

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ

Prof. Dr. Zülal Özkurt

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) kenelerle bulaşan, ateş ve kanamalarla seyreden, hastane içi bulaşa sebep olabilen akut, ciddi seyirli bir viral kanamalı ateş (VKA) tablosudur. Hastalığa ait vaka tanımları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Vaka Tanımları

Klinik Tanımlama: Ani başlayan ateş, baş ağrısı, miyalji, artralji, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma -Trombositopeni, lökopeni, yüksek AST, ALT, CPK, LDH Destekleyici Bulgular Peteşi-ekimoz, epistaksis, hematemez, hemoptizi, melena, diğer kanama bulguları Şüpheli Vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve başka nedenle açıklanamayan vaka	Kesin Vaka: Şüpheli vaka tanımına uyan ve KKKA laboratuvar testleri ile doğrulanan vakadır veya Kesin teşhis edilmiş başka bir olgu ile epidemiyolojik bağlantılı klinik vaka Epidemiyolojik öykü Kene ısırığı veya teması Kırsal kesimde yaşama/seyahat etme Hayvan doku veya kanı ile temas Hastanın kan veya vücut sıvısı ile temas Laboratuvarda çalışma Hasta çevresinde benzer şikayeti olan başka olguların varlığı
--	---

Etken

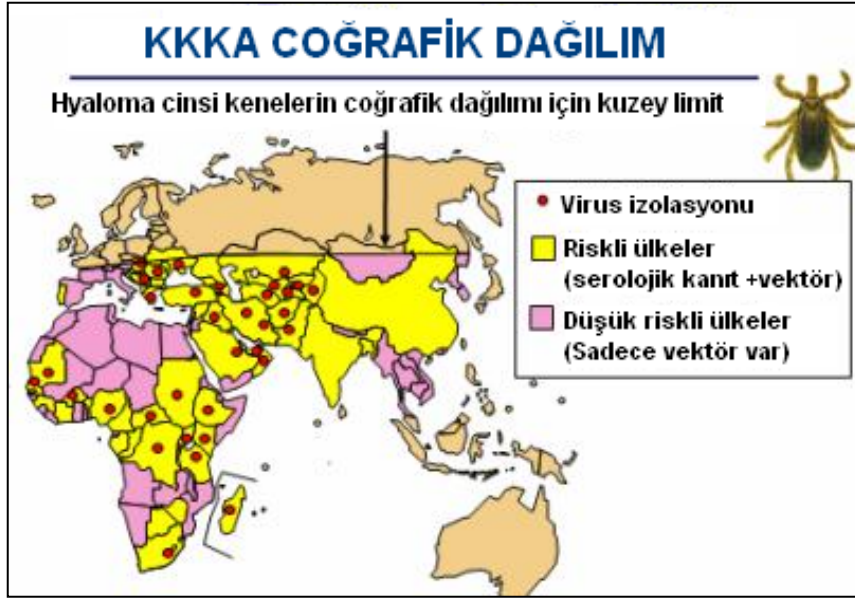
Etken Bunyavirus ailesinden Nairovirus genusuna ait Kırım-Kongo kanamalı ateş virusudur (KKKAV). KKHA virüsü, 80-120 nm çapında, sferik, üç segmentli, tek sarmallı negatif RNA genomu içeren ikozahedral, pleomorfik bir virüstür. Virüsün tek zincirli RNA'sı "large (L)", "medium (M)" ve "small (S)" adı verilen segmentler ile üç bölümden oluşmaktadır. G1 ve G2 zarf proteinlerinin biri ya da her ikisi virionun konak hücre reseptörüne bağlanmasında bilinmeyen bir spesifisite ile aracılık etmektedir. G1 ve G2, infekte hücrelerin füzyonundan, hemaglutinasyondan ve nötralizan antikorların indüklenmesinden sorumludur. Virüs infekte ettiği konak hücrenin sitoplazmasında çoğalır, virionlar golgi kompleksi ve endoplazmik retikulumda veziküller içinde olgunlaşır ve lipid zarflarını buradan alırlar.

Virüs nispeten dayanıksız olup, konakçı dışında yaşayamaz. Isı (56 °C'de 30 dakikada inaktive olur), ultraviyole, eter, kloroform, sodyum deoksikolat ve asitlere duyarlıdır. Virüs yaygın kullanılan dezenfektanlarla, solventlerle ve kuru ısıyla (60°C 1 saat) inaktive olur.

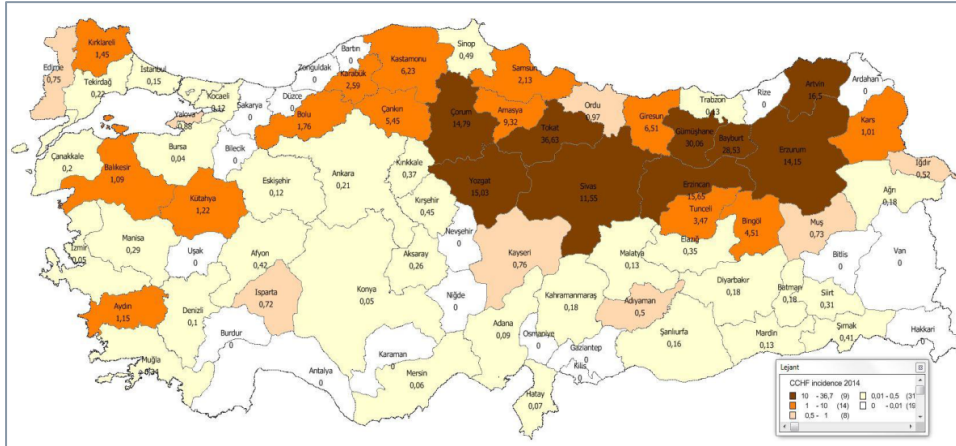
Epidemiyoloji

KKHA ilk kez 1944 yılında Kırım'da tanımlanmış ve Kırım hemorajik ateşi adı verilmiştir. Daha sonra 1969 yılında, 1956 yılında Kongo'da tanımlanan bir hastalık etkeninin de aynı patojen olduğu fark edilmiş ve her iki yer adının birleştirilmesi ile hastalık ve virüs bugünkü adını almıştır. Güney ve Orta Afrika (Sahra-altı Afrika), Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Doğu Asya hastalığın görüldüğü başlıca bölgelerdir. Rusya, Bulgaristan, Yunanistan, Türkiye, Macaristan, Yugoslavya, Arnavutluk, Kosova, Fransa, İran, Irak, Pakistan, Afganistan, Çin'in güneyi, Hindistan, Zaire, Nijerya, Kongo, Kenya, Uganda, Tanzanya, Etiyopya ve Mısır'da virüsün aktif olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde Erzurum'da 1997-1998 yılında başladığı bilinen, Trabzon çevresinde de görülen 2002'de Tokat, Yozgat, Sivas, Çorum ve İç Anadolu Bölgesin'de ortaya çıkan hastalığın KKHA olduğu 2003 yılında kesin tanıların konulması ile anlaşılmıştır. Ülkemizdeki etken virüsün Karadeniz ve Kosova-Rusya suşu ile %96-98 benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Ülkemizde hala her yıl endeminin yoğun yaşandığı bölgeler (hiperendemik bölge) Kuzey Doğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesi'ndeki yaklaşık 30 ili içine alan coğrafik alandır. Ancak pekçok ilimizde az sayıda vaka ile olsa da hastalık görülmeye başlamıştır. Bunun nedeni evcil ve yabani hayvan hareketleri ve kuşlar aracılığı ile enfekte kenelerin yayılmasıdır.

