



Dr. Önder Ergönül*

Öz

Bugüne kadar yaklaşık 30 ülkeden bildirilen Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), öldürücü bir hastalıktır. İnsanlar çoğunlukla kenelerin ısırmasıyla, hastalığın akut safhasında hasta ile temas ya da viremik hayvanların kan ve dokularına temas yoluyla enfekte olurlar. KKKA hastalığının görüldüğü yerler Hyalomma türü kenelerin dünyadaki dağılımına benzerlik gösterir. Yeni filogenetik analiz çalışmaları birbirinden uzak suşlar arasındaki ilişkilere dair ilginç veriler sunmaktadır. Hastalığın klinik bulguları, kanama, miyalji ve ateş ile seyreden dramatik bir seyir izler. Karaciğer enzimleri, kreatinin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz düzeyleri yüksektir, kanama testleri uzundur. Patogenezde endotel enfeksiyonu ana roldedir. Endotelin doğrudan enfeksiyonunun yanı sıra, doğrudan ya da virusün etkisiyle oluşan konakçı yanıtlarıyla endotel aktivasyonu ve hasarı olabilir. Tanıda, enzim bağlı immunoassay (ELİSA) ve gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimer zincir reaksiyonu (RT-PZR) kullanılır. Erken tanı ve destekleyici tedavi önemlidir. Ribavirin bazı çalışmalarda yararlı bulunmuştur. Endemik bölgede kene ısırmasına maruz kalanlar ve sağlık çalışanlarından özellikle ağız, dişeti, burun, vajina ve enjeksiyon yerlerinden kanayan hastaların bakımını yapanlar enfeksiyon açısından risk altındadırlar. Basit bariyer önlemleri genellikle korunmak için yeterlidir.

Anahtar Sözcükler: Kırım Kongo Hemorajik Ateşi, birinci basamakta sağlık hizmeti, kene, Türkiye.

Giriş

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Bunyaviridae ailesinden Nairovirus türü içinde tanımlanan virüsün etken olduğu, % 3-30 mortalite ile seyreden ciddi bir hastalıktır (2, 3). Kene yoluyla bulaşan virüslerden tıbbi açıdan önemi olanlar arasında en yaygın coğrafi dağılıma sahiptir. İnsanlar, kenelerin ısırması, hastalığın akut safhasında olan bir hasta ya da viremik hayvanların doku ya da kanına temas sonucu enfeksiyonu alırlar (4). Bunyaviridae ailesinden Rift Vadisi ateşi, KKKA ve hanta virüs biyoterörizm ajanları arasında sayılmaktadır (5). Klinik bulgular arasında kanamalar, miyaljiler ve ateş ön plandadır. Ribavirin kullanımı her ülkede henüz onaylanmamış olsa da, yararlı olduğunu bildiren raporlar vardır. Yaygın coğrafi

Abstract

Crimean Congo Hemorrhagic Fever (CCHF), which has been described in about 30 countries until today, is a fatal disease. Humans usually get infected by bites of ticks, contact with a patient in the acute phase of the disease or contact with the blood or tissues of viremic livestock. The occurrence of CCHF closely approximates the known world distribution of ticks of the Hyalomma species. The novel studies of phylogenetic analyses reveal interesting data about relations between distant strains. The clinical features exhibit a dramatic progress characterized by hemorrhage, myalgia and fever. The levels of liver enzymes, creatinine phosphokinase and lactate dehydrogenase are elevated; bleeding tests are prolonged. In the pathogenesis, infection of the endothelium plays a major role. Besides the direct infection of the endothelium, endothelial activation and damage can also occur by host factors formed due to the effect of the virus. In diagnosis, enzyme-linked immuno-sorbant assay (ELISA) and real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) are used. Early diagnosis and supportive treatment are important. Ribavirin was found to be beneficial in some studies. In endemic areas, people exposed to tick bites and health care workers are under risk, especially those caring for patients with bleeding from the mouth, gums, nose, vagina or injection sites. Simple barrier precautions are usually adequate for protection.

Key Words: Crimean Congo Hemorrhagic Fever, primary health care, diagnosis, treatment, ticks, Turkey.

dağılımı, yüksek mortalite ile seyretmesi ve etkenin biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilme özelliği (6), KKKA virüs (KKKAV) enfeksiyonunu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır. Ayrıca, vektörle bulaşan enfeksiyonların ekolojik zenginliği, tedavideki tartışmalar ve insandan insana enfeksiyon geçişi olan bir zoonoz olması bu alanda araştırma merakını artırmaktadır.

Son beş yıl içinde KKKAV bildirimlerinde ciddi bir artış gözlenmektedir. Hastalık, komşu ülkelerde yıllar önce bildirilmiş olsa da, Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görüldü (3, 7, 8), 2002 ve 2005 yılları arasında 500 olgu bildirildi ve bu olguların 25'i (%5) kaybedildi (9). Bu derlemede, ülkemiz için yeni bir halk

sağlığı sorunu olan enfeksiyon gözden geçirilecektir.

