

**Kırım Kongo Kanamalı Ateşi****Akın KIRBAŞ¹**
Haydar ÖZDEMİR²¹Atatürk Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Erzurum, TÜRKİYE²Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsine ait Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü (KKKAV)'nın neden olduğu kenelerle bulaşan zoonotik bir hastalıktır. KKKA, ilk kez 1940'ların ortasında Kırım'da tarım çalışanları arasında büyük bir salgın sırasında tanımlanmıştır. Hastalık bugün Asya, Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Afrika'nın çoğu bölgesinde sporadik olarak meydana gelmekte ve yaklaşık %30 ölüm oranıyla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyon insanlara *Hyalomma* soyuna ait kenelerin ısırması veya viremik sığır, koyun, keçi ve deve gibi evcil hayvanlara ya da insana ait kan, vücut sıvıları veya sekresyonları ile temas sonucu bulaşmaktadır. Türkiye'de ilk kez 2002 yılında Tokat yöresindeki KKKA epidemisi sırasında tanımlanmıştır. Bu derlemede, KKKA hastalığının etiyoloji, epidemiyoloji, patogenezi, klinik bulguları, tanı, tedavi, korunma ve kontrol yöntemleri üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü, kene.

Crimean Congo Hemorrhagic Fever

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a zoonotic disease tick-borne caused by *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus* (CCHFV), which is a member of the *Nairovirus* genus family *Bunyaviridae*. CCHF was first recognized during a large outbreak among agricultural workers in the mid-1940s in the Crimean peninsula. The disease now occurs sporadically throughout much of Africa, Asia, East Europe, Middle East and results in an approximately 30% fatality rate. Humans usually become infected by being bitten by ticks (especially genus *Hyalomma*), often while working with domestic animals. Contact with blood, secretions or excretions of infected animals or humans may also transmit infection. In 2002, it was defined firstly in the Tokat region of Turkey during an outbreak. In this review, have been remained CCHF of etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention and control methods over.

Keywords: Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus, tick.

Giriş

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) *Hyalomma* cinsine ait kenelerin ısırması ya da viremi döneminde olan sığır, koyun, keçi ve deve gibi evcil hayvanlara veya insana ait kan, enfekte doku ve vücut sekresyonları ile temas sonucu bulaşan zoonoz viral bir hastalıktır. İnsanlarda kanama, vasküler hasar, hepatik disfonksiyon ve % 3–30 arasında değişen ölüm oranıyla karakterizedir (1).

KKKA hastalığı klinik olarak ilk kez 1944–1945 yıllarında, Kırım'da Nazi işgalinden kurtulan köylülere yardım eden 200 Sovyet askerinde görülmüştür (2). Kırım Kanamalı Ateş Virüsü (KKAV) 1967 yılında, enfekte hastalardan alınan kanın farelere intraserebral inokülasyonu sonucunda izole edilmiştir (1). KKAV, 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilen *Kongo virüsü* ile aynı özellikte olduğu belirlenmiş Kırım Kongo Kanamalı Ateşi adını almıştır (3).

Türkiye'de ilk kez 2002 yılının ilkbahar ve yaz aylarında özellikle, İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzeyi ile Karadeniz Bölgesi'nin güney kısımlarını kapsayan geniş bir coğrafi alanda (Tokat, Sivas, Yozgat, Erzurum, Erzincan, Çorum, Amasya, Gümüşhane ve Bayburt) ve kene teması öyküsü olan, ateş ve kanama ile seyreden bir salgın dikkati çekmiş, 2003 yılında da hastalığın KKKA hastalığı olduğu anlaşılmıştır (4).

Bu derlemede, son yıllarda ülkemizde sporadik olgular halinde özellikle ilkbahar ve yaz aylarında ölümlere neden olan KKKA hastalığının etiyoloji, epidemiyoloji, patogenezi, klinik bulguları, tanı, tedavi, korunma ve kontrol yöntemleri konusunda güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

Etiyoloji

KKKAV *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsi içinde yer alan tek sarmallı, segmentli, 90–120 nm çapında ve konak hücre zarından köken alan kılıflı (5–7 nm) yapıya sahip olan bir RNA virüsüdür. RNA genomu segmentli ve negatif anlamlı olup küçük (S), orta (M) ve

**Yazışma Adresi
Correspondence****Akın KIRBAŞ**
Atatürk Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Erzurum - TÜRKİYEakindahiliye55@yahoo.com

büyük (L) olarak üçe ayrılmaktadır. L-RNA segmenti viral RNA polimerazı, M-RNA segmenti G_c ve G_n glikoproteinlerini, S-RNA segmenti ise NP'yi kodlamaktadır. G_c ve G_n glikoproteinleri virüse duyarlı hücrelerin üzerinde bulunan reseptörlerin tanınmasından sorumludur (5, 6). Yüksek patojenik özelliği nedeniyle potansiyel biyoterörizm ve/veya biyolojik savaş ajanları listesinin C kategorisinde değerlendirilmektedir (1).

Epidemiyoloji

Günümüze kadar KKKAV otuz bir kene türünden izole edilmiş olup, virüsün izole edildiği her kene türü hastalığın vektörü olarak görülmektedir (2) KKKAV'ın özellikle *H. marginatum* tarafından taşındığı bildirilmektedir (1).