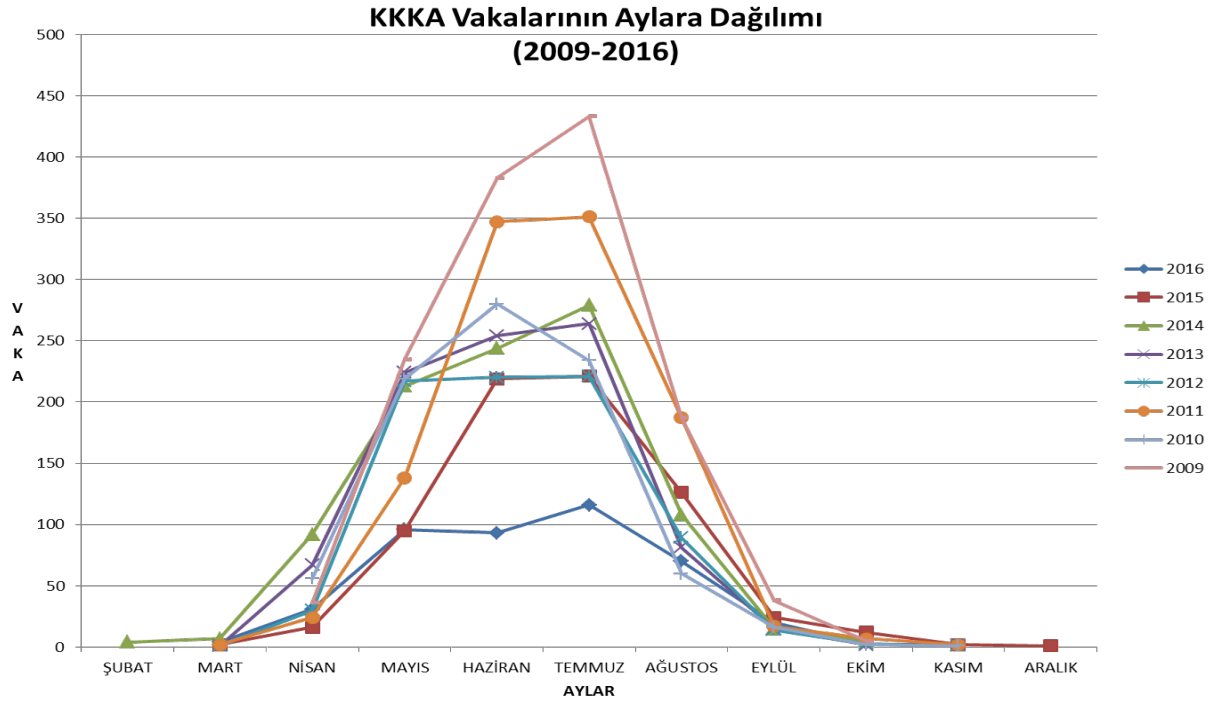
Vektörün hayat döngüsünün gerçekleştiği coğrafik bölgelerde virüs de aktiftir. Salgınlar kenenin aktif olduğu ilkbahar-yaz aylarında yaşanır. Türkiye'de salgının mevsimsel dağılımı Şekil 2' de gösterilmiştir. KKHAV primer olarak zoonoz olmasına karşın hayvanlarda hastalık yapmaz ve 7-8 gün süren sessiz bir viremi yapar. Sporadik olgular ya da mevsimsel salgınlar şeklinde insanları etkiler. Virüse duyarlılık yaş, cins ve ırk yönünden farklılık göstermez, ancak infeksiyonlar için risk grupları mevcuttur.



Şekil 1. KKKA Coğrafik Dağılım



Şekil 2. Türkiye’de 2016 Yılında KKKA Saptanan İller



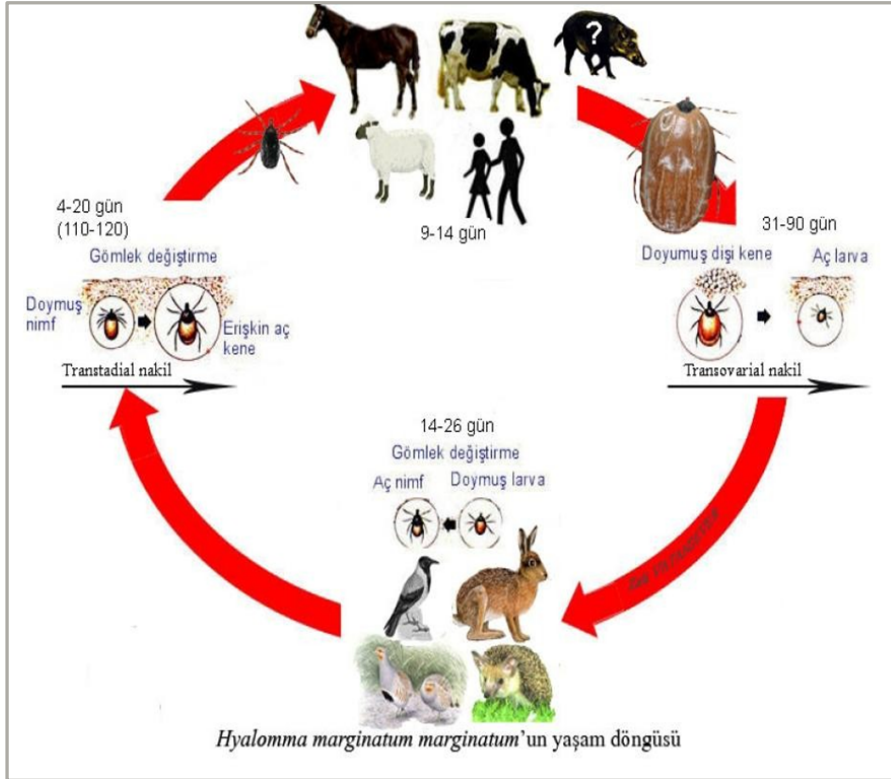
Şekil 3. Türkiye’de KKKA vakalarının aylara göre dağılımı

