

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

S. Sami KARTI

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), viral hemorajik ateşler gurubundan bir hastalıktır ve yakın zamanda ülkemizde yüzlerce vakanın görülmesi sebebiyle önem kazanmıştır. Kene ısırması ile bulaşan zoonoz bir hastalık olup multi-sistemik tutulum yanında ciddi morbidite ve mortalite ile karakterizedir. Hastalığın etkeni olan RNA virusu kenelerden hayvanlara veya direk olarak insanlara bulaştırılabilir. Hayvancılıkla uğraşan kişiler hastalığı enfekte hayvanlardan alabilir ve en büyük risk gurubunu oluştururlar. Hastaların kan ve vücut salgıları ile de insandan-insana geçiş olabilir. Nozokomial geçiş riski olması sebebi ile bu tür vakaları takip eden tüm sağlık çalışanlarının KKKA konusunda yeterince bilgilendirilmeleri şarttır. Bu yazıda ülkemizde son yıllarda giderek artan ve önlenemeyen KKKA hakkında ayrıntılı klinik bilgi vermenin yanında bu hastalığı önlemenin yollarını tartışacağız.

KKKA Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Hastalığın etkeni Bunyaviridae ailesinin Nairovirus genusundan bir RNA virusudur. Nairoviruslar genelde tek sarmallı RNA içeren küresel yapıda yaklaşık 85 ila 100 nm çapta zarflı virustlardır. Hastalık Kırım hemorajik ateşi olarak ilk defa 1944 yılında batı Kırım'da tarlalarından mahsül kaldırmaya çalışan yerli halka yardım eden iki yüzü aşkın Rus askerinde ortaya çıkan ateş ve ciddi kanama ile tanımlanmıştır [1]. Aynı hastalık Rusya'nın değişik bölgelerinde ve Balkanlarda da tarif edilmiş ancak etken olan virus bir dönem için gösterilememiştir. Kongo Cumhuriyetinde 1967 de görülen bir hemorajik ateş vakasından izole edilen virusun [2] daha sonra Kırım Hemorajik ateşi vakalarından izole edilen virus ile aynı olduğu gösterilmesi ile virus Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi

virüsü olarak adlandırılmıştır [3]. Hastalık Kırım başta olmak üzere eski Sovyetler Birliği olarak anılan bir çok doğu Avrupa ülkesinde, Türkiye, Eski Yugoslavya, Arnavutluk, Bulgaristan, Yunanistan olmak üzere çoğu balkan ülkelerinde, Zaire, Kenya, Kongo, Kenya, Güney Afrika Cumhuriyeti gibi birçok Afrika ülkelerinde, Umman, Suudi Arabistan, Dubai, Irak, İran, Kazakistan, Çin ve Pakistan gibi Asya ve Orta Doğu ülkelerinde içine alan geniş bir coğrafyada görülmektedir [4-13]. Türkiye'den KKHA vakaları son dört yıl içerisinde özellikle doğu anadolu ve bazı karadeniz illerinde; Tokat, Yozgat, Sivas, Kelkit vadisi bölgelerinden bildirilmiştir. (6,7)

Nairovirus genusunun üyesi olan tüm virüsler argasid veya ixodid keneler aracılığıyla diğer canlılara bulaştırılırlar. Bu virüslardan sadece üçünün; Dugbe, Nairobi koyun virüsü ve KKHA virüsü, insanlarda hastalık etkeni olabileceği gösterilmiştir. KKKA virüsleri argasid kenelerden ziyade ixodid gurubu kenelerce ve bu guruptan da özellikle *Hyalomma* genusu kenelerce (*Hyalomma marginatum marginatum*) bulaştırılırlar [14]. Keneler virus için hem rezervuar konak hem de vektör konak rolünü üstlenmektedirler. Enfekte olan keneler virüsü tüm yaşamları boyunca taşıyabilirler. Kenelerde virüsün taşınması mevsimsel özellik taşımaz, yaz ve kış ayları boyunca virüsü bünyelerinde bulundurabilirler. Keneler arasında virüsün geçişi trans-ovarial, trans-stadial veya horizontal yolla olabilir [15]. Bu şekilde kene popülasyonları arasında virüsün devamlılığı sağlanmakla birlikte kenelerin virüsü aldıkları en önemli kaynak immatür dönemlerinde yapıştıkları küçük vertebralı hayvanlar (tavşan, sıçan vb) gösterilmektedir [16, 17]. Nimf veya larva dönemindeki keneler genelde küçük vertebralı hay-