Virüs kenelerde, transovaryal ve transstadial geçişle idame olmakla birlikte, keneler arasında veneral olarak bulaşma da şekillenmektedir (7). Bunun yanında enfekte olmayan bir konaktan kan emen enfekte keneler virüsü aynı konakta kendileri ile eş zamanlı kan emmekte olan enfekte olmayan kenelere de aktarabilmektedirler (non-viremik bulaşma) (8). Ergin olmayan *Hyalomma* cinsine ait keneler, küçük omurgalılarından (yaban tavşanı, kirpi) kan emerken virüsü almakta, gelişme safhalarında muhafaza etmektedir. Keneler insan veya hayvanlardan (sığır, koyun, keçi, deve) kan emerken virüsü bulaştırmaktadır (9).

Enfeksiyon hayvanlarda enfekte kenelerin ısırması ile oluşmakta ve hafif seyir izlemektedir (3, 10). Yabani tavşanlar ve domuzların virüsün en önemli memeli rezervuarları olduğu bildirilmiştir (3). Bazı kuş türlerinin virüse dirençli olmalarına karşın enfeksiyonun yayılımında önemli rolleri bulunmaktadır (11).Yerden beslenen kuşlar virüsün ülkeler ve kıtalar arasında yayılımında önemli rol oynamaktadır (1).

Sovyetler Birliği'nin Kırım bölgesindeki ilk salgın nisan-eylül ayları arasında meydana gelmiştir (1). İran'da (12), hastalığın insidensinin ağustos ve eylül aylarında, Pakistan'da (13), mart ve mayıs ayları arasında yüksek olmakla birlikte ocak, şubat, ağustos, eylül, kasım ve aralık aylarında da olgu bildirimleri olmuştur. Türkiye'de ise hastalık mart-eylül ayları arasında görülmektedir (1). Hastalık açısından; çiftlik çalışanları, hayvan bakıcıları, hayvancılıkla uğraşanlar, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları, askerler, kamp yapanlar, keneler ya da viremik hayvan ile teması olanlar risk altındadırlar (14). Sağlık personeli, özellikle hastalarda gelişen kanama odaklarının bakım ve tedavisi esnasında enfekte olmaktadır (15).

Olguların çoğunluğu 1970'lerden önce, Sovyetler Birliği (Kırım, Rostov, Astrakhan, Stavropol, Özbekistan, Kazakistan ve Tacikistan), Bulgaristan, Zaire ve Uganda'dan bildirilmiştir (1, 2). Günümüzde hastalığın İran, Pakistan, Yunanistan, Karadeniz'de kıyısı bulunan ülkeler, Arabistan yarımadası, Ortadoğu, Balkan yarımadası ve Çin'in kuzey batı bölgelerinde epidemiler yaptığı bildirilmektedir (1). Ülkemizdeki Sağlık Bakanlığı 2002–2007 yılları arasında 92'si ölümle sonuçlanan 1820

olgu ve ülkemizdeki epidemide ölüm oranının % 5,7 olduğunu bildirmiştir (16).

KKKAV'ın RNA virüsü olmasından dolayı genetik düzeyde mutasyonların olduğu ve farklı coğrafik bölgelerde farklı genetik yapılar olduğu bildirilmiştir (17). Filogenetik çalışmalara göre virüsün yedi farklı genotipi tanımlanmıştır. Türkiye'den izole edilen KKKAV suşlarının tamamına yakını Güney Rusya (kuzey Kafkaslar) ve Kosova suşlarına yakındır ve İran'da 2002'de görülen salgındaki suşlardan farklıdır (18, 19). Bunun yanında Türkiye'de, daha önce sadece Yunanistan'da kenelerden izole edilen, farklı bir suşun da insanlarda az oranda enfeksiyon oluşturduğu saptanmıştır (20).

S-RNA segmentinin genetik farklılığı dünyanın farklı bölgelerinden pek çok KKKAV izolatında belirlenmiştir (21, 22). S-RNA segmentinin filogenetik analizlerine göre KKKAV virüsleri yedi farklı grupta değerlendirilmektedir (23). Bunlar, Afrika₁, Afrika₂, Afrika₃, Avrupa₁, Avrupa₂, Asya₁, Asya₂ 'dir (17, 21, 22). **Afrika₁**: Senegal, **Afrika₂**: Uganda ve Güney Afrika, **Afrika₃**: Güney ve Batı Afrika, **Avrupa₁**: Yunanistan (AP92), **Avrupa₂**: Rusya, Türkiye, Bulgaristan, Kosova, **Asya₁**: Orta Doğu, İran, Pakistan, **Asya₂**: Kazakistan, Özbekistan, Çin suşları bulunmaktadır.