Virüs-Kene-Vertebralı Siklusu

KKHA virüsü geniş bir aralıktaki evcil ve vahşi hayvanları enfekte edebilir. Hayvanlar enfekte kenelerin ısırması ile viremik hale gelirler. Birçok kene türü (*Rhicephalus*, *Boophilus* ve *Amblyomma*) KKHAV ile enfekte olabilmektedir, ancak en etkili ve yaygın vektör *Hyalomma* genusunun üyeleridir. Virüsün doğadaki yaygınlığı primer vektörü olan *Hyalomma* genusunun yayılımı ile direkt ilişkilidir. *Hyalomma* türü kenelerin gelişimi aylarca sürer ve bu süreç boyunca beslenmek için üç, bazen kötü iklim koşullarında iki konakçıya ihtiyaç duyarlar. İmmatür dönemlerinde küçük vertebralılarda, erişkin dönemlerinde büyük vahşi ya da evcil hayvanlarda beslenirler. Omurgalılar virüsün sayısını arttıran önemli bir konak durumundadır. Kene larva ve nimfleri genellikle yabani tavşan, kirpi, göçmen kuş, fare, sincap gibi küçük vertebralı hayvanları enfekte eder ve bu konaklarda paraziter yaşam sürerler. Pek çok kuş enfeksiyona dirençlidir. Devekuşları duyarlı olup, endemik alanlarda yüksek enfeksiyon prevalansı gösterebilirler. Erişkin keneler ise sığır, koyun, keçi, at ve deve gibi daha büyük vertebralı hayvanları tercih eder, insan rastlantısal konakçıdır. İmmatür

keneler genellikle küçük memelilerden oluşan konaklarında viremi esnasında beslenirken ya da enfekte dişilerden vertikal yolla etkeni edinirler. Kenenin gelişimi gibi virüs de transstadial olarak ardışık gelişim evrelerini geçirir ve enfekte kene virüsü enfekte olmayan dişi keneye çiftleşme yolu ile bulaştırır. Bir kez enfekte olan keneler gelişim evreleri boyunca enfekte kalır, virüsü transovaryal (virüsün enfekte dişi kenelerden yumurtalar aracılığı ile yavrularına geçişi) ve transstadial (bir evrim döneminden diğer döneme geçerken aktarma) olarak bulaştırırlar. Kenelerde enfeksiyon oranı beslendiği konaktaki vireminin yoğunluğu ile artar.

Sığır, koyun, keçi gibi evcil hayvanlar enfekte olduktan yaklaşık bir hafta sonra viremik hale gelirler. Omurgalı konaklar olan kuşlar, kemiriciler (fare, sincap, tavşan), primatlar (maymun), vahşi hayvanlar (yarasa, tilki) ve evcil hayvanlarda (at, sığır, koyun, keçi, domuz), küçük memelilerde de viremi meydana gelir. Hayvanlar viremik dönemde bol miktarda virüs taşıyıcı rezervuar olarak diğer kenelerin enfekte olmasına neden olur.



Şekil 4. Hyalomma Cinsi Kenelerin Yaşam Döngüsü

Bulaş Yolları: Virüs insanlara kene tutunması ya da hayvandan kene çıkarılması, viremik

hayvanların veya hastaların kan, vücut sıvıları ya da diğer enfekte dokularıyla korunmasız direkt veya indirekt temas yolu ile bulaşır. Bu nedenle hastane içi (nozokomiyal) bulaşma riski olan KKKA sağlık çalışanları için meslek hastalığı riski oluşturmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyon ciddi ve fatal seyirli olabilmektedir. Dünyada ve ülkemizde hastane içi bulaş nedeniyle hastalığı hafif ya da belirtisiz geçiren sağlık personelleri olduğu gibi ne yazık ki hayatını kaybedenler de mevcuttur. İğne batması gibi penetran parenteral temasın ve mukozal temasın bulaş yönünden daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır. Kontamine iğne batması, kan sıçraması, aerosol oluşturan işlemler (öksürme, aspirasyon, resüsitasyon, bronkoskopi) esnasında gözle görülmeyen kan parçacıklarının mukozalarla teması hastane içi yayılımın nedenleridir. Hastalığın solunum yolu ile geçişi olmasa da aerolize olmuş kan parçacıklarının (akciğerde kanama veya ağız içi mukozada ya da diş etlerinde kanaması olan hastalardan) öksürük ya da aerosol oluşturan işlemler sırasında bulaştırabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hastalıkta hava yolu ile bulaşıyormuş gibi önlemler alınması önerilir.

Yüksek riskli temaslar arasında mukozal temas da bulunmaktadır, hastalık cinsel yolla da bulaşabilir. Diğer bulaşma yolu anneden bebeğe geçiştir. KKKA gebeliğin her döneminde fetus için risk oluşturmaktadır ve risk annenin hastalığının ağırlığı (dolayısıyla viral yük) ile ilişkili olarak artar. Transplasental veya perinatal bulaş olasılığı mevcuttur. Emzirme ile bulaşma gösterilmemiştir.

KKKA viremik hayvanın eldivensiz kesimi, etin doğranması gibi işlemler esnasında derideki sıyrık ve çiziklerden bulaşabilir. Endemik bölgede mezbaha çalışanları ve kasaplarda seropozitivite saptanmıştır. Hayvan kesimi sonrasında hastalık gelişimi de bildirilmiştir. Virüsün kontamine etlerin yenilmesi ile bulaşmayacağı düşünülür. Etin beklemesi esnasında anaerobik solunum oluşacağından asit ortam gelişmesi nedeniyle zarflı olan virus inaktive olacak, pişirilmesi esnasında da ısıyla inaktive olacaktır. Ayrıca KKKAV mide asidine de duyarlıdır. Tüm bu nedenlerle teorik olarak yemekle bulaşmayacağı kabul edilir.

Viral kanamalı ateşlerde enfeksiyonun oluşması için 1-10 virüs alınması yeterli olduğu ileri sürülmüştür .

Risk Grupları

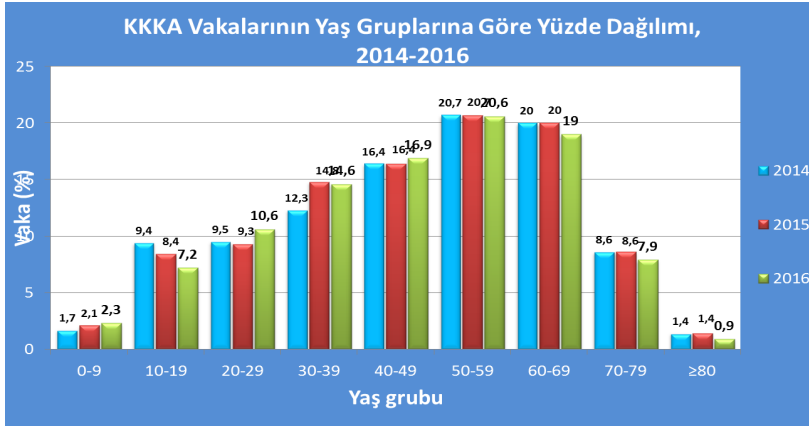
Açık arazi ve kırsal kesimde çalışan ve yaşayanlar, çiftçiler, hayvan bakıcıları, kampçılar, tarım ve orman işçileri, askeri birlikler, veterinerler ve teknisyenler, mezbaha çalışanları ve kasaplar, endemik bölgede görev yapan sağlık personeli ve laboratuvar çalışanları KKKA için risk gruplarıdır.