Kısa tarihçe

Onikinci yüzyılda, Orta Asya'da şimdiki Tacikistan'da kanama ile seyreden, idrarda, dışkıda, dişetlerinde, balgam, kusmuk ve karın boşluğunda kanama ile karakterize bir sendrom tanımlanmıştı (1). Hastalığa neden olan artropodun küçük, sert, kene ya da bit gibi olduğu ve siyah bir kuşu paralyze ettiği bildirilmişti. Modern dönemde ise, KKKA klinik olarak ilk kez 1944-1945 yıllarında, Kırım'da Nazi işgalinden yeni kurtulan köylülere yardım eden 200 Sovyet askerinde görüldü (1, 2). Virüs 1967 yılında yenidoğan farelerden izole edildi (1, 2). Kırım Kanamalı Ateşi (KKA) ile enfekte hastalardan alınan kanın farelere intraserebral inokülasyonu sonucunda "Kırım Kanamalı Ateşi" virüsü izole edildi (2). KKA virüsü, 1956 yılında Belçika Kongo'sunda (Zaire) ateşli bir hastadan izole edilen Kongo virüsünden antijenik olarak ayırt edilmedi (10). Böylece, Avrasya (11), Asya (12) ve Afrika (8, 13, 14) suşlarının ortak antijenik yapısı Kırım Kanamalı Ateşi-Kongo (15), ve daha sonra Kırım Kongo Kanamalı Ateşi adını aldı (1).

Epidemiyoloji

Kene ile bulaşan virüsler içinde en yaygın coğrafi dağılımı gösterir ve tıbbi önemi olan *Arboviruslar* içinde deng ateşi virüsünden sonra en yaygın olarak görülen virüstur (2) (Şekil 1).

Bugüne kadar bildirilen salgınlar Tablo 1'de gösterilmiştir. 1970'lerden önce olguların çoğunluğu Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan),

Bulgaristan (1, 2), ve çok daha fazla olmak üzere Zaire (Congo) ve Uganda'dan (10, 13) bildirilmiştir. Çin'de 1965 yılında % 80 mortalite ile seyreden bir salgın bildirilmiş, ancak ayrıntılı bilgi sunulmamıştır (16). 1975 ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti (17-27), Kongo (26), Moritanya (28), Burkina Faso (29), Tanzanya (26), Senegal'den (30) ayrıntılı çalışmalar sunulmuş, Orta Doğu ülkelerinden Irak (31,32), Pakistan (33), Birleşik Arap Emirlikleri (34, 35, 36), Suudi Arabistan (37), Umman Sultanlığı (38) ve Çin'den (39) önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibariyle Pakistan (40-42), İran (43), Senegal (44), Arnavutluk (45), Yugoslavya (46, 47), Bulgaristan (48), Türkiye (3, 7, 8), Kenya (49) ve Moritanya'dan (50) yeni salgınlar bildirilmiştir.

Yunanistan (51), Hindistan (52), Mısır (53), Portekiz (54), Macaristan (55), Fransa (1) ve Benin'den (1) serolojik bulgular bildirilmişse de olgu rapor edilmemiştir. KKKAV, Balkan Yarımadası'nda Romanya ve Yunanistan dışında endemiktir.

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 (3, 7, 8). Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezbahe ve çiftlik çalışanları da enfeksiyondan etkilenmektedirler. Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir.

Virüsün yaşam döngüsü ve mikrobiyolojik özellikleri

KKKAV, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* türündendir. Bu aile içinde yer alan diğer türler, *Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Phlebovirus* ve *Tospovirus*'lardır. *Nairovirus* grubu 34 farklı virüs ve yedi farklı serogrubu kapsamaktadır (56). *Bunyaviruslar*, zarflı ve negatif polaritesi olan tek iplikçikli RNA parçacığından oluşmaktadırlar (57). Viral replikasyon hakkında yeni veriler, yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir potansiyel oluşturmaktadırlar. Viral glikoproteinler, duyarlı hücreler üzerindeki reseptörlerin tanınmasından sorumludurlar.

Filogenetik çalışmalar

Virüs 1970 yılında KKA olarak



Şekil 1. KKA'nın dünyadaki dağılımı

Tablo 1. 1945 yılından bugüne bildirilen KKKK salgınları

Coğrafi bölge	Yıllar	Olgu sayısı	Olgu ölüm oranı (%)	Meslekler
Güneydoğu Avrupa				
Kırım	1944-45 ¹	200	10	Askerler
Astrahan	1953-63 ¹	104	17	Tarım ve sağlık çalışanları
Rostov	1963-69 ¹	323	15	Tarım çalışanları
Bulgaristan	1953-74 ²	1105	17	Tarım ve sağlık çalışanları
	1975-96 ⁴⁷	279	11	Tarım çalışanları
	1997-03 ⁴⁷	138	21	Tarım çalışanları
Arnavutluk	2001 ⁴⁴	7	Hayatta kaldı	Tarım ve sağlık çalışanları
Kosova	2001 ⁴⁶	18	33	Tarım çalışanları
Türkiye	2002-04 ⁹	399	5	Tarım çalışanları
Asya				
Çin	1965-94 ³⁹	260	21	Tarım çalışanları
	1997 ³⁹	26	24	Tarım çalışanları
Kazakistan	1948-68 ¹	75	50	Tarım çalışanları
Tacikistan	1943-70 ¹	97	23	Tarım ve laborat. çalışanları
Pakistan	1976 ³³	14	29	Çoban, sağlık çalışanları
	1994 ⁴¹	3	Bilinmiyor	Sağlık çalışanları
	2000 ⁴²	9	55	Tarım ve sağlık çalışanları
Orta Doğu				
Birleşik Arap E.	1979 ^{34, 35}	6	50	Sağlık çalışanları
	1994-95 ³⁶	11	73	Tarım çalışanları
Irak	1979-80 ^{31,32}	55	64	Tarım çalışanları
Suudi Arabistan	1990 ³⁷	7		Tarım çalışanları
Umman Emirliği	1995-96 ³⁸	4	Bilinmiyor	Tarım çalışanları
İran	2003 ⁴³	81	18	Tarım çalışanları
Afrika				
Zaire (Kongo)	1956 ¹	2	Hayatta kaldı	Hekim
Uganda	1958-77 ¹	12	8	Laboratuvar çalışanları
Moritanya	1983 ^{2, 28}	1	Hayatta kaldı	Deve sahibi
	2004 ⁵⁰	38	29	Tarım ve sağlık çalışanları
Burkina Faso	1983 ²	1	Hayatta kaldı	Bilinmiyor
Güney Afrika C.	1981-86 ²	32	31	Çiftçiler, sağlık çalışanları
Tanzanya	1986 ²	1	Hayatta kaldı	Öğrenci
Güneybatı Afrika	1986 ²	1	Hayatta kaldı	Bilinmiyor
Kenya	2000 ⁴⁹	1	Öldü	Tarım çalışanları