Virüsün M-RNA segmentinin filogenetik analizlerine göre de altı farklı grup gösterilmiştir. Bunlar; M₁, M₂, M₃, M₄, M₅, M₆ dır (24, 25, 26). **M₁**: Çin (8402, 88166, 68031, 66019 ve Hy13) Pakistan (Matin), Umman, Güney Afrika (SPU97/85 ve SPU415/85), **M₂**: Özbekistan (U2–2–002/U–6415 ve Hodzha), Tacikistan (TADJ/HU8966), Çin (7803 ve 75024), Pakistan (SR3), İran (İran 52 ve İran 53), Irak (Baghdad12), Güney Afrika (SPU128/84, SPU41/84 ve SPU103/87) ve Nijerya (IbAr10200), **M₃**: Kongo (UG/3010), Senegal (ArD8194 ve ArD15786), Çin (7001 ve 79121) ve Özbekistan (UZBEK/TI10145), **M₄**: Yunanistan (AP92), **M₅**: Rusya (Drosdov, Kashmanov, ROS/HUVLV–100, VLG/TI29414), Kosova (Kosovo/9553/2001), Türkiye (200310849), **M₆**: Moritanya (ArD39554)

Seroepidemiolojik çalışmalar, KKKAV'ın görüldüğü bölgelerde enfekte evcil hayvanlar arasında en yüksek prevalansın koyun, keçi ve sığırlarda olduğunu ortaya koymuştur (10). Irak'ta 2003 hayvanda yapılan çalışmada, 769 koyunun 443'ünde (%57,6) 562 keçinin 279'unda (%49,6), 411 sığırın 122'sinde (%29,3), 252 atın 148'inde (%58,8) ve 99 devenin 23'ünde (% 23,2) hastalığa karşı antikor tespit edilmiştir (27). 1975 yılında İran'da, 728 koyunun 277'sinin (%38), 135 keçinin 49'unun (%36) ve 130 sığırın 23'ünün (%18) seropozitif olduğu belirlenmiştir (28). Suudi Arabistan'da (29), 2162 koyunun 88'inde (%4,1), 432 keçinin 14'ünde (%3,2), 182 sığırın 1'inde (%0,6) seropozitiflik saptanmıştır. Birleşik Arap Emirlikleri'ne Somali, İran, Pakistan, Sudan, Avustralya, Hindistan ve Hollanda'dan ithal edilen 58 sığır, 74 koyun, 42 keçi ve 94 deve üzerinde yapılan çalışmada Somali, İran, Pakistan, Sudan'dan ithal edilen hayvanlar seropozitif bulunmuştur (30). Güney Afrika'nın çeşitli bölgelerinde 8667 sığırın 2460'unda (%28) ve

Zimbabve'de 763 sığırın 347'sinde (%45) antikor tespit edilmiştir (31). Mısır'da (32), 4301 devenin 600'ünde (%14) seropozitif reaksiyon belirlenmiştir. Burt ve ark. (33) sığır ve koyun serumlarında Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile yaptıkları deneysel çalışmada, total antikor cevabının 6. günden itibaren başladığını ve 56. güne kadar da belirlenebileceğini belirtmişlerdir. Umman Sultanat'ta (34) 489 evcil hayvanın (koyun, keçi, sığır ve deve) 108'inde (%22), İran'ın (35), İsfahan bölgesinde yerleşik 372 koyunun 286'sında (%76,9) ithal edilen 372 koyunun 223'ünde (%57,8), Moritanya'da (36) 25 sığır serumunun 8'inde (%32), Nijerya'da (37) 1164 sığır serumunda %27,5 oranında seropozitiflik belirlenmiştir. Çin'in (38) Xinjiang bölgesinde 125 koyunun 37'inde (%30), yine immün floresan antikor (IFA) ve ELISA yöntemleri ile yapılan başka bir çalışmada ise koyunlarda %60 oranında seropozitif reaksiyon bildirilmiştir (39). Kosova ve Makedonya'da (40) evcil hayvanlardan toplanan 691 serum örneğinde antikor prevalansının %2,3-32,6 arasında değiştiği ve ortalama antikor prevalansının %14 olduğu belirtilmiştir. Senegal'de (41), 66 sürüden elde edilen 942 koyun serumunun %10,4'ünde, İran'ın Hamadan ve Bahar bölgelerinde (42) 54 koyunun 15'inde (%27,8) ve İran'ın kuzeydoğusunda (43) 298 koyunun %77,5'inde ve 150 keçinin %46'sında, yine (44) 2000–2001 yılları arasında İran'ın 15 bölgesinden toplanan 607 koyun serumunun %32,9'unda ve 356 keçi serumunun %12,6'sında seropozitiflik saptanmıştır. Ülkemizde Tokat yöresinde (45) 400 sığırdan toplanan serumların %79'unda seropozitiflik bildirilirken, Kırbaş ve ark. (46) ise, hastalığın görüldüğü iller olan Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat'ta halka ait toplam 100 sığır ve 100 koyundan elde ettikleri serumlarda Capture ELISA yöntemi ile sığırlarda %17, koyunlarda ise %37 oranında IgG seropozitifliği belirlemiştir.

Afrika, Asya ve Avrupa'nın endemik bölgelerinde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar yabancı hayvan türlerinin yüksek antikor prevalansına sahip olduğunu göstermiştir (10). Güney Afrika ve Zimbabve'de 1965–1984 yılları arasında yabancı hayvanlardan elde edilen serumlarda (zürafa, gergedan, antilop, bufalo, zebra, kudu, yabancı karnivorlar, tavşan ve rodentlerde) yüksek oranda seropozitiflikler bildirilmiştir (47). Shepherd ve ark. (48) deneysel olarak, yaban tavşanlarda, sincaplarda, gerbillerde, kobaylarda, beyaz ve kırmızı laboratuvar sıçanlarında yüksek oranda antikor gelişimi olduğunu gözlemlemiştir.