Tablo 2. KKKA’da Epidemiyolojik Özellikler

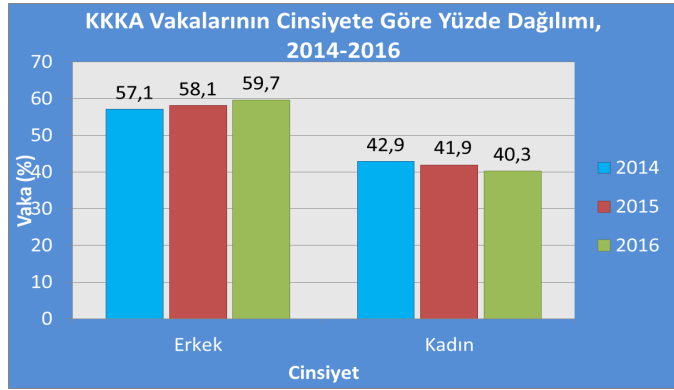
Epidemiyolojik Özellik	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
Kırsal kesimde yaşama	84.9	86.6	85,9
Hayvanlarla yakın temas	74.1	74.8	65,5
Son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti	72.2	76.9	73,8
Kene tutunması	56.4	55.4	60,0
Kene teması	32.1	33.6	31,0
Hayvan kanı, dokusu veya vücut sıvıları ile temas	30.5	28.6	29,2
Son iki hafta içinde il dışı seyahat öyküsü	6.0	8.8	6,7
Hasta kişilerin kan ve vücut salgılarıyla korunmasız temas	5.5	3.8	1,6
Hasta çevresinde benzer şikayetleri olan başka vakaların varlığı	3.3	3.1	4,4

Tablo 3. Türkiye’de KKKA vakalarının mesleklere göre dağılımı

	Yüzde (%) 2013	Yüzde (%) 2014	Yüzde (%) 2015
Çiftçilik-Hayvancılık	65.9	64.3	65.3
Öğrenci	7.1	5.2	4.5
İşsiz	2.1	2.3	3.5
Çocuk (0-5 yaş)	1.1	0.5	0.7
Sağlık çalışanı (diğer)	0.1	0.4	0.3
Kamu saha hizmetleri görevlisi	0.5	0.3	0.3
Sağlık çalışanı (hemşire)	0.1	0.2	0.1
Sağlık çalışanı (laborant)	0.1	0.1	-
Zirai hizmetler	-	0.1	0.6
Veterinerlik Hizmetleri	-	0.1	-
Diğer	22.6	26.5	24.8



Şekil 5: KKKA’de vakaların yaşlara göre dağılımı



Şekil 6. KKKA vakalarının cinsiyete göre dağılımı

Patogenez

KKHA patogenezi diğer viral hemorajik ateşlerinkine benzer. Vektörün vücudunda çoğalan virüs, ısırma yolu ile insana deriden girer. Subkutanöz ve kutanöz dokularla bölgesel lenf nodlarında virüsün replikasyonu sonucu inkübasyon periyodunu takiben akut hastalık periyoduna benzeyen kısa bir viremi dönemi ve ateş meydana gelir. Kan yolu ile lenfoid dokular, iskelet kasları, bağ dokusu, miyokard gibi dokulara giderek replike olan virüs, sekonder viremi oluşturur. Lenfoid doku ve kemik iliğinde replike olan virüsler ise nekrotik değişikliklere ve lenfopeniye yol açmaktadır. KKHA'da ana hedef mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatositlerdir. Belirti ve bulgular virüsün hedef organlara direkt veya dolaylı etkisinin sonuçlarıdır. Mononükleer fagositlerin enfeksiyonu ve lenfoid hücrelerin tükenmesi immün inaktivasyon yapabilir, virüsü fagositozdan koruyabilir ve virüsün sistemik yayılımını artırabilir. İmmünhistokimyasal incelemeler endotelde ve karaciğerde yoğun antijen varlığını ortaya

koymuştur. Vasküler hasar patogeneizde önemli rol oynamaktadır, endotel hücrelerinde virüs ve perikapiller ödem olduğu gösterilmiştir. Endotelde sepsisdekine benzer biçimde sitokinler aracılığıyla inflamasyon ve vaskülit gelişmektedir. Endotel fonksiyonunu düzenleyen endotelin, angiopoietin, Tie gibi markerların yanısıra VEGF, ICAM, VCAM gibi adezyon moleküllerinin de hastalığın ağırlığı ile doğru ya da ters korele ilişkide olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Vasküler hasar sonucu trombositopeni, koagülopati ve DİK tablosu gelişebilmektedir. KKKA'da trombositopeninin diğer nedeni de hemofagositozudur. KKKA'da kemik iliği değişken olup, hipoplazi ve azalmış megakaryositler gözlenmiştir. Hem DİK nedeniyle oluşan artmış tüketim hem de bozulmuş karaciğer fonksiyonunun yol açtığı azalmış sentez plazma koagölasyon faktör seviyeleri azalmasına neden olur. KKKA'da karaciğer disfonksiyonu özellikle hastalığın ileri safhasında hemostatik bozulmaya katkıda bulunur. KKKA'da karaciğer hücrelerinde fokal yada yaygın nekroz, yağlanma ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Kupffer hücre hiperplazisi mevcuttur, ayrıca sinüzoidal dilatasyon ve safra stazı bulunmaktadır. Nekroz alanlarında kanama, hücre kaybı, eozinofilik değişiklikler ve Councilman cisimciği saptanır. Dalakta lenfoid hücre tükenmesi, fokal nekroz ve periarteriyel kılıflarda dağınık lenfoblastlar görülür. Akciğerde diffüz alveoler hasar, alveol içine kanama, hiyalin membran formasyonu ve mononükleer interstisyel pnömoni vardır. Miyokardda konjesyon ve hafif interstisyel ödem oluşur.

Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresinin virüsün alınma yoluna bağlı olup kene ısırığını izleyen enfeksiyonda bir-üç (mak. 9) gün, enfekte kan ya da doku ile temas sonrasında beş-sekiz (mak. 13) gün olarak dokümente edilmiştir. KKKA'da olguların %80'i subklinik seyreder. Semptomatik olgularda KKKA akut ve sistemik bir hastalık olup semptomlar ani başlangıçlıdır.

Prehemorajik Dönem: İlk günlerde (viremi dönemi) görülen belirtiler nonspesifik olup bu dönemde hastalık pek çok tablo ile karışır. Erken dönem bulguları ateş, baş ağrısı, aşırı halsizlik, yorgunluk, eklem ve kas ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishaldir. İlk semptom şiddetli baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme titreme ile yükselen ateş, baş dönmesi, ense ağrısı, boğaz ağrısı, gözlerde ağrı ve fotofobi, kas, eklem ve sırt ağrıları ortaya çıkarak influenzaya benzer bir tablo

oluşur. Başlangıçta bulantı, kusma olabilir ve bunlara karın ağrısı ve kısa süreli bir sulu ishal eşlik edebilir. Hasta huzursuzluk içindedir. Çeşitli derecelerde duysal ve emosyonel değişiklikler olabilir. Hastaların yaklaşık yarısında yanaklar ve burunu içeren kelebek tarzında raş vardır, perioral bölge ve göz çevresi soluktur konjunktivalar konjesyonedir. Gövdede basmakla solan ince maküler bir raş mevcuttur. Orofarengiyal hiperemi hastaların çoğunda saptanır, ağız mukozasında eritem ve peteşiler, diş etlerinde kanamalar, dudaklarda iyileşme döneminde herpes vezikülleri sık rastlanan bulgulardır.

Hemorajik Dönem: Deri altına kanama (peteşi, ekimoz), burun kanaması, hemoptizi, hematemez, melana, epistaksis, hematüri, diş eti kanaması, vajinal kanama ve iç organlara kanamalar ortaya çıkabilir.

Hepatik tutulum tabloda mutlaka yer alır. Olguların çoğunda karaciğer enzim değerlerinde yükselme ile hepatomegali, splenomegali lenfadenopati vardır. Hastaların bir kısmında hafif klinik tablolulu hastalarda da monitörizasyon gerektirecek düzeyde bradikardi görülebilir. Bradikardi selim seyirli olup iyileşirken kendiliğinden düzelir, az bir kısmı tedavi gerektirir.