vanlar ve kuşlara yapışarak beslenirler, yetişkin dönemlerinde ise daha çok büyük baş hayvanları tercih ederler, yetişkin keneler enfekte büyükbaş hayvanlardan beslenme esnasında da virusu alabilirler [16, 18]. İnsanları enfekte eden keneler de yine yetişkin dönemdeki kenelerdir [16]. Evcil veya vahşi çok çeşitli büyükbaş hayvanlar (sığır, koyun, keçi vb.) keneler aracılığıyla enfekte olabilirler; burada çeşitli kuş türleri büyük önem taşımaktadır, göçleri esnasında uzak mesafeler arasında enfekte kenelerin taşınmasında rol oynayabilirler [19-24]. Türkiye'deki 2 vakadan izole edilen suşların Rus ve Kosova suşlarına benzemesi hastalığı göçmen kuşlar vasıtası ile Türkiye'ye taşındığını göstermektedir (6). Hayvanlarda hastalık asemptomatik seyrederek ve ortalama bir hafta kadar süren bir viremi periyodu olmaktadır.

İnsanlara virusun bulaşması; enfekte kenelerin ısırması, enfekte hayvanların kan ve sekresyonları veya enfekte insanların kan ve sekresyonları ile olabilir [13]. Büyükbaş hayvanlardan kenelerin temizlenmesi esnasında özellikle kene çıplak elle ezilirse açığa çıkan enfekte kan yoluyla virusun alınabileceği de gösterilmiştir. Bunun yanında çıplak elle sağılan enfekte hayvanlardan bulaş siktir. İnsanlarda KKKA virusu enfeksiyonu tesadüfidir ("accidental dead-end-host") ve insanlar enfeksiyon sonrası ciddi hastalık geliştiği bilinen tek canlılardır. KKKA için endemik olan bölgelerde büyükbaş hayvancılıkla uğraşanlar (çiftçiler, kasaplar, sütçüler, dericiler, çobanlar vb), veterinerler, görevli askeri birlikler ve kamp veya diğer doğa sporları amacı ile bu bölgelere seyahat edenler en önemli risk gurubunu oluştururlar [6, 20, 25-27]. Keneler virusları bünyelerinde her mevsim bulundurabilmelerine karşın insanlarda KKKA enfeksiyonu mevsimsel farklılık gösterir ve sıklıkla bahar ve yaz aylarında görülür [16]. Türkiye'de KKKA Mayıs ayında başlayıp Ağustos ayı sonunda sona erer. Kenelerin sıcak aylarda sayılarının artması ve yetişkin olanlarının bu dönemlerde daha hareketli olmaları en muhtemel sebeptir. Hastalığın zoonotik geçiş özelliklerinin yanında daha az görülen ancak önemli bir diğer geçiş yolu da nozokomial geçiştir. KKKA vakalarını takip eden tüm sağlık çalışanları iğne batması, enfekte kan ve salgularla mukozal kontak ve cerrahi yaralanmalar yolu ile virusu alabilirler [5, 28-32]. Kenelerden veya enfekte hayvanlardan insana bulaş olduğunda hastalığın inkübasyon süresi 2-5 gündür, nozokomial enfeksiyonlarda inkübasyon süresi ortalama 4-9 gün olarak bildirilmekle birlikte minimum 2 gün inkübasyon

süresi bildirilen vakalar da vardır [13]. Hastalığın hava yoluyla geçmediği bilinmektedir.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