adlandırıldığında (15), farklı coğrafyalarda saptanan virüsün antijenik yapılarının farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak, nükleik asit sekans analizi tekniklerinin gelişmesiyle genetik çeşitlilikler ortaya çıktı. Bu çalışmalara göre sekiz farklı genetik grup bulunmaktadır (48). Türkiye'den izole edilen KKKAV izolatları Güneydoğu Rusya ve Kosova suşlarına yakındır ve İran'da 2002'de görülen salgındaki suşlardan farklıdır (7).

Ekoloji

Vertebrali rezervuar konakçılar

KKKAV doğada kene-vertebrali-kene döngüsü içinde dolaşır. İnsanlar, hayvanlar ile temas sonrası KKKK virüsü ile enfekte olsalar da (1, 2, 20, 26), virüsün hayvanlarda hastalık yaptığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Endemik bölgelerde hayvanlar arasında yapılan antikör saptanması çalışmalarında sığırlar ve koyunlarda prevalans yüksektir (2). KKKAV enfeksiyonu, karpiller ve tavşanlar gibi

kenelerin immatur formlarına da konaklık yapan daha küçük hayvanlarda da gösterilmiştir (1, 2). Diğer yandan, KKKAV'ye karşı antikörler, Avrupa, Asya ve Afrika'nın çeşitli bölgelerinde atlar, eşekler, keçiler ve domuzların serumlarında gösterilmiştir (2). Güney Afrika'da devekuşu eti endüstrisinde (21) ve mezbahasında çalışan işçilerin (58), kan teması ya da deri yüzerken kenelere temas sonucu enfekte oldukları bildirilmiştir. Salgın sırasında kuşlarda antikör saptanmamışsa da (59, 60), devekuşları deneysel olarak enfekte edilmiş ve enfeksiyondan sonra 1-4 gün boyunca viremi gözlenmiştir (58). Bu çalışma sonucunda halk sağlığını yakından ilgilendiren bir sonuca ulaşılmış ve kuşların kenelerden temizlendikten sonra, kesilinceye kadar 14 gün beklenmesi önerilmiştir.

Vektör olarak keneler

KKKAV, *Hyalomma* genusundan kenelerle, özellikle de *H. marginatum marginatum*

tarafından taşınmaktadır. KKKAV ilk olarak 1960'larda *Hyalomma* genusunun yetişkin formlarından izole edilmiştir (1, 2). Viral izolatlar, sahadan toplanmış yumurtalar ve immatür *H. marginatum* kenelerinden de izole edilmiş ve böylece transovaryal (enfekte anneden yumurtalara) ve transstadial (larvadan nimf ve yetişken forma) geçiş gösterilmiştir (2). Avrupa, Asya ve Afrika'da KKKAV'nin görüldüğü yerler *Hyalomma* genusundan kenelerin dağılımı ile benzerlikler göstermektedir (1, 2). *H. marginatum marginatum* aynı zamanda Akdeniz *Hyalomma*'sı olarak bilinmektedir ve Avrupa'daki KKKAV'nin ana vektörüdür.

İklim değişikliği

İklim değişikliği, kene popülasyonunun çoğalmasını kolaylaştıran ve buna bağlı olarak kene ile bulaşan hastalıkların görülmesini artıran etkenlerden biridir (61, 62). Kuzey yarıkürede *Hyalomma marginatum marginatum* genellikle bahar aylarından Nisan ve Mayıs'ta sıcaklığın artmasıyla aktive olur ve Mayıs ve Eylül ayları arasında immatür hali aktif olarak bulunur (63). Ülkemizde Nisan ayında 5°C'yi geçen gün sayısının ve Nisan ayındaki ortalama sıcaklığın salgının görülmesinden önceki yıllarda giderek arttığı saptandı (64). Ancak, iklim değişikliğinin son 20 yıldır Avrupa'da kene ile bulaşan hastalıklardaki artışı açıklayamayacağı ileri sürülmüştür (65). İklim değişikliğinin ötesinde KKKAV salgınları, çeşitli evrelerdeki *Hyalomma* türü kenelerin yaşayabileceği uygun iklimsel koşullar temelinde bir dizi çevresel etmenlerin etkisinde gelişebilmektedir (1). Bu çevresel değişiklikler, savaş nedeniyle tarım alanlarının boşaltılması, boşaltılan bölgelere askeri personelin ya da yeni grupların yerleştirilmesi, büyük ölçekli kolektivizasyon, doğal dokunun değişmesi, sel alanlarının tarım alanına dönüştürülmesi ve sel kontrolüdür (1). İkinci Dünya Savaşı sırasında, Kırım'ın Naziler tarafından işgali sırasında (1941-1944), normal tarımsal faaliyetler durdurulmuş ve tavşan avlama yasağı getirilmiştir. Sovyet birlikleri 1944 yılında dağlık Kırım steplerini ele geçirdiğinde, tavşanların sayısının çok fazla olduğu görülmüş ve modern dönemde bilinen ilk salgın ortaya çıkmıştır (1). İlginç olarak, bu senaryoya benzer bir açıklama Türkiye için de geçerli olabilir (64), 2002 salgını öncesinde, 1995 ve 2001 yılları arasında terör nedeniyle bazı bölgelerde avlanma ve tarım yasağı