Tablo 4. KKKA’da Klinik Belirtiler

	Yüzde (%) 2014	Yüzde (%) 2015	Yüzde (%) 2016
Halsizlik	90.5	90.0	94,4
Ateş	84.0	85.2	85,2
Yaygın vücut ağrısı	82.7	79.8	82,2
Baş ağrısı	74.6	73.3	75,0
Bulantı	61.5	61.4	55,3
Kusma	61.5	61.4	55,3
Karın ağrısı	31.5	31.3	26,9
İshal	31.0	29.2	28,5
Döküntü	14.4	12.4	12,3
Kanamalar	12.8	9.9	10,0
Vücutta morluklar (ekimoz)	10.5	6.8	5,8
Kanlı ishal	6.8	2.8	4,4

Tablo 5. KKKA’da Fizik Muayene Bulguları

	Yüzde (%) 2014	Yüzde (%) 2015	Yüzde (%) 2016
Ateş	52.4	57.5	53,7
Hipotansiyon	10.5	7.4	7,4
Taşikardi	9.9	9.6	8,6
Makülopapüler raş	9.0	5.7	3,2
Peteşi	9.0	9.1	8,1
Splenomegali	8.7	5.0	5,6
Hematüri	8.6	4.3	5,6
Diş eti kanaması	8.4	4.0	5,1
Epistaksis	7.7	4.5	5,3
Ekimoz	7.5	6.4	5,6
Bilinç bozukluğu	7.3	3.9	3,9
GİS kanaması	6.7	3.6	4,2
Vajinal kanama	4.0	3.8	4,2

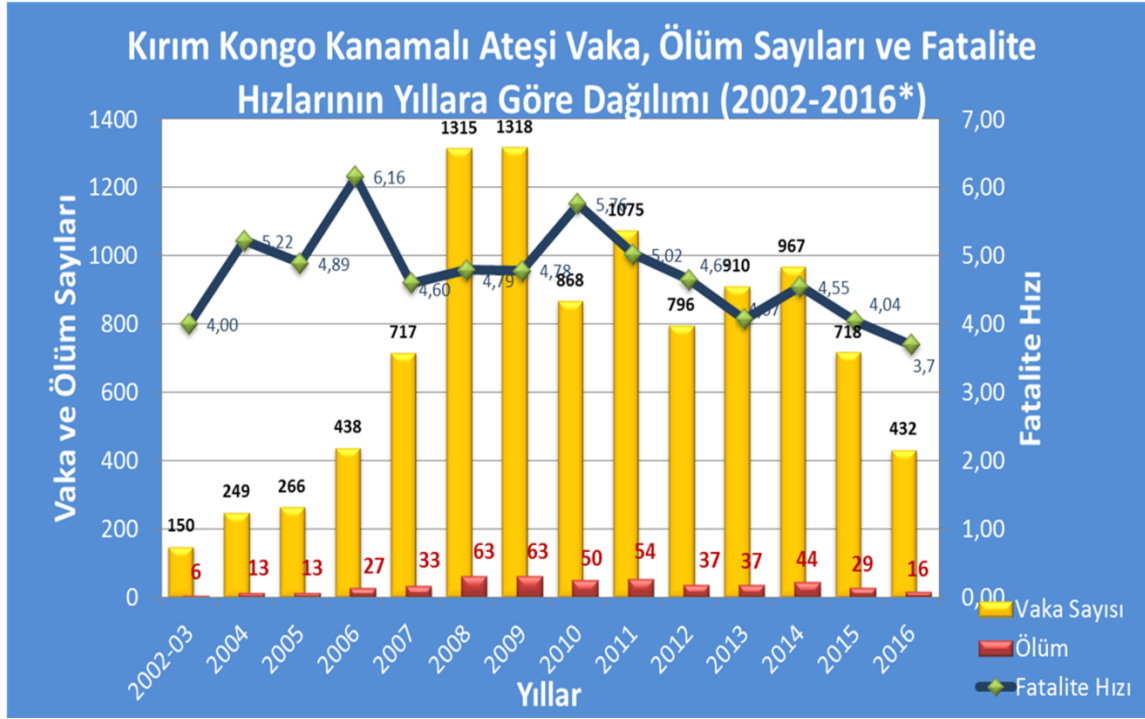
İyileşen hastalarda düzelme genellikle 9-10. günde başlar. İyileşme genellikle yavaş olup iki-altı haftalık bir sürede gerçekleşir; güçsüzlük ve halsizlik iyileşmeden sonra haftalarca sürebilir. Sağ kalan olgularda sekel görülmez ve taburculuktan sonra herhangi bir kötüleşme beklenmez. Nörtalizan antikor gelişimi ile kendini sınırlayan hastalık virusun temizlenmesiyle birlikte iyileşenlerde tam bir şifa ile sonuçlanır.

Ağırlık Göstergeleri ve Fatalite

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği, DİK, şok ve koma görülebilir. Bu gibi durumlarda hastanın daha ileri hayat desteğine ihtiyacı vardır ve bu tür ciddi hastaların yoğun bakım ünitelerinde izlenmesi gerekir. Somnolans, persistan ateş, birçok yerden kanama, yüksek viremi ($\geq 10^9$), AST>700 U/L, ALT>900 U/L, beyaz küre >10.000, PT>60 sn, fibrinojen <110 mg/dL ağırlık kriterleri arasında yer almaktadır. Son yıllarda yeni skrolama sistemleri de geliştirilmiştir.

Fatalite ülkemizde diğer ülkelerden daha düşük oranlardadır. Hastalığın ilk ortaya çıktığı 2000'li yılların başında mortalite %9-10 civarında iken günümüzde %4'ün altındadır. Sağlık Bakanlığı'nın sağlık personeli ve halk için yaptığı yoğun eğitimler hastaların daha erken başvurusunu sağlamış; il ve ilçe hastanelerinde hematolojik destek tedavisi için gerekli alt yapı

da iyileştirilmiştir. Bunların sonucu olarak destek tedavisinin erkenden ve daha iyi yapılabilmesi ise mortalitenin azalmasını sağlamıştır.



Şekil 7. Türkiye’de K3KA Vaka, Ölüm Sayısı ve Fatalite Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı

Tanı

Laboratuvar bulguları olarak lökopeni, trombositopeni, lenfomonositoz hemen hemen olguların tamamına yakın bir bölümünde görülür, ciddi hastalarda özellikle kanamalardan sonra eritrosit sayısı ve hemoglobin düşebilir. Serum transaminaz değerleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamaglutamil transferaz (GGT)], CPK ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri artar. Total protein ve albumin değerleri azalabilir. Kanama zamanı, PT, aPTT uzamıştır, fibrin yıkım ürünleri artar, fibrinojen azalır. Az sayıda ciddi olguda bilirubin, üre ve kreatinin değerleri de artabilir.

Kesin tanıda Polimeraz Zincir reaksiyonu (PZR) ile viral nükleik asidin gösterilmesi ve/veya ELISA ile özgün IgM antikorlarının gösterilmesi ile kesin tanı konur. IgM antikorları 6-7, IgG antikorları 7-10 gün sonra kanda saptanabilir düzeylere ulaşır. Tanı ülkemizde Ankara, Erzurum

ve Samsun’da bulunan referans Halk Sağlığı Laboratuvarlarında yapılmaktadır. Klinik örneklerden direkt inceleme ile virüsün gösterilmesi amacıyla elektron mikroskobu ve immünohistokimyasal boyalar kullanılabilir.