KKKA ciddi morbidite ve mortaliteye sahip multisistemik tutulum gösteren bir hastalıktır. Vakaların çoğunluğu akut ateşli bir dönemden sonra toparlanmalarına rağmen özellikle hastanede yatırılarak takip edilmesi gereken vakaların üçte birinde mortalite gelişebilir [33]. Enteresan şekilde virus nozokomial yolla alındığında hastalığın inkübasyonu zoonotik yolla alınanlara göre biraz daha uzundur ve hastalık bu vakalarda daha şiddetli seyretmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde farklı düzeyde mortalite düzeyleri bildirilmekte ancak bunda virus subgrupları arasındaki patojenite farklılıklarının rol oynadığı düşünülmektedir.

Yaklaşık 2-9 günlük inkübasyon periyodundan sonra hastalık kendini ani gelişen ateş, üşüme, titreme, başağrısı, kas ve sırt ağrısı, eklem ağrıları ile gösterir. Bu şikayetleri bulantı, kusma ve karın ağrısı takip eder. Ekstremitelerde görülen ağrılar dayanılmaz olacak tarzda şiddetli ağrılar olabilir. Bazı vakalarda diyare görülebilir. Konjonktivalarda tutulum olmamasına rağmen yüzde ve boyun bölgesinde dikkati çeken kızarıklıklar olabilir. Bu şikayetleri takiben önce sırtta başlayan ve sonra tüm vücuda yayılan peteşiyal döküntüler olur. Uvula ve sert palat civarında kanamalı ekzantemler sık görülür. Tüm vakaların yaklaşık %75'inde hastalığın üç veya maksimum yedinci gününde tipik kanama bulguları ortaya çıkar; burun, diş etleri, gastrointestinal sistem, akciğerler ve genitouriner sistem kanamaları görülebilir. Tipik olarak kan alınan damar civarında yaygın ekimozlar oluşur ve bir miktar kan sızmaya devam eder. Bazı vakalarda çok yaygın purpurik döküntüler görülebilir. Vakaların %50'sinde hepatomegali veya splenomegali tespit edilebilir. Bazılarında pulmoner ödem ve plevral efüzyonlar gelişebilir. Başlangıçta boyun ağrısı, huzursuzluk hissi, kişilik bozuklukları olabilir ve bu durum vakaların %10-25'inde ajitasyon veya depresyon, koma gibi giderek ciddileşen santral sinir sistemi bulgularına dönüşebilir ve bu vakalarda prognoz kötüdür. Santral tutulum menenjit ya da ensefalit tablosundan çok, ensefalopati şeklindedir. Genel olarak mortalite oranları %30-50'lere ulaşabilir. En sık ölüm sebebi organ yetmezliği (kardiyak, serebral, karaciğer, böbrek, pulmoner), intrakranial kanama ve diğer iç organlarda ciddi kanamalardır ve genelde mortalite hastalığın 4-14'üncü günlerinde görülür [10, 13, 34, 35].