uygulanmış ve daha sonra bu bölgelerde keneleri taşıma potansiyeli yüksek olan tavşan ve yaban domuzu popülasyonunun çoğaldığı gözlenmiştir. Göçmen kuşların keneleri taşımadaki potansiyel rolleri araştırılmıştır (66, 67), ancak henüz anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Klinik seyir

İnsanlar, bugüne kadar hastalığın tanımlandığı tek konakçılardır (2, 4). Enfekte olanların hasta olma olasılıkları 0.215'tir, diğer bir ifadeyle, enfekte olan her beş kişiden birinde hastalık gelişmektedir (68). KKKAV enfeksiyonunun tipik seyri dört ana bölümde tanımlanır; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemler (1).

İnkübasyon dönemi, kenenin ısırması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir ve kesin bir rakam vermek güç olsa da 3-7 gün olarak bildirilmiştir (1, 27). Hastaların %50-60'ında kene ısırma öyküsü vardır (3, 7, 8). İnkübasyon süresi, viral yük ve enfeksiyon yoluna bağlı olarak değişebilir, örneğin kan yoluyla geçişlerde daha kısadır. Hastaneye başvurmadan önce geçen ortalama gün sayısı Türkiye'de 5.5 gün (2) ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3.5 gün olarak bildirilmiştir (36).

Prehemorajik dönem, ani ateş yükselmesi (39-41 °C), baş ağrısı, miyalji, baş dönmesi (1-4, 7, 8, 27 ve 36) ile karakterizedir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer (2). Ek belirtiler, ishal, bulantı ve kusmadır (2, 27, 36). Yüz, boyun ve göğüste hiperemi, konjonktivit bu dönemde görülür. Bu dönem 1-7 gün sürer.

Hemorajik dönem, kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3 ve 5. günlerinde başlar. Kanama, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada gelişir (2). Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında ilişki yoktur (1). Kanama bulguları peteşi, mukoz membranlar ve derideki büyük hematomlar arasında değişir (Şekil 2 ve 3). Vajina, dişeti ve beyin kanamaları bildirilmiştir (26). En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal), genital (vajinal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır (2, 69). Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Kliniğimizde izlediğimiz bir hastada ani ve şiddetli ağrı nedeniyle akut apandisit düşünülmüş, ancak opere edildiğinde apandisitte patoloji görülmemiş, buna karşın iç ve dış oblik kaslar

ve çekumda kanama saptanmıştır (70). Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir (1).

Konvelesan dönem hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Hastanede kalma süresi yaklaşık 9-10 gündür (2, 36). Konvelesan dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç dökülmesi, polinörit, solunum güçlüğü, kserostomi, zayıf görme, işitme ve hafıza kaybı bildirilmiştir (1), ancak bu bulguların hiçbiri Türkiye'deki salgında

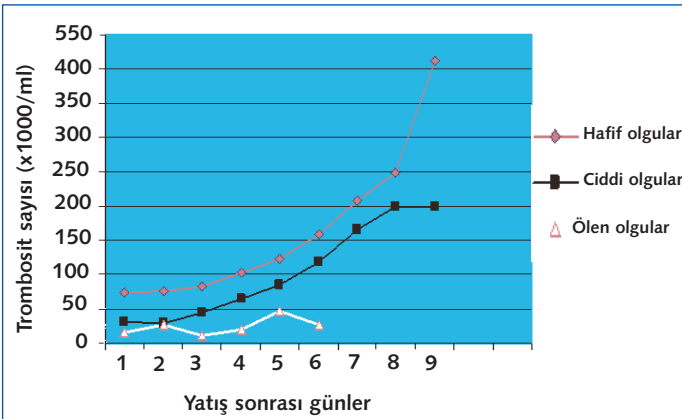


Şekil 2



Şekil 3

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Arşivi



Şekil 4. KKKK'nın dünyadaki dağılımı

görülmemiştir. Bradikardi ve kan basıncı düşüklüğü gibi kardiyovasküler değişiklikler 1979 yılında bildirilmişse de (1), son zamanlarda rapor edilmemiştir (2, 7, 8, 36). Hepatorenal yetmezlik Güney Afrika'dan bildirilmiş (27), ancak Türkiye'den bildirilmemiştir. Hastalığın relapsı yoktur.

Biyokimyasal testler

Trombositopeni enfeksiyonun değişmez bulgusudur (2, 27, 36). Hastalarda lökopeni, aspartat transferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktik dehidrogenaz (LDH), ve kreatinin fosfokinaz (CPK) yükseklikleri vardır. Hemostaz testlerinden protrombin zamanı, 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 (69) (Şekil 2).