Ayırıcı Tanı

KKKA pekçok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıkla karışabilir. Ayırıcı tanı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. KKKA’da ayırıcı tanı

Enfeksiyonlar	Kene İle Bulaşan Enfeksiyonlar	Acilde Ayrımı Önemli Olan Enfeksiyon Dışı Tablolar
Viral kanamalı ateşler tifo, şigellozis, septik şok, toksik şok, falsiparum sıtması, leptospirozis, meningokoksemi, riketsiyal hastalıklar, tripanozomiyazis, sepsisemik veba, kızamık, kızamıkçık ve hemorajik çiçek	Erlihiyozis, Koksiiellozis, Lyme Kayalık dağlar benekli ateşi Diğer riketsiyozlar, tularemia Kene geçişli ensefalitler Kyasanur orman ateşi, Kolorado kene ateşi, babesiyozis	Akut lösemi, ITP, TTP, DiK, Hemolitik üremik sendrom, HELLP Sendromu kollajen vaskülitler, diğer vaskülitler, zehirlenmeler toksik hepatitler

ITP: Idiopatik trombositopenik purpura TTP: Trombositopenik trombopenik purpura HELLP: Hemoliz, elevated liver, low platelet

Tedavi

Ağır prognoz göstergeleri olan hastalar enfeksiyon hastalıkları uzmanı, hematolog ve yoğun bakım uzmanı tarafından multidisipliner olarak izlenmelidir.

Genel Destek Tedavisi

Genel destek tedavisi KKKA’nın ana tedavisidir. Vital bulgular yakından izlenmeli ve desteklenmelidir. KKKA’da hematolojik parametreler, özellikle trombosit, PT, PTT, INR değerleri günde bir-iki kez kontrol edilmelidir. Trombosit değeri progresif olarak düştüğünden kan grubu tespit edilmeli ve taze trombosit süspansiyonları replase edilmelidir. Trombosit değeri 20000 mm³/dL’nin üzerinde tutulmalıdır. PT, PTT, INR değerleri uzamış olanlarda taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir. Ciddi kanama varlığında tam kan ya da eritrosit süspansiyonları tedaviye

eklenmelidir. Ayrıca GIS kanaması olasılığına karşın proton pompa inhibitörleri, antiasit, sükralfat gibi koruyucular kullanılabilir.

Trombositler için toksik olan ya da fonksiyon bozukluğu yapan aspirin benzeri ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antikoagülan tedavi, intramusküler enjeksiyon kontrendikedir. Steroidler tedavide immun trombositopeni, beyin ödemi tedavisi gibi özel durumlar dışında kullanılmamalıdır. Zorunlu olmadıkça kanama riskini artıracak invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır. Hastanın ihtiyacından fazla sıvı verildiğinde interstisyel ödeme bağlı doku hasarları ve organ fonksiyon bozukluğu gelişebileceği akılda tutulmalı, bu tür hastalarda çıkardığı mayı aldığından fazla olacak şekilde dikkatlice takip yapılmalıdır.

Antiviral Tedavi

Özgül antiviral tedavi yoktur. RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan ribavirinin in vitro çalışmalarda ve hücre kültüründe virüse karşı etkili olduğu saptanmıştır. Hayvan deneylerinde infekte farelerde virüs replikasyonunu azalttığı, viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini önleyebildiği gösterilmiştir.

Hasta deneyimlerinde ilk yıllarda tedavide yararlı olduğu ümidiyle yaygın kullanılmışsa da sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanamamıştır. Oral formu retrospektif vaka kontrol çalışmalarında mortaliteyi değiştirmemiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada intravenöz formunun da mortaliteyi değiştirmedeği saptanmıştır. Yine ülkemizde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ribavirinin mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda ribavirin alan ve almayan hastalarda hastanede kalış süresi, kan ve kan ürünü ihtiyacı gibi parametreler açısından da fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalar erken başlamanın yararını ileri sürmüştü de aksini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Çok yakında yayınlanan bir metaanalizde ribavirinin KKKK'da kullanımı ile ilgili etkinliğinin yeterince kanıtı olmadığı, kanıtı ortaya koyan randomize çalışmaların olmayışı ve diğer çalışmalarda ise kanıt gücünün zayıf ve yetersiz oluşundan bahsedilmektedir.

KKKK'da hafif ve orta şiddetteki olgular zaten kendiliğinden veya trombosit replasmanı ile düzelmekte; 7-8 gün içinde ortaya çıkan nötralizan antikorlarla hastalık kendini

sınırlamaktadır. Yani hastaların büyük çoğunluğu zaten hastalığı sınırlandırabilmekte ve destek tedavisi yeterli olmaktadır. Bu hastalarda ribavirin kullanılmaması bir fark oluşturmamaktadır. Klinik deneyimlere ve literatüre dayalı olarak da ribavirin ülkemizde pekçok klinikte tedavide kullanılmamaktadır. Ayrıca tüm hastalık belirtileri ve doku hasarları oluştuktan sonra başlanan ribavirinin etkisizliği de klinisyenlerce bilinmektedir. Erken başvuru, erken tanı ve doğru destek tedavisi esastır.

Antikor geliştiremeyecek olan, kötü seyredebileceği çeşitli skorlamalarla öngörülebilir hastalarda erken başlanmasının nasıl bir sonuç doğuracağı üzerinde ise mevcut bir çalışma yoktur. Ancak hasta deneyimlerimiz ağır hastalarda da ribavirin kullanıldığı halde fatal hastalarda sonucun değişmediği yönündedir. Herhangi bir antiviral ilaçla yapılacak çalışmalar sadece bu grupta fark yaratabilirse anlamlı olacaktır. Diğer hastalar hiçbir ilaç verilmeden sadece destek tedavileri ile düzelmektedir.

Yeni bir antiviral olan favirapirin virusa karşı ribavirinden daha etkili olduğu deneysel çalışmalarla ortaya konmuş, ancak hastalarda henüz kullanılmamıştır.

Korunma

Hastane içi bulaşın önlenmesi: VKA'lara özgü bariyer önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır. Bu önlemler hem temas hem de damlacık önlemlerini içermektedir. KKKA ve diğer VKA'ların nozokomiyal geçişini önlemek için CDC tarafından tavsiye edilen uygulamalar:

1. Personel Eğitimi: Hastalara hizmet veren personel sınırlandırılmalı ve belirlenerek özel eğitim verilmelidir. Hastaya bakım verecek tüm sağlık ve temizlik personeli hastalığın bulaş yolları, koruyucu önlemler ve personel korucu ekipmanın kullanımı (kiyafetleri giyinme-soyunma sırası vb.) konusunda eğitilmelidir. Standart önlemler, temas tipi izolasyon önlemleri, çevre temizliği, alet dezenfeksiyonu, çamaşır ve atıkların toplanması ve dekontaminasyonu için eğitimin yanı sıra yazılı prosedür oluşturulmalıdır.

