral formu önerilmektedir. Toplam tedavi süresi 10 gündür (başlangıçta 30 mg/kg ve sonra 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg ve 6 gün boyunca 8 saatte bir 7.5 mg/kg). KKKA'lı hastalar arasında yapılan çalışmalarda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir. İlacın gebelerde kullanımı kontraendikedir.

### Risk grupları ve korunma<sup>(37)</sup>

Kene ısırmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene ısırıklarını kontrol etmek, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler.

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler<sup>(12,32)</sup>. Hayvan kesimi sırasında kenelere maruz kalmanın asıl riski oluşturduğu bazı olgularda ileri sürülmüştür<sup>(19)</sup>. Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, infekte doku ve kan ile temas etmemelidirler. Ayrıca deri koruyucu kimyasallar da kullanılabilir<sup>(37)</sup>.

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların takibi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA enfeksiyonu bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Enfeksiyonun havayoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşku edilmiş olsa da, dökümanite edilmemiştir<sup>(30,35)</sup>. Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri mutlaka kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin efektif olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmamıştır<sup>(17)</sup>. Bu durum, bariyer önlemlerine

uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

**Maruziyet sonrası profilaksi:** Maruziyet sonrası profilaksi, esas olarak yüksek riskli kişilerde düşünülmelidir. Bu gruba en iyi örnek, KKKA hastalarının kanı ile kontamine iğne batmasıdır. Bu durumda oral ribavirin verilmelidir. Ayrıca enfeksiyona maruz kalan kişi tam kan sayımı ve biyokimya testleri ile takip edilmelidir<sup>(30)</sup>.

**Aşı:** Yaklaşık 30 yıl önce, KKKA enfeksiyonunun endemik olduğu bir bölgede sağlık çalışanları ve ordu personeli arasında bir aşılama programı uygulanmış, bu uygulama sonucunda olguların ve ölüm oranının azaldığı bildirilmiştir<sup>(26)</sup> olmakla birlikte, deneyim belirli bir dönem ve bir ülke ile sınırlıdır.

### KAYNAKLAR

1. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H: Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures, *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 4):385-9.
2. Bausch DG, Ksiazek TG: Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas, *Clin Lab Med* 2002;22(4):981-1020.
3. Bausch DG: Marburg and Ebola viruses, "PIER: The Physicians' Information and Education Resource American College of Physicians, electronic publication: <http://pieracponlineorg/physicians/diseases/d891/d891html> (2006).
4. Bray M: Comparative pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabında s.221-31, Springer, Dordrecht (2007).
5. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R: Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever, *Epidemiol Infect* 1994;113(3):551-62.
6. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A et al: Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever, *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 8):1126-8.
7. Celikbas A, Ergonul O, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Polat-Duzgun A: Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis, *J Infect* 2005;50(4):363-5.
8. Centers for Disease Control and Prevention:



- Bioterrorism, <http://www.btcdcgov/Agent/Agentlist.asp> (2005).
9. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S: Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers, *Antiviral Res* 2003;57(1-2):61-87.
  10. Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS: Bunyaviridae genome structure and gene expression, *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;169:91-141.
  11. Ergonul O: Crimean-Congo haemorrhagic fever, *Lancet Infect Dis* 2006;6(4):203-14.
  12. Ergonul O: Clinical and pathologic features of Crimean Congo hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabinda s.207-20, Springer, Dordrecht (2007).
  13. Ergonul O: Treatment of Crimean Congo hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabinda s.245-60, Springer, Dordrecht (2007).
  14. 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.
  15. 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.
  16. Ergonul O, Whitehouse CA: Introduction, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabinda s.3-11, Springer, Dordrecht (2007).
  17. Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B: The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region, *Int J Infect Dis* 2007;11(1):48-51.
  18. 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.
  19. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Swanepoel R, Van Middlekoop A, Harvey S, Kustner HG: Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community, *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(3):337-45.
  20. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY: An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever, *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:260-4.
  21. Hoogstraal H: The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa, *J Med Entomol* 1979;15(4):307-417.
  22. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, *Emerg Infect Dis* 2004;10(8):1379-84.
  23. 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.
  24. Midilli K, Gargili A, Ergonul O et al: Imported Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Istanbul, *BMC Infect Dis* 2007;7:54.
  25. 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* 2006;52(3):207-15.
  26. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A: Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia, *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):852-4.
  27. Peters CJ, Zaki SR: Overview of viral hemorrhagic fevers, "Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice" kitabinda s.726-33, Churchill Livingstone, Philadelphia PA (2006).
  28. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA: Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):S801-6.
  29. 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.
  30. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P: Estimates and Prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabinda s.281-94, Springer, Dordrecht (2007).
  31. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E et al: Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome, *Am J Hematol* 2008;83(1):73-6.
  32. 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.
  33. Turell MJ: Role of ticks in the transmission of Crimean Congo hemorrhagic fever virus, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabinda s.143-55, Springer, Dordrecht (2007).

34. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O: Crimean Congo hemorrhagic fever in Turkey, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabında s.59-74 Springer, Dordrecht (2007).
35. Watts DM, Ksiasek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H: Crimean-Congo hemorrhagic fever, "Monath TP (ed): The Arboviruses: Epidemiology and Ecology", CRC, Boca Raton, FL (1988).
36. 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.
37. Whitehouse CA: Risk groups and control measures for Crimean Congo hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabında s.273-80, Springer, Dordrecht (2007).
38. Yen YC, Kong LX, Lee L et al: Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China, *Am J Trop Med Hyg* 1985;34(6):1179-82.
39. Zeller H: Laboratory diagnosis of Crimean Congo hemorrhagic fever, "Ergonul O, Whitehouse CA (eds): Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective" kitabında s.233-43, Springer, Dordrecht (2007).