Araştırmacılar, kanatlı hayvanların virüse dirençli olduğunu belirtmektedir (10). Buna yönelik deneysel olarak enfekte edilen kuşlarda viremi ve antikor titresi belirlenemediği ve kuşların sağlıklı kaldığı ancak bu kuşlardan toplanan kene nimflerinden virüsün izole edildiği bildirilmiştir (49). Kazakistan'da ördek ve tavuklardan alınan 428 serum örneğinin 1'inde antikor tespit edilmiştir (50). Bunun yanında Güney Afrika'nın Cape bölgesinde 92 deve kuşunun 22'sinin serumunda antikor saptanmış ve bu sonuçlar bazı kuş türlerinin KKKAV enfeksiyonuna duyarlı olduğunun ilk delilleri olarak gösterilmiştir (11). Sonraki yıllarda dokuz adet deve kuşu kenelerden ari şartlarda beslenmiş ve

deneysel olarak virüsle enfekte edilerek viral titre ve antikor cevabı için günlük kan alınmış ve enfeksiyonun 1–4. günlerinde deve kuşlarında viremi gelişmiş ve 13. günde deve kuşlarının tamamında antikor tespit edilmiş, ancak hastalık belirtisi gözlemlenmemiştir (51).

Patogenez

Viral kanamalı ateş sendromu (VKA) hakkında son yıllarda artan sayıdaki araştırmalara rağmen bu hastalıkların patogenezinin altında yatan özgül mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (52). KKKV'nin patogenezini de tam olarak aydınlatılamamıştır (53). VKA sendromunda, bağışıklık sistemi hastalıktan iyileşmede önemlidir (54). KKKV nedeni ile de ölen hastalarda antikor yanıtının yetersiz olduğu bildirilmektedir (55). Ölümcül olgularda, inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır (52). İnterlökin-6 (IL-6), IL-10, IL-12 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin KKKV nedeniyle ölen hastalarda yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (56). KKKV'da virüsün esas hedef hücreleri monositler, endotel hücreler ve hepatositlerdir. İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarda KKKV olgularında endotel hücrelerde virüs gösterilmiştir (57). Endotel hücrelerde virüs ve virüs ile ilişkili tübüleretiküler cisimciklerin saptanması kapiller damarlarda fonksiyon bozukluklarının gelişmesine ve bunun da hastalık esnasındaki klinik ve patolojik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Kapiller permeabilite artışı ve pıhtılaşma fonksiyon bozuklukları kanamaya eğilim oluşturmaktadır (58). Trombositopeni VKA sendromunda önemli bir bulgudur (54). Özellikle ölümcül seyreden olgularda erken dönemde şiddetli trombositopeni gözlenmektedir (5). Trombositopeni, trombosit üretiminde azalma ya da trombosit yıkımı ve endotel hasarı sonucu oluşmaktadır (58). Plazma pıhtılaşma faktörlerinin düşüklüğü ya artmış tüketim ya da bozulmuş senteze bağlı olarak şekillenmektedir. KKKV'nin erken ve belirgin özelliği olan yaygın damar içi pıhtılaşmaya (YDP) bağlı olarak trombositlerin tüketimi meydana gelmektedir. KKKV'da kemik iliği incelemelerinde hematopoetik öncül hücrelerinin fagositozu (hemofagositoz) ve kemik iliği hipoplazisi gözlenmiştir (53). Kanda kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte immün kompleksler meydana gelmektedir. Bu immün kompleksler kapiller yatakta hasar oluşturarak böbrek ve akciğer yetmezliklerine neden olmaktadır (58). C5a aynı zamanda monositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF salgılanmasını aktive eder. IL-1 ve TNF ile de endotel hücrelerinden fibrinolizin baskılanması için plazminojen aktivatör-inhibitör (PAI) ve ekstrinsik pıhtılaşma yolunun başlaması için de doku faktörü serbestleşir. Sonuçta vasküler hasar ve permeabilite artışı ile damar içi pıhtılaşma şiddeti artar. Endotel hasarı, trombosit birikimi ve degranülasyonu ile intrinsik pıhtılaşma mekanizmalarını aktive edebilir (59). KKKV'da karaciğer disfonksiyonu özellikle hastalığın geç döneminde hemostazın bozulmasına neden olmaktadır (58). Hastalıkta meydana gelen karaciğer hasarının direkt viral sitopatik etkiye bağlı olduğu belirtilmektedir (57). Hastalıktan ölenlerde beyin kanaması, şiddetli anemi, şok, miyokard infarktüsü,

akciğer ödemi ve plevral effüzyon görülmektedir (5).

Klinik Bulgular

Hastalık hayvanlarda, insanlara nazaran daha yaygın olarak görülmekle birlikte asemptomatik ve subklinik seyretmektedir (1).