Hastalığın laboratuvar bulguları arasında lökopeni, trombositopeni, PTZ (parsiyel tromboplastin zamanı), PZ (protrombin zamanı), fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerinde artış dikkat çekicidir [32, 34, 36]. Lökosit sayısı genelede $3 \times 10^9 / L$ 'nin altındadır, başlangıçta normal veya hafif artmış bulunabilse de kısa sürede düşme görülecektir. Trombositopeni KKKA vakalarının en tipik laboratuvar bulgusudur, mortalitesi yüksek vakalarda daha ilk günlerde trombosit sayıları $20 \times 10^9 / L$ 'nin altına inebilir, bazılarında ise başlangıçta hafif düşük bir trombosit sayısı varken birinci hafta sonuna doğru sayı çok daha fazla azalır. Hastalığın başlangıcında çok düşük trombosit seviyesinin olması kötü prognoz işaretidir ve hastalığın seyri esnasında ciddi kanamalar gelişebilir. Kanamaların nedeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda kanama nedeni olarak endotel hasarının da rol oynadığı düşünülebilir. Trombositopeni ve lökopeninin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ülkemizde son dört yıl içerisinde görülen vakalardan özellikle Karadeniz Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji bölümünde yapılan kemik iliği incelemelerinde vakaların %50'sinde hemofagositoz gösterilmiştir. Günümüze kadar yayınlanan çalışmaların hiçbirinde KKKA vakalarında bu bulgudan bahsedilmemiş, sadece bir kaç yazıda kemik iliği değerlendirmesi yapılan az sayıdaki vakada myeloid seride ve trombositlerde azalma olduğundan bahsedilmiştir. Karadeniz'de görülen vakaların yapılan kemik iliği aspirasyonlarında belirgin hemofagositoz tespit edilmiştir. Hastaların yarısında hemofagositoz gösterilmesi sitopenilerin oluşmasında hemofagositozun önemli rol oynadığını göstermektedir.

Diğer testler arasında karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfotaz), laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz ve kreatinin düzeylerinde artış görülebilir. Yapılan otopsi değerlendirmelerinde, karaciğer enzimleri yüksek bulunan yedi vakanın beşinde karaciğerlerinde nekrotik alanlar tespit edilmiş, örneklerde özellikle santral ve portal venlerde trombus oluşumu ile çevre hepatositlerde yaygın nekroz tespit edilmiştir [34]. Kanama bulgularının gelişmesinde muhtemel bir diğer faktör de ciddi endotel tutulumuna bağlı vasküler hasar olmasıdır. Damar endotel yapılarında gelişen hasara trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları eklendiğinde kanama kaçınılmazdır. Diğer organlarda görülen kanamalarda da muhtemelen aynı mekanizma rol oynamaktadır. ALT değerlerinin 150 IU/L ve AST değerlerinin 200 IU/L üzerinde olması kötü

prognoza işaret eder. Kreatin fosfokinaz düzeylerinde artış ciddi kas tutulumunu gösterse de henüz elimizde patolojik olarak bu vakalarda ne tür bir kas hasarı olduğunu gösteren bilgi yok, ancak vakalarda hastalığın seyri esnasında dehidratasyonla birlikte kas kütlelerinde azalma, erime ve şiddetli kas ağrıları dikkati çekmektedir. Bu durumun rabdomyolize bağlı olduğu düşünülmekle beraber bunun için kesin kanıt gösterilememiştir.

TANI

Hastalığın morbidite ve mortalitesinin yüksek olması sebebi ile hızlı bir şekilde tanı konması gerekmektedir. Oldukça bulaşıcı bir virus olduğu için test işlemleri esnasında laboratuvar ve hasta takibinde gerekli koruyucu önlemler mutlaka alınmalıdır. Viremi hastalığın başladığı günden itibaren onikinci güne kadar sürebilir. Bu dönem içerisinde kan ya da doku örneklerinden virus izole edilebilir ve hücre kültüründe (CER, Vero E6 hücre kültürleri veya canlı farelerin serebral hücrelerine inoküle edilerek) üretilebilir [38]. Viral antijenlerin kan ve doku örneklerinde tespiti için çeşitli ELISA, IFA ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılabilir [39, 40]. RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) yöntemi ile virus geninin S segmenti (small segment) tespit edilebilir ve özellikle uygun şekilde saklanan örnekler bu yöntemle test edildiğinde oldukça başarılı sonuçlar alınabilir [41-43]. KKKA virusu kan örneklerinde +4 derecede 10 gün kadar stabil kalabilir, virus izole edilmek istendiğinde ya da RT-PCR testi ile gösterilmek istendiğinde örneklerin -80 derece veya altında saklanması gerekmektedir. Hastalığın ilk haftası içerisinde virus izolasyonu, antijen testleri ya da RT-PCR tanıda en uygun testlerdir.