Mortalitenin kestirimi Mortalite (%90) kriterleri, 1989 yılında Swanepoel ve arkadaşları tarafından tanımlandı (27). Buna göre hastalığın ilk beş gününde, lökosit sayısı $>10.000/\text{mm}^3$, ya da trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$, ya da AST >200 U/L, ya da ALT >150 U/L, ya da aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) >60 saniye, ya da fibrinojen <110 mg/dL bulunan hastalar ciddi seyirli olarak tanımlanmıştır. Hematemez, melena ve uykuya meyil, ölen hastalar arasında daha çok saptanan bulgulardır (8, 69). Ciddi seyirli hastalarda AST, ALT, LDH, düzeyleri daha yüksektir (2, 69). Ölen hastalarda, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin tanımladığı yaygın damar içi pıhtılaşma {dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)} kriterlerine göre DİK skorları daha yüksek bulunmuştur (71, 72). Ölen hastalarda antikor yanıtı çok düşüktür (22, 71).

Patogenez

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Viral hemorajik ateşlerin (VHA) ortak özelliği antiviral yanıtı başlatan hücrelere saldırılması ve konağın immun yanıtının bozulmasıdır (73). Hasar, virüsün replikasyonu ile birlikte immun ve vasküler sistemin zarar görmesi ile birlikte gerçekleşir (74).

Patogenezde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. Endotel iki biçimde hedeflenir:

1- Dolaylı olarak viral ya da virüsün yönlendirdiği konak kökenli etmenlerin endotel aktivasyona ve disfonksiyona yol açması ve/ya da

2- Doğrudan virüsün enfeksiyonu ve endotel hücreleri içinde çoğalması (75). Endotel hasarı trombosit agregasyonu ve degranülasyonunun stimülasyonu ile intrinsik koagülasyon kaskadını aktive ederek hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. Gerçekten de, ölen olgularda hastalığın erken evrelerinden başlayarak koagülasyon bozukluğunun göstergeleri vardır ve DİK hastalığın erken bulgularından biridir. Ölen hastalarda anlamlı olarak daha belirgin DİK saptanmıştır (71).

Türkiye'den bildirilen olgular arasında, 14 hastanın yedisinde (%50) reaktif hemofagositoz saptanmış ve KKKA enfeksiyonunda sitopeni görülmesinde hemofagositozun önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (7). Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- ∞ düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (71). Aynı çalışmada, proenflamatuar sitokinler ile DİK

skoru arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Tanı

Erken tanı hastalara müdahale ve nozokomiyal enfeksiyonun önlenmesi açısından çok önemlidir. Kuşkulanılan olgular, hematolojik destek ve ribavirin açısından değerlendirilmelidirler (Tablo 2). Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, virüsler ve enfeksiyon dışı etkenleri kapsar (Tablo 3). Pulmoner tutulum, ensefalit benzeri klinik tablolar ön planda değildir. Ayrıca, ateş ve hastalık gelişimi akut seyirli olduğundan öyküsü 2-3 haftayı bulan hastalarda tanıdan uzaklaşırlar. Örnek olarak, KKKA, nedeni bilinmeyen ateşlerin klasik tanımı içinde yer almaz.

Seroloji

Hastalığın başlamasından yedi gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanabilir (76). Spesifik IgM düzeyi enfeksiyondan dört ay sonra saptanamayacak kadar azalır, ama IgG düzeyleri beş yıl boyunca saptanabilir. Yeni bir enfeksiyon, çift örnekli serumda dört kat titre artışı ya da tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ile tanımlanır (77).

Tablo 2. Olgulara yaklaşım için algoritma

<p>Kuşkulu olgunun değerlendirilmesi Klinik belirtiler (Ateş, miyalji, kanamalar) Öykü</p> <ol style="list-style-type: none">Endemik bölgeden gelmiş olmakEndemik bölgelerde aktiviteler (piknik, gezi gibi)Kene ısırmasıEndemik bölgede hayvancılık ile uğraşma <p>Laboratuvar testleri (Düşük trombosit ve lökosit, yüksek AST, ALT, LDH, CPK)</p> <p>Koruyucu önlemler</p> <ol style="list-style-type: none">Hastanın izolasyonuSağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimiBariyer önlemlerinin kullanılması <p>Tanının kesinleştirilmesi PZR ve ELISA için serum</p> <ol style="list-style-type: none">IgM ya da PZR pozitifliği tanıyı kesinleştirir.Ayırıcı tanı için serum <p>Tedavi kararları</p> <ol style="list-style-type: none">Ciddiyet kriterlerinin tanımlanması ve ribavirin verilir verilmeyeceğine karar verilmesi.Tanı kesinleştirilmemişse diğer olası etkenlerin gözden geçirilmesi gerekir. Doksisisiklin ya da eşdeğeri ilaç başlanmalıdır.Hematolojik destek<ol style="list-style-type: none">Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazmaTrombosit solüsyonlarıSolunum desteği <p>İzlem</p> <ol style="list-style-type: none">Hastalığın relapsı yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak takibi gerekmez.Viruse maruz kaldığından kuşkulanılan sağlık çalışanları, tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle 14 gün boyunca izlenmelidirler.