2. Hasta İzolasyonu: KKKA tanısı alan ya da şüphelenilen hastalar için mümkünse izolasyon servisi oluşturmalı, kapısında ikaz ve temas önlemleriyle ilgili talimatlar bulunmalıdır. Hasta

odasına hastaya bakım veren sağlık personeli ve refakatçi dışındaki kişiler alınmamalı, hastaya bakım veren herkes bariyer önlemleriyle ilgili eğitilmelidir.

3. Personel Koruyucu Ekipman: Hasta odasına girişte iç eldiven, özel elbise, dış eldiven, plastik önlük, lastik botlar (veya ayak ve diz örtücü plastik giysi), kep, maske ve gözlükten oluşan koruyucu giysiler giyilmesi önerilmektedir. Hastaya bakım veren tüm sağlık personeli, temizlik personeli, laboratuvar personeli, tıbbi atık personeli, cenaze ile uğraşanlar ve aile bireyleri koruyucu giysi kullanmalıdır.

Tıbbi Malzemeler, Temizlik, Çevre ve Alet Dezenfeksiyonu

Hasta için kullanılan tıbbi malzeme ve ekipman mümkünse tek kullanımlık olmalı ya da bu odaya ait olmalıdır. Temizlik ve dezenfeksiyon için klasik çamaşır suyu, su ve sabunu (veya diğer deterjanlar) önerilmektedir. Bunun sebebi çamaşır suyunun her yerde kolay bulunabilmesi, ucuz ve yeterli etkinliğe sahip olmasıdır. Ayrıca, virüs yaygın kullanılan dezenfektanlarla, solventlerle ve kuru ısı (60°C 1 saat) ile inaktive olur. Rutin hastane uygulamalarında mevcut olan tüm antiseptik (alkollü, iyotlu veya klorheksidinli el antiseptikleri) ve dezenfektanlar (gluteraldehid, klor vb.) kullanılabilir. Klor aktivitesini 24 saat koruyabildiğinden %5 konsantrasyonda çamaşır suyundan 1/100 ve 1/10 konsantrasyondaki solüsyonlar günlük olarak hazırlanmalıdır. Hasta odasındaki yüzeylerin, tekrar kullanılacak malzemelerin (termometre, steteskop, çizme vb.), hastaya ait malzemelerin dekontaminasyonu için 1/100 konsantrasyon yeterlidir. Kontamine aletler önce su ve sabunla yıkanmalı, daha sonra 1/100 konsantrasyonda hazırlanmış çamaşır suyu solüsyonlarında bekletilmelidir. Aletler dezenfeksiyon için 1/100 konsantrasyonda çamaşır suyunda 10 dakika veya alkol kullanılıyorsa 30 saniye bekletilmeli, sonra havada kurutulmalıdır.

Sterilizasyon gerektiren malzemelerin otoklavlanması ya da 20 dakika kaynatılması virüs inaktivasyonu için yeterlidir. Personel aletlerin toplanması ve sterilizasyona gönderilmesi sürecinde etrafın kontamine edilmemesine özen göstermelidir. Toplanan materyal ağzı sıkıca kapalı sert plastik kutulara veya bir poşetle sterilizasyon alanına gönderilmelidir. Kutu veya poşetin dışı dezenfekte edilmelidir.

5. Yatak Takımları ve Çamaşırlar

Hasta yatakları plastik kılıflarla kaplanmalıdır. Yatak takımları toplandıktan sonra en kısa zamanda su geçirmez paketlerle çamaşırvhaneye gönderilmeli, taze hazırlanmış 1/100'lük çamaşır suyu solüsyonunda 30 dakika bekletilerek dekontamine edilmeli, buradan alınarak sabun veya deterjanlı suya konulmalı ve bir gece bekletilmeli, sonra sıcak su ile yıkanmalıdır. Hasta taburcu olduktan sonra hastanın yatağına geçirilen plastik çarşaf da değiştirilmeli veya 1/100 konsantrasyonda çamaşır suyu ile dezenfekte edildikten sonra yeniden kullanılmalıdır. Hastaların ve personelin kullandığı tek kullanımlık çamaşır, çarşaf, önlük ve eldiven gibi materyaller çift torbaya konulmalı, dışarıdaki torba dezenfekte edilmelidir.

5. Atık ve Çıkarılar: Vücut sıvıları (sekresyon) ve çıkarılar tuvalete direkt olarak veya 1/10'luk çamaşır suyunda 5 dakika bekletilip dekontamine edildikten sonra dökülebilir. Kan vb. bulaştırma ihtimali yüksek materyalin yer ve yüzeylere dökülmesi durumunda bu alana 1/10'luk çamaşır suyu dökülerek en az 15 dakika bekletilmeli, daha sonra 1/100'lük çamaşır suyu ile ıslatılmış bezle (veya paspasla) silinmeli, ardından su ve deterjanla temizlenmelidir.

6. Laboratuvar Örnekleri: Tanı amacıyla alınan kan ve doku örnekleri toplanırken ve tanı için yollanırken üniversal korunma önlemleri alınmalıdır. Klinik örneklerin referans laboratuvarlara gönderilirken iç içe üç katlı bir şekilde paketlenmesi gerekir. Birincisi en içteki paket, ikincisi su geçirmez orta paket ve üçüncüsü basınca ve delinmeye dayanıklı dış paket olmalı ve bu paketler sızdırmamalıdır. Örneklerin transportu eğitilmiş bir eleman eşliğinde yapılmalıdır. Laboratuvar personeli de bilgilendirilmelidir. Klinik örnekler ikinci sınıf emniyet kabinine sahip biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda çalışılmalı, virüs izolasyonu ise sadece dördüncü derece emniyet düzeyi özelliklerine sahip laboratuvarlarda yapılmalıdır. Hasta serumları test edilmeden önce polietilen glikol p-tert-oktilfenil eter (Triton (R) X-100) ile bir saat inaktivasyon yapılmalıdır. Otomatik analizörlerin dezenfeksiyonunda üretici tarafından önerilen dezenfektanlar ya da 1/100 dilüsyonda çamaşır suyu kullanılmalıdır.

7. Ölüm ve Gömme İşlemleri: Hasta öldüğü zaman ceset torbası kullanılmalı, torba yoksa ceset sızdırmalara karşın 1/10 çamaşır suyu ile spreylenebilir, daha sonra torba da aynı şekilde spreylenebilir. Eğer bu mümkün olmuyorsa vücut 1/10'luk çamaşır suyu ile ıslatılmış bezlerle sarılmalıdır.

8. Yaralanma Sonrası Profilaksi: Yaralanma durumunda bol su ve sabunla yıkamak, saniye hızla akan suyun altında tutmak gerekir, sonra %70'lik alkolü antiseptik uygulamak gerekir. Yaralanma salgın sorumlusuna haber verilmelidir. Ateş günde iki kez izlenmeli, 38.3°C ve üzerine çıkması durumunda tanı ve tedavi girişimleri başlatılmalıdır. KKKAV etkili olması nedeniyle ribavirin acilen profilaktik olarak başlanmalıdır. Profilakside kullanılan dozu 4x500 mg/gün 7 gün süre ile olup tedavi dozuna göre çok düşüktür.