Hastalığın altıncı gününden itibaren virusa karşı geliştirilen antikorlar serumda ELISA veya IFA yöntemi ile tespit edilebilir [44-46]. Ortalama hastalığın 7-9'uncu günlerinden itibaren IgM ve IgG antikorları ortaya çıkar, ilerleyen gün ve haftalarda ise titre artar. Mortalite erken geliştiğinden özellikle ciddi vakalarda henüz yeterli antikor titresini gelişmeden vakalar kaybedilebilir. Bu sebeple antikor düzeyleri hastalığın ilk haftasında yardımcı olmaz. IgM düzeyleri 4 aya kadar tespit edilebilir, IgG titreleri ise 5 yıl kadar pozitif kalabilir ve zaman içerisinde tespit edilemeyecek düzeylere gerileyebilir [47]. Nötralize edici antikorlar hastalığın onuncu gününden sonra ortaya çıkar ve çok uzun yıllar pozitif kalır.

TEDAVİ

KKHA tanısı konan veya şüphesi olan vakalar izole odalarda takip edilmelidir. Hastaların takibi esnasında, aşağıda hastalıktan korunma kısmında ayrıntılı olarak bahsettiğimiz şekilde gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır. Tedavide ana unsur destek tedavisidir. Sıvı ve elektrolit dengesi yeterli düzeylerde tutulmalı, gerektiğinde kan, trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları yapılmalıdır. Şiddetli ağrısı olan hastalara uygun analjezikler verilmelidir. Hastalığın özgün tedavisinde ise günümüze kadar etkinliği gösterilen tek ilaç ribavirin'dir. Guanozin analogu olan ribavirinin Lassa virus [48], renal sendromla giden hemorajik ateş [49] gibi diğer viral hemorajik ateş vakalarında etkili olabileceği gösterilmiştir, Ebola virusuna karşı etkisi gösterilememiştir [50]. KKKA virusuna yönelik olarak in vitro, hayvan çalışmaları ve çok sayıda anekdot vaka raporları ribavirinin etkili olabileceğini göstermiştir [36, 50-54]. Tedavinin etkinliği açısından erken tanı çok önemlidir, ciddi komplikasyonlar geliştikten sonra ribavirin tedavisinin etkinliği azalmaktadır. Pakistan'da bir sağlık merkezinde nozokomial yolla bulaşan ve hastalık gelişen üç sağlık çalışanında oral ribavirin tedavisi oldukça başarılı olmuş ve 48 saat sonrasında tedavi ile klinik ve laboratuvar düzelmeye gözlenmiştir [36]. Ribavirin, parenteral yoldan önce 30 mg/kg dozunda yükleme dozu verildikten sonra 4 gün 8mg/kg 6 saatte bir, sonraki altı gün için ise 8 saat ara ile 8mg/kg olarak önerilmektedir [50, 55]. Pakistan'dan bildirilen vakalarda olduğu gibi parenteral ribavirinin olmadığı durumlarda oral ribavirin ilk 4 gün 4gr/gün sonraki 6 gün 2.4g/gün alındığında da etkili olabilir. İran'dan bildirilen bir çalışmada tanısı ispatlanmış 69 KKKA vakasında oral ribavirinin etkinliği %80 olarak rapor edilmiştir [54]. Ribavirinin en önemli yan etkisi anemidir ve genelde tedavi tamamlandıktan sonra anemide belirgin düzelmeye görülür. Tedavide bir diğer alternatif ise immün plazmadır, ancak etkinliği normal plazma transfüzyonu ile karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır [56].