Tablo 3. Ayırıcı tanı

Hastalık	Ayırıcı tanı
Enfeksiyonlar	
Bruselloz	Pansitopeni, Wright aglütinasyonu
Q ateşi	Seroloji (ELISA ya da IFAT)
Riketsiya	Weil-felix testi
Erlıhiyoz	Seroloji (ELISA)
Hanta	Pulmoner ya da renal tutulum, seroloji, PZR
Diğer kanamalı ateşler	
Ebola	Coğrafi bölge
Marburg	Coğrafi bölge
Leptospira	Aglutinasyon
Salmonella	Widal testi
Enfeksiyon dışı nedenler	
Vitamin B12 eksikliği düzeyi	Pansitopeni ve serumda vitamin B12
Febril nötropeni	Altta yatan hastalık - İlaç yan etkileri
Metamizole	Öykü

Virüsün izolasyonu

Virüs izolasyonu biyogüvenlik -4 standartları olan laboratuvarlarda yapılmalıdır. Hücre kültüründe virüsün izolasyonu, örneklerin yenidoğan farelere intrakraniyal ya da intraperitoneal inokulasyonuna göre daha basit ve hızlıdır, ancak daha az duyarlıdır (78). Virüs izolasyonu 2-5 günde başarılıdır, ancak hücre kültürlerinin duyarlılığı azdır ve genellikle hastalığın ilk beş gününde olanaklıdır.

Moleküler yöntemler

Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi, KKKAV enfeksiyonun hızlı tanısında tercih edilmesi gereken yöntemdir. Yöntem son derece özgün, duyarlı ve hızlıdır (79).

Tedavi

Hastaların tedavisinde destekleyici tedavi esastır. Destekleyici tedavi, trombosit, taze donmuş plazma ve eritrosit solüsyonlarının verilmesi ile gerçekleşir. Bu tedaviler günde bir ya da iki kez tam kan sayımı ile izlenmelidir. Hastaların olabilecek kanama odakları izlenmeli ve peptik ülser hastaları için histamin reseptör blokörleri gibi koruyucu önlemler alınmalıdır. Sıvı ve elektrolit dengesi dikkatlice izlenmelidir.

Ribavirin, etki mekanizması tam olarak bilinmese de kullanılabilir tek antiviral ilaçtır. İn vitro bir çalışmada, ribavirinin viral aktiviteyi inhibe ettiği ve bazı KKKAV suşlarının diğerlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (80). Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, ribavirin tedavisinin mortaliteyi

anlamli olarak azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (81). Bununla birlikte ribavirin kullanımı hala tartışmalıdır. Etik kısıtlardan dolayı randomize klinik çalışmalar yapılması olanağı bulunmadığı için, ribavirin etkisi ancak gözlemsel çalışmalarla tanımlanmıştır (2, 41, 82). Hafif seyirli olguların tedavisi gerekli değildir (2). Hastalar değerlendirildikten sonra ciddi olgular tanımlanmalı ve tedavi edilmelidirler. İlacın oral ve intravenöz formları pek çok ülkede bulunmaktadır ancak intravenöz formu ülkemizde yoktur. Toplam tedavi süresi 10 gündür (başlangıçta 30 mg/kg ve sonra dört gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg ve altı gün boyunca 8 saatte bir 7.5 mg/kg (82)). KKKAV hastalar arasında yapılan çalışmalarda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir. İlacın gebelerde kullanımı kontrendikedir.

Hastalığı geçirenlerden elde edilen konvelesan plazmanın pasif immunoterapi olarak uygulanması yararlı bulunmuştur (83). Ancak bu çalışmada kontrol grubu yoktur ve yalnızca yedi hasta ile sınırlıdır.

Risk Grupları ve Korunma

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 (84).

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler (20, 37, 49). Hayvan kesimi sırasında kenelere maruz kalmanın asıl riski oluşturduğu bazı olgularda ileri sürülmüştür (21, 85). Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, enfekte doku ve kan ile temas etmemelidirler. Ayrıca deri koruyucu kimyasallar da kullanılabilir (84).

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların izlemi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKAV enfeksiyonu bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Bulgaristan'da 1953 ve 1965 yılları arasındaki salgından sonra %52 ölüm oranıyla 42 nozokomiyal olgu saptanmıştır (2). Pakistan'da 1976 yılında biri cerrah olmak üzere üçü ölen

11 sağlık çalışanında hastalık saptanmıştır (33). Dubai'de 1979 yılında bir salgında beş sağlık çalışanı hastalanmış ve ikisi ölmüştür (35). Irak'ta 1979 yılında hastalanan iki sağlık çalışanından ikisi de ölmüş (31), 1984'te Güney Afrika'da hastalanan sekiz sağlık çalışanından ikisi ölmüş (21), Pakistan'da 1994 yılında üç sağlık çalışanı enfekte olmuş (41) ve 2002 yılında enfekte olan iki sağlık çalışanından biri ölmüş (40), 2002 yılında Arnavutluk'ta bir (45), 2003 yılında Moritanya'da (44) 15 sağlık çalışanın enfekte olduğu bildirilmiştir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005 yazında iki sağlık çalışanı enfeksiyon nedeniyle izlenmiş ve şifa ile taburcu edilmişlerdir.

Enfekte kana maruz kalan sağlık çalışanlarının %8.7'sinde ve iğne yaralanması olanların %33'ünde hastalık gelişmektedir (24). Perkütan yaralanma en yüksek bulaştırıcılık oranına neden olur (11, 20, 21, 24). Hastalığın bulaşmasında diğer önemli risk faktörleri, gastrointestinal kanamanın önlenmeye çalışılması ve tanısı konulmamış hastaların acil serviste ameliyata alınmasıdır (25).

Enfeksiyonun hava yoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşkulandırılmış olsa da, dökümanite edilmemiştir (1, 2). Bir anneden çocuğa geçiş bildirilmiştir (86). Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 2005 yılında enfekte anneden fetusa geçiş olan iki gebe olgu saptanmıştır.

Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri kesinlikle kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin etkili olduğu bildirilmiştir (87). Türkiye'deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmamıştır (88). Bu durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada iğne yaralanması olan bir sağlık çalışanına koruyucu olarak ribavirin verilmiştir (42). Ancak, sağlık çalışanlarının tam kan sayımı ve biyokimyasal testleriyle en az 14 gün boyunca izlenmesinin yeterli olacağı ve profilaktik ribavirine gerek olmadığı da ileri sürülmektedir.

Yaklaşık 30 yıl önce, enfeksiyonun endemik olduğu bir bölgede sağlık çalışanları ve ordu personeli arasında bir aşılama programı uygulanmış, bu uygulama sonucunda olguların ve ölüm oranının azaldığı bildirilmiş (47) olmakla birlikte, deneyim belirli bir dönem ve bir ülke ile sınırlıdır.

İletişim: Dr. Önder Ergönül

E-posta: onderergonul@yahoo.com

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14
2. Watts D.M., Ksiassek T.G., Linthicum K.J. and Hoogstraal H. Crimean-Congo Hemorrhagic fever. In T.P. Monath, ed. *The arboviruses: epidemiology and ecology*, vol.2. CRC, Boca Raton, FL,USA, 1988 177-260.
3. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. The characteristics of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 285-89.
4. Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-160.
5. Sidwell RW, Smee DF. Viruses of the Bunya- and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral Res* 2003; 57: 101-11.
6. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp>, 01 June 2005.
7. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384.
8. 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: 385-9.
9. The Ministry of Health of Turkey, The reports of Communicable Diseases Department [Turkish], Ankara, 2005.
10. Simpson DIH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Weinbern MP, Kibukamusoke JW. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. *Human isolations-clinical notes*. *East Afr Med J* 1967; 44: 87.
11. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131: 233-6.
12. Begum F, Wisseman CL Jr, Casals J. Tick-borne viruses of West Pakistan. IV. Viruses similar to or identical with, Crimean hemorrhagic fever (Congo-Semunya), Wad Medani and Pak Argas 461 isolated from ticks of the Changa Manga Forest, Lahore District, and of Hunza, Gilgit Agency, W. Pakistan. *Am J Epidemiol* 1970; 92: 197-202.
13. Woodall JP, Williams MC, Simpson DI. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. II. Identification studies. *East Afr Med J* 1967; 44: 93-8.
14. Causey OR, Kemp GE, Madbouly MH, David-West TS. Congo virus from domestic livestock, African hedgehog, and arthropods in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19: 846-50.
15. Casals J, Henderson BE, Hoogstraal H, Johnson KM, Shelokov A. A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969 *J Infect Dis* 1970;122: 437-53.
16. Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YQ, Li F, Cai BJ, Gao SY. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 1179-82.
17. Gear JH, Thomson PD, Hopp M, Andronikou S, Cohn RJ, Ledger J, Berkowitz FE. Congo-Crimean haemorrhagic fever in South Africa. Report of a fatal case in the Transvaal. *S Afr Med J* 1982; 62: 576-80.
18. Swanepoel R, Struthers JK, Shepherd AJ, McGillivray GM, Nel MJ, Jupp PG. Crimean-congo hemorrhagic fever in South Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1407-17.
19. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP. Investigations following initial recognition of Crimean-Congo haemorrhagic fever in South Africa and the diagnosis of 2 further cases. *S Afr Med J* 1985; 68: 638-41.
20. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, Miller GB. A common-source outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever on a dairy farm. *S Afr Med J* 1985; 68: 635-7.
21. 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: 711-7.
22. van Eeden PJ, van Eeden SF, Joubert JR, King JB, van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J* 1985; 68: 718-21.
23. Joubert JR, King JB, Roussouw 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: 722-8.
24. van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985; 68: 729-32.
25. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Leman PA, Blackburn NK, Hallett AF. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part V. Virological and serological observations. *S Afr Med J* 1985; 68: 733-736.
26. Swanepoel R, et al., Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-32.
27. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 794-800.
28. Saluzzo JF, Aubry P, McCormick J, Digoutte JP. Haemorrhagic fever caused by Crimean Congo haemorrhagic fever virus in Mauritania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 268.
29. Saluzzo JF, Digoutte JP, Cornet M, Baudon D, Roux J, Robert V. Isolation of Crimean-Congo haemorrhagic fever and Rift Valley fever viruses in Upper Volta. *Lancet* 1984; 1: 1179.
30. Chapman LE, Wilson ML, Hall DB, LeGuanno B, Dykstra EA, Ba K, Fisher-Hoch SP. Risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever in rural northern Senegal. *J Infect Dis* 1991; 164: 686-92.