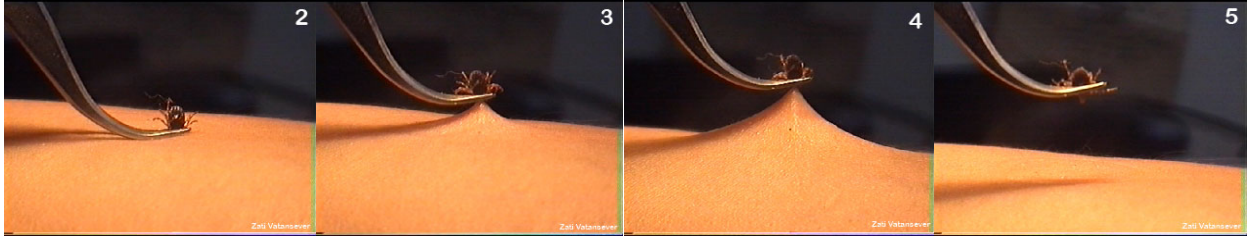
Sahada Alınacak Önlemler

Kene olan alanlarda risk olduğu bilinmeli, risk grupları eğitim almalıdır. Açık arazide çalışanlar çoraplarını pantolonun üzerine çekmeli, kapalı ve kenenin çabuk farkedilmesi için açık renkli giyisiler tercih edilmelidir. Piknikde sergi kullanılmalıdır. Gün sonu vücut kene varlığı yönünden kontrol edilmeli, varsa bir an önce çıkarılmalıdır.



Resim 1. Sahada kapalı giyim ve sergi

Arazide kene çıkarılması çıplak elle olmayacak şekilde peçete, yaprak, kumaş vb bir yardımcı ile mekanik olarak çekip almak şeklinde olmalıdır. Evde cımbız, hastanede penset yardımıyla deriye girdiği en yakın bölgeden tutarak çekmek yolu ile yapılır. Kene çıkarıldıktan sonra kalan yere alkol, iyotlu bileşikler gibi bir antiseptik veya evde ise kolonya sürülerek cilt temizliği sağlanmalıdır.



Resim 2. Kene çıkarma yöntemi

Hayvanların üzerindeki keneye veya hayvan vücut sıvılarına çıplak elle dokunulmamalı, dayanıklı eldiven kullanılmalıdır. Hayvanları keneden korumak için salgın başlamadan önceki aydan itibaren başlayarak evcil çiftlik hayvanları omurgası üzerine her ay ilaç (tercihen flumetrin) uygulanmalı böylece bir ay süresince iç ve dış parazitlerden korunmalıdır. Bu ilaçlar bir hafta boyunca varlığını sürdüreceğinden bu dönemde süt ve et kullanılmamalıdır.



Resim 3. Omurga üzerine dökülerek yapılan hayvan ilaçlaması

Kene öldürmede etkin bir yöntem olmayan saha ilaçlaması ise hem ekolojiyi bozması hem de kanserojen kimyasalların doğaya bırakılmasına neden olduğundan asla yapılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Lelebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res 2016;132:233-43.
2. Arslan M, Yilmaz G, Mentese A, Yilmaz H, Karahan SC, Koksall I. Importance of Endothelial Dysfunction Biomarkers in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. J Med Virol. 2017.
3. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al. Crimean- Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: A multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med

Microbiol 2005;54:385-9.

4. Bodur H, Akıncı E, Öngürü P, Uyar Y, Baştürk B, Gözel MG, et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *International J Infect Dis* 2010;14(8):e704-e7.
5. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve DAS yönetimi. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. 2007:509-20.
6. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, 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;121:839-46.
7. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000;11:461-83.
8. Cevik MA, Elaldi N, Akıncı E, Öngürü P, Erbay A, Buzgan T, Uzun R, Kubar A, Bodur H. A preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect*. 2008;57(4):350-1
9. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008;12(4):374-9.
10. Duygu F, Kaya T, Baysan P. Re-evaluation of 400 Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in an endemic area: is ribavirin treatment suitable? *Vector-Borne and Zoonotic Dis*. 2012;12(9):812-6.
11. Elaldi N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2004;17:151-5.
12. Elaldi N, Bodur H, Ascioglu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, Leblebicioglu H, Yilmaz N, Engin A, Sencan M, Aydın K, Dokmetas I, Cevik MA, Dokuzoguz B, Tasyaran MA, Ozturk R, Bakir M, Uzun R. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo hemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect*. 2009;58(3):238-44.
13. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(6):551-4.
14. Ergönül O. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lancet Infect Dis*. 2006 Apr;6(4):203-14.
15. Erol S, Özkurt Z, Özden K, Parlak M, Erol MK. Transient bradycardia in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turkish J Med Sci*. 2012;42(5):753-6.
16. Goad JA, Nuyen J. Hemorrhagic fever viruses. *Top Emerg Med* 2003;25:66-72.
17. Guner R, Hasanoglu I, Tasyaran MA, Yapar D, Keske S, Guven T, et al. Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? *Vector-Borne and Zoonotic Dis*. 2014;14(8):601-5.
18. Izadi S1, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis*. 2009;62(1):11-5.
19. Kadanali A, Erol S, Özkurt Z, Özden K. Epidemiological risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. *Turkish J Med Sci*. 2009;39(6):829-32.
20. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara. 2004:1-23.
21. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (Sağlık Personeli İçin). www.saglik.gov.tr
22. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydın H, Yavuz I, Iskender S, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in

- Turkey. *J Clin Virol.* 2010;47(1):65-8.
23. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016;126:21-34.
 24. Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, Bodur H, Bulut C, Duygu F, et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002–2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(4):387. e1-. e4.
 25. Notice to Readers Update: Management of Patients with Suspected Viral Haemorrhagic Fever United States. *MMWR* 1995; 44: 475-9.
 26. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, et al. Crimean–Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect.* 2006;52(3):207-15.
 27. Özkurt Z, Kadanalı A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Türkiye Tıp Dergisi.* 2004;11(3):145-56.
 28. Parlak E, Ertürk A, Koşan Z, Parlak M, Özkurt Z. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *JMID* 2015;5(01).
 29. World Health Organization Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. 2014.
 30. Johnson S, Henschke N, Maayan N, Mills I, Buckley BS, Kakourou A, Marshall R. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, 5;6:CD012713.
 31. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Gulhan B, Kanik-Yukse S. Ribavirin use in pediatric patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever: is it really necessary? *Braz J Infect Dis.* 2016;20(2):222-3.
 32. Ertem G, Sönmezer MÇ, Temoçin F, Ataman Hatipoğlu Ç, Tülek N, Oral B. The efficacy of oral ribavirin on clinical and laboratory parameters in Crimean-Congo hemorrhagic fever: an observational study from Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016, 17;46(5):1407-1414.
 33. Kalın G, Metan G, Demiraslan H, Doganay M. Do we really need ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic Fever? *J Chemother.* 2014;26(3):146-9
 34. Mardani M1, 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 15;36(12):1613-8.
 35. Tasdelen-Fisgin N., Ergonul O., Doganci L., and Tulek N.: The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo haemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: pp. 929-933
 36. Ascioğlu S1, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan KA. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1215-22.
 37. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Bayazit N, Eren SS, Kubar A. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2011;15(1):e44-7.
 38. Ceylan B, Calica A, Ak O, Akkoyunlu Y, Turhan V. Ribavirin is not effective against Crimean-Congo hemorrhagic fever: observations from the Turkish experience. *Int J Infect Dis.* 2013 Oct;17(10):e799-801.