Korunma ve Hastalığın Kontrolü

KKKA virusunun endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar veya bu bölgelere seyahat edenler, özellikle kenelerden hastalığın bulaştırıcılığın arttığı bahar ve yaz aylarında kenelere karşı önlem almalıdırlar. Uzun kollu kazak veya gömlek ile uzun paçalı pantolonlar, uzun çorap ve bot tecihi edilmeli, giysiler düzenli olarak kene varlığı açısından kontrol edilmelidir. Keneleri vücuttan kovucu

maddeler cilde (DEET) veya elbiselere (permethrin) tatbik edilebilir. Vücuda ya da elbiseye yapışmış keneler çıplak elle uzaklaştırılmaya çalışılmamalıdır. Endemik bölgelerde hayvancılıkla uğraşanlar (kasaplık yapanlar, et, süt gibi hayvansal ürünlerin işlenmesinde çalışanlar) eldiven, gözlük gibi koruyucu materyaller kullanmalıdırlar. Günümüzde hastalığa karşı çeşitli aşilar denenmekle birlikte yeterli düzeyde etkin ve başarılı bir aşı henüz geliştirilememiştir. Hastalıkla mücadelede bir diğer önemli nokta ise endemik bölgelerde kene popülasyonlarının kontrolü amacı ile uygun kimyasal ilaçlarla tarlaların ilaçlanmasıdır (%2'lik hipoklorit gibi). Yalnız şunu belirtmek gerekir ki; Ülkemizde KKKA hastalığından kaybedilen hastalara bakıldığında bunların tamamına yakınının çok ilkel şartlarda hayvancılık yapan fakir ve eğitimsiz köylüler oldukları görülecektir. Bu nedenle yukarıda saydığımız önlemleri bu insanların almasını bekleyemeyiz. Devletin ve özellikle bölge üniversitelerinin endemik bölgelerde hastalığı önlemeye yönelik çok ciddi çalışmalar yapması gerekmektedir.

KKKA vakaları hastaneye yatırıldıklarında sağlık çalışanlarının nozokomial geçiş açısından uyarılmaları ve gerekli koruyucu önlemler almaları sağlanmalıdır. Nozokomial geçiş önlemleri CDC (Centers for Disease Control) tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır [57]. KKHA vakaları öncelikle izole odalarda takip edilmeli ve oda ziyareti kısıtlanmalıdır. Hemorajik ateş düşünülen vakalar, belirli risk faktörleri varsa aksi ispat edilene kadar izole odada KKKA vakaları gibi takip edilmelidirler. Bu risk faktörleri şunlardır; endemik alanlara son 14 gün içerisinde seyahat öyküsü veya endemik alanlarda yaşamak, tanısı bilinen bir hastanın veya evcil hayvanın kan veya vücut sekresyonları ile temas öyküsü, hemorajik ateş araştırmalarının yapıldığı laboratuvarlarda çalışıyor olmak. Hastaların ilk değerlendirmeleri esnasında tanı amaçlı kan ve vücut sıvıları uygun koruyucu önlemler altında alınmalıdır. Enfekte numuneler su geçirmez dayanıklı kaplarda ve üzerine hastalığı belirten uyarı etiketleri yapıştırılmış halde laboratuvara nakledilmelidir. Genel olarak eldiven, maske, gözlük ve koruyucu önlük kullanımı kan ve sekresyonlarla temasın önlenmesinde yeterli olacaktır. Hasta odasına giren ve bir metreden daha fazla yaklaşanlar bu önlemleri mutlaka almalıdır. Virusun enfekte cansız yüzeyler aracılığı ile de bulaştırılabileceği unutulmamalıdır. Enfekte iğne, bistüri gibi delici, batıcı cisimlerle yaralanmalara karşı dikkatli olunmalıdır. Cerrahi müdahale eden ekipler hastalığın bulaşma riskine yönelik olarak mutlaka uyarılmalıdır. Taniya yönelik tetkiklerin yapıldığı