31. 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 Organ* 1981; 59: 85-90.
32. Tantawi HH, Al-Moslih MI, Al-Janabi NY, Al-Bana AS, Mahmud MI, Jurji F, Yonan MS, Al-Ani F, Al-Tikriti SK. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Iraq: isolation, identification and electron microscopy. *Acta Virol* 1980; 24: 464-7.
33. Burney M, Ghafoor A, Saleem 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.
34. Baskerville A, Satti A, Murphy FA, Simpson DI. Congo-Crimean haemorrhagic fever in Dubai: histopathological studies. *J Clin Pathol* 1981; 34: 871-4.
35. 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.
36. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection* 1997; 25: 364-7.
37. 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: 275-8.
38. Williams RJ, Al-Busaiby S, Mehta FR, Maupin GO, Wagoner KD, Al-Awaidy S, Suleiman AJ, Khan AS, Peters CJ, Ksiazek TG. Crimean-congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 99-106.
39. Papa A, Ma B, Kouidou S, Tang Q, Hang C, Antoniadis A. Genetic characterization of the M RNA segment of Crimean Congo hemorrhagic fever virus strains, China. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 50-3.
40. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, Balouch AH, Bashir K. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 284-7.
41. Sheikh AS, Sheikh AA, Sheikh NS, Rafi-U-Shan, Asif M, Afridi F, Malik MT. Bi-annual surge of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF): a five-year experience. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 37-42.
42. Smego RA, Sarwari AR, Siddiqui AR. Crimean-congo hemorrhagic fever: Prevention and control limitations in a resource poor country. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1731-5.
43. 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: 1613-8.
44. Nabeth P, Thior M, Faye O, Simon F. Human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1881-2.
45. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaça A, Harxhi A, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 603-6.
46. Drosten C, Minnack D, Emmerich P, Schmitz H, Reinicke T. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1122-3.
47. Papa A, Bozovic 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: 852-4.
48. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1465-7.
49. Dunster L, Dunster M, Ofuła V, Beti D, Kazooba-Voskamp F, Burt F, Swanepoel R, DeCock KM. First documentation of human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1005-6.
50. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IO, Niang M, Wague B, Diop D, Diallo M, Diallo B, Diop OM, Simon F. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2143-9.
51. Antoniadis A, Casals J. Serological evidence of human infection with Congo-Crimean hemorrhagic fever virus in Greece. *Am J Trop Med Hyg.* 1982; 31: 1066-7.
52. Shanmugam J, Smirnova SE, Chumakov MP. Presence of antibody to arboviruses of the Crimean Haemorrhagic Fever-Congo (CHF-Congo) group in human beings and domestic animals in India. *Indian J Med Res.* 1976 Oct; 64(10): 1403-13.
53. Darwish MA, Imam IZ, Omar FM, Hoogstraal H. Results of a preliminary seroepidemiological survey for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Egypt. *Acta Virol* 1978; 22: 77.
54. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal. *Acta Virol* 1985; 29: 324-8.
55. Horvath LB. Precipitating antibodies to Crimean haemorrhagic fever virus in human sera collected in Hungary. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1976; 23: 331-5.
56. van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DML, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mago MA, McGeoch DJ, Pringle CR, Wicksten RB. 7th report of the International Committee of Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy* 2000, 599-621.
57. Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS. Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 91-141.
58. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, Bruckner GK, Burger WP. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 427-32.
59. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 1004-7.
60. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, McGillivray GM, Searle LA. Antibody to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 133-42.
61. Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, Patz JA. Climate Variability and Change in the United States: Potential Impacts on Vector- and Rodent-Borne Diseases. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 223-233.
62. Estrada-Pena A. Forecasting habitat suitability for ticks and prevention of tick-borne diseases. *Vet Parasitol* 2001; 98: 111-132.
63. Walker RA, Bouittour A, Camicas JL, et al. Tick of Domestic Animals in Africa. A Guide to Identification of Species, The University of Edinburgh, UK, 2003: 114.
64. Ergonul O, Ak Gunduz S, Kocaman I, Vatanser Z, Kortan V. Changes in temperature and the Crimean Congo Hemorrhagic Fever outbreak in Turkey. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2-5, 2005, Copenhagen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (S2): 360.
65. Randolph SE. Evidence that climate change has caused 'emergence' of tick-borne diseases in Europe? *Int J Med Microbiol.* 2004; 293 (S37): 5-15.
66. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 519-25.
67. Rodriguez L L., G. O. Maupin, T. G. Ksiazek, O. E. Rollin, A. S. Khan, T. F. Schwarz, R. S. Lofts, J. F. Smith, A. M. Noor, C. J. Peters, and S. T. Nichol. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 512-518.
68. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikov OY. An epidemiological model of Crimean Hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 260.
69. Celikbas A, Ergonul O, Baykam N, Eren S, Esener H, Dokuzoguz B. Analysis of the mortality among the patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever virus infection. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2-5, 2005, Copenhagen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (S2): 19.
70. 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: 363-5.
71. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of IL-6, IL-10, and TNF-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* (baskıda).
72. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2416-21.
73. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med.* 2004; 10: S110-21.
74. Schnittler HJ, Feldman H. Viral hemorrhagic fever- a vascular disease? *Thromb Haemost* 2003; 89: 967-972.
75. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002; 30: S268-73.
76. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S801-6.
77. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, Gould EA, Gritsun TS, Heinz FX, Labuda M, Lashkevich VA, Loktev V, A, Lvov DV, Mandl CW, Niedrig M, Papa A, Petrov VS, Plyusnin A, Randolph S, Suss J, Zlobin VI, de Lamballerie X. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1040-55.
78. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 551-62.
79. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57: 61-87.
80. 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: 581-5.
81. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993; 22: 309-25.
82. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid, Mc Cormick JB. Crimean Congo-Haemorrhagic Fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995; 396: 472-475.
83. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet* 1990; 31: 791-2.
84. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>, 01 June 2005.
85. 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: 337-45.
86. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Possible horizontal transmission of crimean-congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 55-7.
87. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, Bashir N, Baqai HZ, Ahmad M, Balouch AH, Bashir K. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 471-3.
88. Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B. The risk of Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus infection among Health Care Workers. *Int J Infect Dis* (baskıda).