Evcil hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, viremi dönemi boyunca 1 hafta süren vücut sıcaklığında artış, durgunluk, halsizlik ve iştahsızlık gibi atipik semptomların yanı sıra hematolojik olarak belirgin lökositosis ve nötrofili, biyokimyasal profile ise, aspartat aminotransferaz (AST) enzim aktivitesinde orta derecede artış olduğu bildirilmiştir (60, 61).

İnsanlar, hastalığın klinik semptomlarının belirlendiği tek konakçıdır (2, 5). KKKAV enfeksiyonunun tipik seyri inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönem olarak dört farklı devrede tanımlanmaktadır (1, 5).

İnkübasyon dönemi, enfekte kenenin ısırması ile klinik bulguların başlama zamanına kadar geçen süredir ve 3–7 gün arasında değişmektedir (1).

Prehemorajik dönem, 1–7 gün arasında değişmektedir. Ani ateş yükselmesi (39–41°C), baş ağrısı, kas ağrısı, baş dönmesi ile karakterizedir (1, 2). Ateş ortalama 4–5 gün sürmektedir ve ishal, bulantı, kusma, yüz, boyun ve göğüs hiperemi ve konjunktivitis bu dönemde görülmektedir (2, 3).

Hemorajik dönem, genellikle hastalığın 3 ve 5. günlerinde başlamakta ve hızlı bir seyir izlemektedir. Kanama, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonraki 5–7 gün içinde ve hastanede yattıkları dönemde gelişmektedir (1, 3). Kanama bulguları peteşi, mukoz membranlar ve derideki büyük hematomlar şeklinde olmaktadır. Vajina, dişeti ve beyinde de kanamalar bildirilmiştir (1). En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intra abdominal), genital (vajinal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır (2).

Konvalesan dönem; hastalığın oluşumundan 10–20 gün sonra başlamaktadır. Hastanede kalma süresinin yaklaşık 9–10 gün olduğu bildirilmektedir (1). Bu dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç dökülmesi, polinörit, solunum güçlüğü, kserostomi, zayıf görme, iştih ve hafıza kaybı bildirilmiştir (3).

KKKAV enfeksiyonu geçiren hastalarda laboratuvar bulgularına bakıldığında; hematolojik, biyokimyasal ve hemostatik profile önemli değişimler görülmektedir. Şiddetli trombositopeni ve lökopeni en dikkat çeken bulgulardır. Pıhtılaşma sürelerinden protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (APTT) uzama, fibrinogen düzeyinde azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde (FDPs) artış görülebilir (1). Biyokimyasal profile, serum AST, alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde önemli artışlar gözlenmektedir (4).

Tanı

Hastalara müdahale ve hastane enfeksiyonlarının (nazokomiyal) önlenmesi açısından hızlı tanı önemlidir. Virüs antijenlerinin tespiti ve virüse karşı oluşan antikorların varlığını belirlemek için son yıllarda önem kazanan, IFA ve ELISA gibi serolojik tanı yöntemleri, virüsün genomunu belirlemede de ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve PZR gibi moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır (1).

Serolojik Tanı Yöntemleri: Hastalığın başlamasından 7 gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanmaktadır. Bu testlerde, IgM ve IgG titresinin pozitif değerlerde çıkması geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyonu göstermektedir. Birkaç hafta aralıklarla, çift serum örneğinde 4 kat IgG artışı veya tek serum örneğinde yüksek değerlerde IgM değeri kısa süre önce geçirilmiş veya geçirilmekte olan bir enfeksiyonu yansıtmaktadır (1, 5). Klinik örneklerde veya kenelerde IFA ve antijen capture ELISA ile virüsün varlığı ortaya konulabilmektedir (62). Spesifik IgM düzeyi enfeksiyondan dört ay sonra saptanamayacak kadar azalmasına karşın IgG düzeyi beş yıl boyunca tespit edilebilir (5). Son yıllarda virüsün rekombinant nükleoproteininin ELISA ve IFA'da kullanılması bu testlerin duyarlılığını daha da artırmıştır (63).

Moleküler Tanı Yöntemleri: Moleküler tanı yöntemi olarak RT-PZR kullanılmaktadır. Bu tanı yönteminde klinik örneklerden ve kenelerden virüsün genetik materyali ortaya konmaktadır. RT-PZR ile virüs RNA'sı hastalığın 16. gününe kadar tespit edilebilir. Çok yüksek özgüllüktedir ve kültür sonucu negatif çıkan örneklerde de pozitif sonuç alınabilmektedir (1, 5).

Tedavi

Tedavide üç ana yaklaşım üzerinde durulmaktadır. Bunlar etkene yönelik, destek ve immün plazma tedavilerini kapsamaktadır (1, 5, 67).

Antiviral Tedavi: Hastalığa özgü antiviral tedavi yöntemi bulunmamakla beraber DNA ve RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan ribavirin *in vitro* çalışmalarda hücre kültüründe KKKAV'ın replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır (64).