linik laboratuvarlarda 2-3'üncü derece güvenlik önlemleri yeterli olmakla birlikte virus izolasyonu çalışmalarının yapıldığı laboratuvarlarda 4. derece güvenlik önlemlerinin alınması gerekmektedir. Can-sız yüzeyler uygun dezenfektanlarla temizlenmelidir. Hastanın kan ve sekresyonlarının bulaştığı çarşaf ve giysiler otoklavlanabilir veya çamaşır suyu ile yıkanıp kaynatılabilir. İnfekte iğne, bistüri gibi cisimler otoklavlandıktan sonra veya 1:100 çamaşır suyu veya diğer dezenfektan solüsyonlarda bekletildikten sonra rutin yöntemlerle imha edilebilir. Ölümle sonuçlanan vakalarda kadavra ile temas minimuma indirilmeli ve su geçirmez materyallere sarılmalıdır. KKKA şüphesi olan vakaların kan ve vücut sıvıları ile perkütan veya mukokütanöz temas edildiğinde o bölge bol su ile yıkanmalıdır. Bu vakalar 14 gün boyunca KKKA belirtileri açısından yakın takip edilmelidir.

Kaynaklar

- Chumakov, M., A. Butenko, and C.N.e. al., New data on the virus causing Crimean Haemorrhagic Fever. *Vop Virusol*, 1968. 13: p. 1377.
- Simpson, D., et al., Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part 1. Human isolation - clinical notes. *East Afr Med J*, 1967. 44: p. 87-92.
- Casals, J., Antigenic similarity between the virus causing Crimean haemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1969. 131: p. 233-36.
- Papa, A., et al., Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis*, 2002. 8(8): p. 852-4.
- Papa, A., et al., Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002. 21: p. 603-6.
- Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, Akdogan E, Eren N, Koksal I, Ovali E, Erickson BR, Vincent MJ, Nichol ST, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1379-84.
- 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;39:284-7.
- Iashina, L., et al., Genetic identification of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus during epidemic outbreak in Kazakhstan in 2000. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*, 2002. 4: p. 31-5.
- El-Azazy, O. and E. Scrimgeour, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997. 91: p. 275-8.
- Swanepoel, R., et al., Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg.*, 1987. 36(1): p. 120-32.
- Yen, Y., et al., Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg*, 1985. 34(6).
- Simpson, D., Viral hemorrhagic fevers of man. *Bull Wld Hlth Org*, 1978. 56: p. 819-32.
- Stickland, H., Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, in *Tropical medicine and emerging infectious diseases*, J. McCormick and S. Fischer-Hoch, Editors. 2000, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 284-287.
- Shepherd, A., et al., Experimental studies on the replication and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in some African tick species.
- Gonzalez, J., et al., Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res Virol*, 1992. 143(1): p. 23-8.
- Rechav, Y., Seasonal activity and hosts of the vectors of Crimean-Congo haemorrhagic fever in South Africa. *S Afr Med J*. 1986 Mar, 1986. 69(6): p. 364-8.
- Shepherd, A., et al., Viraemic transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus to ticks. *Epidemiol Infect*, 1991. 106(2): p. 373-82.
- Wilson, M., et al., Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. *Res Virol*, 1991. 142(5): p. 395-404.
- Shepherd, A., et al., Antibody to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1987. 36(1): p. 133-42.
- Fisher-Hoch, S., et al., Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg*, 1992. 47(3): p. 337-45.
- Mariner, J., J. Morrill, and T. Ksiazek, Antibodies to hemorrhagic fever viruses in domestic livestock in Niger: Rift Valley fever and Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*, 1995. 53(3): p. 217-21.
- Davies, F., Tick virus diseases of sheep and goats. *Parassitologia*, 1997. 39(2): p. 91-94.
- Huchzermeyer, F., Public health risks of ostrich and crocodile meat. *Rev Sci Tech*, 1997. 16(2): p. 599-604.
- Shepherd, A., et al., Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987. 81(6): p. 1004-7.
- Swanepoel, R., et al., A common-source outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever on a dairy farm. *S Afr Med J*, 1985. 68(9): p. 635-7.
- Chapman, L., et al., Risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever in rural northern Senegal. *J Infect Dis*, 1991. 164(4): p. 686-92.
- Mayers, D., Exotic virus infections of military significance. Hemorrhagic fever viruses and pox virus infections. *Dermatol Clin*, 1999. 17(1): p. 29-40.