Mardani ve ark. (65) tarafından ribavirin kullanımıyla ilgili olarak yapılan çalışmada, 69 hastaya oral yolla ribavirin uygulanmış ve iyileşmenin %88,4 (61/69) olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında ülkemizde yapılan bir çalışma da ise 126 hastaya oral ribavirin verilmiş, kontrol grubu olarak da bir önceki yıl ribavirin verilmeyen 92 hasta kullanılmış ve ribavirin verilen grupta mortalitenin %7,1 (9/126), kontrol grubunda ise %11,9 (11/92) olduğu belirlenmiştir. KKKAV hastalığında mortalitenin %10 civarında olması ve çalışmanın sonucuna göre oral ribavirin kullanmanın mortalite üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür (66).

Erken dönemde ribavirin kullanımını vurgulayan ilk çalışmalarda, hastalığın başlangıcında viremi olduğu için ribavirin etkili olabileceği bildirilmiştir (67). Son yapılan

çalışmalarda ribavirinin ilk 72 saatte kullanımıyla %20 olan fatalite hızının %5'in altına indiği bildirilmiştir (68). Hastalığın kanamalı evresinin hemen öncesinde sitokin fırtınasının başlaması nedeniyle, kanamalı dönemde antiviraller yerine antiinflamatuvar ajanların etkili olabileceği de belirtilmektedir (67).

Avrupa Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi (ECDC)'ne göre ribavirin özellikle erken dönemde tedavi amacıyla, yüksek riskli durumlarda maruziyet sonrası profilaksi amacıyla kullanılmalıdır (69).

Destek Tedavisi: Tedavinin esasını destek tedavisi oluşturmaktadır. Trombositopeni tedavisinde trombosit replasmanı, APTT'nin uzamasına yönelik olarak taze donmuş plazma replasmanı, anemiye yönelik tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, böbrek yetmezliği gelişirse hemodiyaliz, gerektiğinde mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması gerekli görülmektedir. Hastaların ağrı, ateş ve ajitasyonlarına yönelik semptomatik tedavi de gerekebilir. Gastrointestinal kanama varsa enteral beslenmenin kesilmesi, H₂ reseptör blokerleri ile midenin korunması, parenteral beslenmenin sağlanması önerilmektedir (4).

İmmün Plazma Tedavisi: Hastalığı geçiren kişilerin plazmalarının akut dönemdeki hastalara verilerek virüsün nötralize edilmesi prensibine dayanmaktadır. Hastalığı geçirenlerin tekrar hasta olmaması nedeniyle KKKK'a karşı ömür boyu bağışıklık geliştiği düşünülmektedir (4).

Korunma ve Kontrol

Korunma tedbirleri olarak aşı çalışmaları önem arz etmekle beraber (5, 70), riskli bölgelerde insan ve hayvanların virüs ve kenelerle temasını kesen kontrol önlemleri oldukça önemlidir (70, 71).

Aşı çalışmaları:

►1970'lerde Eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da fare beyininden izole edilen virüsün formalin ile inaktivasyonu ile hazırlanan aşı kullanılmış ve yüksek oranda antikor titresi gözlenmiştir. Bugün için modern anlamda insanlarda kullanılan bir aşı bulunmamaktadır (5).

►Kenelere karşı biri Küba'da (GAVACTM) diğeri Avustralya'da (TickGARDTM) iki aşı bulunmaktadır. Yaşam tarzı bakımından KKKAV'ı taşıyan kenelerden tamamen farklı olan sadece *Boophilus* soyuna bağlı keneler için mevcut olan bu aşılarda diğer kene türleri için kullanılmamaktadır (70).

Kaynaklar

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006; 6: 203-214.
2. Watts DM, Kiszek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Monath TP (Editor). The Arboviruses Epidemiology and Ecology Vol:2, USA: CRC Boca Raton FL, 1988: 177-260.
3. Hoogstraal H. The Epidemiology of Tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. J Med Entomol 1979; 15(4): 307-417.

Riskli Bölgelerde Kontrol Önlemleri: Korunmada dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (71):

►Hasta ve hastanın sekresyonları ile temas sırasında mutlaka üniversal önlemler (eldiven, önlük, gözlük, maske vb.) alınmalıdır. Kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalı, böyle bir temas varsa temasının en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir.

►KKKA'yı bulaştıran *Hyalomma* cinsi keneler genel olarak, Nisan ve Ekim aylarında aktif olduğundan öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalıdır.

►Hayvan barınakları veya kenelerin yaşayabileceği alanlarda bulunulması durumunda, vücut belirli aralıklarla kene yönünden muayene edilmelidir.

►Piknik amaçlı olarak su kenarları ve otlak şeklindeki yerlerde bulunanlar, döndüklerinde üzerlerini kene yönünden kontrol etmeli ve kene varsa usulüne uygun olarak vücuttan uzaklaştırmalıdır.

►Orman işçileri gibi bölgede bulunması zorunlu olanların lastik çizme giymeleri veya pantolonlarının paçalarını çorap içine almaları koruyucu olabilmektedir.

►İnsanları kene enfestasyonlarından korumak için repellent olarak bilinen böcek kovucular dikkatli bir şekilde kullanılabilir.

Hayvan ve Hayvan Barınaklarının Kontrolü:

►Hayvan barınakları kenelerin yaşamasına imkân vermeyecek şekilde yapılmalıdır. Hayvanlar ve hayvan barınakları uygun akarisitlerle (DDT, pyretroidler, pyretrinler, organik fosforlu insektisitler) ilaçlanmalıdır (71).

►Hayvanları kene enfestasyonlarından korumak için repellent olarak bilinen böcek kovucular kullanılabilir. Bu maddeler hayvanların baş veya bacaklarına uygulanabilir (71).

►Kenelerin tür olarak KKKAV'ı taşıma oranları, evcil ve yaban hayvanlarının virüsü taşıma oranları ve bunların hangi kene türleri ile enfeste oldukları belirlenmelidir (70).

►Kontrolsüz hayvan hareketleri kontrol altına alınmalıdır (70).

4. Bodur H. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve DAS yönetimi. 5.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi 2007; 509-520.
5. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res 2004; 64(3): 145-160.
6. Flick R. Molecular Biology of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Editors). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global

- Perspective. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2007: 35-44.
7. Gonzalez JP, Cornet JP, Wilson ML, Camicas JL. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication in adult *Hyalomma truncatum* and *Amblyomma variegatum* ticks. Res Virol 1991; 142 (6): 483-488.
 8. Gordon SW, Linthicum KJ, Moulton JR. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in two species of *Hyalomma* ticks from infected adults to cofeeding immature forms. Am J Trop Med Hyg 1993; 48(4): 576-580.
 9. Wilson ML, Gonzalez JP, Cornet JP, Camicas JL. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. Res Virol 1991; 142(5): 395-404.
 10. Nalça A, Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection Among Animals. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Editors). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2007:155-165.
 11. Shepherd SP, Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (*Nairovirus*, family *Bunyaviridae*) infection in birds. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81(6): 1004-1007.
 12. Chinikar S. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Infection Iran. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Editors). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2007: 89-98.
 13. Tariq WUZ, Wapar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Pakistan. Pak J Pathol 2006; 17(2): 74-84.
 14. Whitehouse CA. Risk groups and control measures for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Editors). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2007: 273-280.
 15. Tarantola A, Ergonul O, Tattevein P. Estimates and prevention of Crimean-Congo hemorrhagic fever risks for health-care workers. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Editors). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2007: 281-294.
 16. Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoğlu MA, et al. A preliminary report on Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, March - June 2008. Euro Surveill 2008; 13 (33):18953.
 17. Chamberlain J, Cook N, Lloyd G, et al. Co-evolutionary patterns of variation in small and large RNA segments of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J Gen Virol 2005; 86: 3337-3341.
 18. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10(8): 1379-1384.
 19. Özdamarlı A, Aydın K, Tonbak Ş, et al. Genetic analysis of the MRNA segments of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains in Turkey. Arch Virol 2008; 153: 37-44.
 20. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, et al. The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and a field survey. BMC Infect Dis 2009; 9: 90.
 21. Burt FJ, Swanepoel R. Molecular epidemiology of African and Asian Crimean-Congo hemorrhagic fever isolates. Epidemiol Infect 2005; 133(4): 659-666.
 22. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. J Virol 2006; 80(17): 8834-8842.
 23. Kurane I, Morikawa S, Saijo M. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2007; 30(5-6): 375-389.
 24. Lukashev A. Evidence for recombination in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J Gen Virol 2005; 86: 2333-2338.
 25. Papadimitriou E, Papa A, Božović B, Antoniadis A. Genetic characterization of the MRNA segment of a Balkan Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain. J Med Virol 2005; 75(3): 466-469.
 26. Petrova I, Yashina L, Seregin S, et al. Genetic variability of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Russia and Central Asia. J Gen Virol 2003; 84(5): 1199-1206.
 27. Tantawi HH, Shony MO, Al-Tikriti SK. Antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in domestic animals in Iraq: a seroepidemiological survey. Int J Zoonoses 1981; 8(2):115-120.
 28. Saidi S, Casals J, Faghih MA. Crimean hemorrhagic fever-Congo (CHF-C) virus antibodies in man, and in domestic and small mammals in Iran. Am J Trop Med Hyg 1975; 24(2): 353-357.
 29. Hassanein KM, El-Azazy OM, Yousef HM. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in humans and imported livestock in Saudi Arabia. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 91(5): 536-537.
 30. 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(5): 519-525.
 31. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southern Africa. Am J Trop Med Hyg 1987; 36 (1): 120-132.
 32. Morrill JC, Soliman AK, Imam IZ, et al. Serological evidence of Crimean-Congo haemorrhagic fever viral infection among camels imported into Egypt. J Trop Med Hyg 1990; 93 (3): 201-204.
 33. Burt FJ, Swanepoel R, Braack L. Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. Epidemiol Infect 1993; 111 (3): 547-557.
 34. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, et al. Crimean-congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. Trop Med Int Health 2000; 5 (2): 99-106.
 35. Ataei B, Touluei HR, Chinikar S, et al. Seroepidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the local and imported sheep in Isfahan province, Iran, 2002. Iran J Clin Infect Dis 2006; 1(1): 19-23.
 36. Saluzzo JF, Digoutte JP, Camicas JL, Chauvancy G. Crimean-Congo haemorrhagic fever and Rift Valley fever in south-eastern Mauritania. Lancet 1985; 1(8420): 116.