28. Colebunders, R., et al., Imported viral haemorrhagic fever with a potential for person-to-person transmission: review and recommendations for initial management of a suspected case in Belgium. *Acta Clin Belg*, 2002. 57: p. 233-40.
29. Weber, D. and W. Rutala, Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin Infect Dis*, 2001. 32: p. 446-56.
30. Altaf, A., et al., Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health*, 1998. 3: p. 878-82.
31. Van Eeden, P., et al., A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J*, 1985. 68: p. 711-17.
32. Suleiman, M., et al., Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid Hospital. *Lancet*, 1980. 2(8201): p. 939-41.
33. Gear, J., Crimean Congo Hemorrhagic Fever, in *CRC handbook of viral and rickettsial hemorrhagic fevers*, J. Gear, Editor. 1988, CRC Press: Florida. p. 121-129.
34. Swanepoel, R., et al., The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*, 1989. 11(Suppl 4): p. S794-800.
35. Mayers, D., Tickborne Hemorrhagic Fever, in *Tickborn Infectious Diseases, Diagnosis and Management*, B. Cunha, Editor. 2000, Marcel Dekker Inc.: New York. p. 215-31.
36. Fisher-Hoch, S., et al., Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*, 1995. 346(8973): p. 472-5.
37. Peters, C. and S. Zaki, Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Critical Care Medicine*, 2002. 30(5).
38. Shepherd, A., et al., Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol*, 1986. 24(4): p. 654-6.
39. Shepherd, A., R. Swanepoel, and D. Gill, Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and reversed passive hemagglutination for detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antigen. *J Clin Microbiol*, 1988. 26(2): p. 347-53.
40. Burt, F., et al., Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*, 1997. 121(8): p. 839-46.
41. Burt, F., et al., The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Virol Methods*, 1998. 70(2): p. 129-37.
42. Drosten, C., et al., Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*, 2002. 40(7): p. 2323-30.
43. Schwarz, T., et al., Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg*, 1996. 55(2): p. 190-6.
44. Saluzzo, J. and B. Le Guenno, Rapid diagnosis of human Crimean-Congo hemorrhagic fever and detection of the virus in naturally infected ticks. *J Clin Microbiol*, 1987. 25(5): p. 922-4.
45. Burt, F., R. Swanepoel, and L. Braack, Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiol Infect*, 1993. 111(3): p. 547-57.
46. Burt, F., et al., Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect*, 1994. 113(3): p. 551-62.
47. Shepherd, A., R. Swanepoel, and P. Leman, Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*, 1989. 11(Suppl 4): p. S801-6.
48. McCormick, J., I. King, and P. Webb, Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*, 1986. 314: p. 20-26.
49. Huggins, J., C. Hsiang, and T. Cosgriff, Prospective double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*, 1991. 164: p. 1119-1127.
50. Huggins, J., Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis*, 1989. 11(Suppl 4): p. S750-61.
51. Tignor, G. and C. Hanham, Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res*, 1993. 22(4): p. 309-25.
52. Watts, D., et al., Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*, 1989. 41: p. 581-585.
53. van de Wal, B., et al., A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J*, 1985. 68(10): p. 729-32.
54. Mardani, M., et al., The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis*, 2003. 36(12): p. 1613-8.
55. Huggins, J.W., et al., Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*, 1991. 164(6): p. 1119-27.
56. Vassilenko, S., et al., Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet*, 1990. 335(8692): p. 791-2.
57. CDC, Update: Management of Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever — United States. *MMWR*, 1995. 44(25): p. 475-79.