37. Umoh JU, Ezeokoli CD, Ogwu D. Prevalence of antibodies to Crimean-hemorrhagic fever-Congo virus in cattle in northern Nigeria. *Int J Zoonoses* 1983; 10(2): 151-154.
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: 1179-1182.
39. Qing T, Saijo M, Lei H, et al. Detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in sheep sera by recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent and immunofluorescence assays. *J Virol Methods* 2003; 108(1):111-116.
40. Gligic A, Stojanovic R, Obradovic M, Boskovic R. Serological examination of Crimean-Congo hemorrhagic fever infections of domestic animals in natural foci. *Zbl Bakt* 1980; Suppl 9: 263-266.
41. Wilson ML, LeGuennou B, Guillaud M, et al. Distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral antibody in Senegal: environmental and vectorial correlates. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43(5): 557-566.
42. Telmadarraiy Z, Moradi AR, Vatandoost H, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A Seroepidemiological and Molecular survey in Bahar, Hamadan Province of Iran. *Asian J Anim and Vet Adv* 2008; 3(5): 321-327.
43. Bokaie S, Mostafavi E, Haghdooost AA, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever in Northeast of Iran. *J Anim and Vet Adv* 2008; 7(3): 343-350.
44. Chinikar S, Fayaz A, Mirahmadi R, et al. The specific serological investigation of suspected humans and domestic animals for Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran using ELISA techniques. *Iran J Hakim* 2002; 4 (4): 294-300.
45. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergönül Ö. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. In: Ergönül Ö, Whitehouse CA (Editors). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever A Global Perspective*. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2007: 59-74.
46. Kırbaş A, Özdemir H, Aksözek A. Elazığ, Samsun, Sivas, Tokat ve Yozgat illerindeki siğir ve koyunlarda Kırım Kongo kanamalı ateş virüs enfeksiyonunun seroprevalansının araştırılması. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 2010; 24 (3): 137-142.
47. McGillivray GM, Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Searle LA. Antibody to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36 (1):133-142.
48. Shepherd AJ, Leman PA, Swanepoel R. Viremia and antibody response of small African and laboratory animals to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40(5): 541-547.
49. Berezein VV, Chumakov MP, Reshetnikov IA, Zgurkasya GN. Study of the role birds in the ecology of Crimean hemorrhagic fever virus. *Mater 6 Simp Izuch Virus Ekol. Svyazan Ptits* 1971; 94-95, (in English, NAMRU3-T721).
50. Semashko IV, Dobritsa PG, Bashkirtsev VN, Chumakov MP. Results from investigating blood sera from healthy persons, animals and birds collected in southern Kazakhstan for antibodies to CHF-Congo virus. *Mater 9 Simp ekol virus*; 1975: 43-44, (in English, NAMRU3-T1128).
51. Swanepoel R, Verwoerd DJ, Leman PA, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect* 1998; 121(2): 427-432.
52. Mammen EF. Disseminated Intravascular coagulation. *Clin Lab Sci* 2000; 13: 233-245.
53. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinol* 2000; 11(5): 461-483.
54. Peters CJ, Zaki SR. Role of endothelium in viral haemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002; 30(5): Supp 268-273.
55. Ardalani MR, Tubbs RS, Chinikar S and Shoja MM. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2304-2307.
56. Bino S, Papa A, Velo E, et al. Cytokine levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2006; 36(4): 272-276.
57. Burt FJ, Shieh WJ, Swanepoel R, 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: 839-846.
58. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J* 1985; 68(10): 722-728.
59. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4): 794-800.
60. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Wilson ML. Biological and clinical responses of west African sheep to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus experimental infection. *Res Virol* 1998; 149(6): 445-455.
61. Causey OR, Kemp GE, Madbouly MH, and David-West TS. Congo virus from Domestic Livestock African Hedgehog and Arthropods in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19(5): 846-850.
62. Logan TM, Linthicum KJ, Bailey CL, et al. Replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in four species of ixodid ticks (Acari) infected experimentally. *J Med Entomol* 1990; 27(4): 537-542.
63. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5): 1587-1591.
64. Bray M, Huggins J. Antiviral therapy of hemorrhagic fevers and arbovirus infections. *Antiviral Therapy* 1998; 3: 53-79.
65. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH and Zeinali M. The Efficacy of Oral Ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-1618.
66. Elaldi N, Bodur H, Celikbas A, et al. Comparison of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo hemorrhagic fever: a historical cohort study in Turkey. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) and 25th International Congress of Chemotherapy (ICC), 2007, Munich, Germany.

67. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008; 78(1): 125-131.
68. Sharifi-Mood B, Metanat M, Ghorbani-Vaghei A, Fayyaz-Jahani F, Akrami E. The outcome of patients with crimean congo hemorrhagic fever in Zahedan, Southeast of Iran: a comparative study. *Arch Iran Med* 2009; 12(2): 151-153.
69. Maltezou HC, Andonova L, Andraghetti R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. *Euro Surveill* 2010; 15(10): 19504.
70. Karaer Z. Kırım–Kongo'da Çözüm Giderken Bilinmesi ve Yapılması Gerekenler. *Türk Vet Hek Bir Derg* 2008; 8 (1-2): 67-69.
71. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Kitapçığı. Ankara: Onur Matbaacılık. 2005.