

Özel Hasta Gruplarında Yoğun Bakım

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

Zülal ÖZKURT*

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) kenelele bulaşan, ateş ve kanamalarla seyreden, hastane enfeksiyonlarına sebep olabilen akut, ciddi seyirli bir viral hemorajik ateş (VHA) tablosudur. Etken Bunyavirüs ailesinden Nairovirus genusuna ait Kırım-Kongo hemorajik ateş virüsüdür. Virüs insanlara kene ısırığı veya infekte hayvan ya da insanların kan, vücut sıvıları ya da diğer infekte dokularıyla direkt temas yolu ile bulaşır^[1]. Enfeksiyonun oluşması için 1-10 virüs alınması yeterlidir^[2].

KKKA'da ana hedef mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve hepatositlerdir. Belirti ve bulgular virüsün hedef organlara direkt etkisinin sonuçlarıdır. Mononükleer fagositlerin enfeksiyonu ve lenfoid hücrelerin tükenmesi immün inaktivasyon yapabilir, virüsü fagositlerden koruyabilir ve virüsün sistemik yayılımını artırabilir. İmmünohistokimyasal incelemeler endotelde ve karaciğerde yoğun antijen varlığını ortaya koymuştur^[3]. Vasküler hasarla ilgili

az veri mevcut olup, endotel hücrelerinde virüs ve perikapiller ödem olduğu gösterilmiştir^[3,4].

KKKA'da olguların %80'i subklinik seyreder^[5]. Semptomatik olgularda KKKA akut ve sistemik bir hastalık olup semptomlar ani başlangıçlıdır. İlk günlerde (viremi dönemi) görülen belirtiler nonspesifik olup bu dönemde hastalık pek çok tablo ile karışır. Bu 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, ense sertliği, boğaz ağrısı, gözlerde ağrı ve fotofobi, kas, eklem ve sırt ağrıları ortaya çıkarak influenzaya benzer bir tablo oluşur^[1]. Ateş intermittant seyirlidir. Başlangıçta bulantı, kusma olabilir ve bunlara karın ağrısı ve kısa süreli bir sulu ishal eşlik edebilir^[1,6]. Hasta huzursuzluk içindedir. Çeşitli derecelerde duysal ve emosyonel değişiklikler olabilir. Birkaç gün içinde hastaların şuur durumu bulanıklaşır,

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Zülal ÖZKURT

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM
e-mail: zozkurt@atauni.edu.tr

konfüze ve ajite hale gelebilirler. İki-dört gün sonra ajitasyon yerini bitkinlik ve depresyona bırakır^[1,6]. Hastaların yüzü kızarıktır, konjunktivalar konjesyonedir. Hepatik tutulum tabloda mutlaka yer alır. Olguların çoğunda karaciğer enzim değerlerinde yükselme ile hepatomegali vardır; bir kısmında lenfadenopati ve splenomegali de saptanabilir^[7-10].

Hastalığın üç-altıncı günlerinde hem ağız ve mide gibi iç mukozal yüzeylerde hem de deride peteşiyal bir döküntü ortaya çıkar. Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve kolların üst kısmında ve koltuk altında büyük ekimozlar bulunur^[1]. Hastalarda kanamaya meyil vardır. Deri altına kanama (peteşi, ekimoz), hemoptizi, hematemez, melana, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vajinal kanama ve iç organlara kanama gibi diğer hemorajik fenomenler ortaya çıkar^[1,7-10]. İntestinal alana kanama hastada karın ağrısına yol açar ve nozokomiyal yayılım riski yüksek olan cerrahi girişime sebep olabilir^[1]. Gastrointestinal kanal, burun, ağız ya da uterustan kanamalar sonucu hipovolemik şok meydana gelebilir. Dolaşım kollapsı, şok ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişebilir. Başlangıçta bradikardi, kanamalardan sonra taşikardi görülebilir^[1].

Laboratuvar bulguları olarak lökopeni, nötropeni, trombositopeni hemen hemen olguların tamamına yakın bir bölümünde görülür; ciddi hastalarda özellikle kanamalardan sonra eritrosit sayısı ve hemoglobin düşer. Başlangıçta proteinüri, daha sonra hematüri saptanır. Serum transaminaz değerleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamaglutemil transferaz (GGT)], CPK ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri artmıştır^[1,7-10]. Total protein ve albumin değerleri azalabilir^[11]. Kanama zamanı, PT, aPTT uzamıştır; fibrin yıkım ürünleri artar, fibrinojen azalır^[7-12]. Az sayıda ciddi olguda bilirubin, üre ve kreatinin değerleri de artabilir^[7].

İyileşen hastalarda düzelme genellikle 9-10. günde başlar^[1,7]. İyileşme genellikle yavaş olup iki-altı haftalık bir sürede gerçekleşir; güçsüzlük ve halsizlik iyileşmeden sonra haftalarca sürer^[13,14]. Sağkalan olgularda sekel görülmez.

KKKA'DA YOĞUN BAKIM GEREKTİREN DURUMLAR

Az sayıda ciddi olguda hastalığın beşinci gününden sonra hastalık daha ağır bir klinik tablo ile seyredebilir ve hemen hemen mortali-

te göstergeleri diyebileceğimiz santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği veya çoğul organ yetmezliği, DİK, şok ve koma görülür^[6]. Bu gibi durumlarda hastanın daha ileri hayat desteğine ihtiyacı vardır ve bu tür ciddi hastaların yoğun bakım ünitelerinde izlenmesi yaşam şanslarını artırabilir. SSS tutulumu konfüzyondan komaya kadar çeşitli düzeylerde olabilir ve kötü prognoz göstergesidir^[6-9]. Solunum yetmezliği mekanik ventilasyonu gerektirebilir. Gastrointestinal sistem (GİS) başta olmak üzere birçok bölgeden aynı anda kanaması olan hastalarda hipovolemi, hipoksi, şok ve asidoz gelişebilir. Böbrek yetmezliği hafif üre kreatinin artışı ile ılımlı bir tablodan diyaliz gerektiren düzeylere kadar değişebilir. Kliniğimizde izlenen bir hastada böbrek yetmezliği diyaliz gerektirmiş ve diyalize iyi cevap vermiştir. Yine kliniğimizde izlenen bir hastada fulminan karaciğer yetmezliği, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) benzeri bir tablo ile solunum yetmezliği ve koma gelişmiş, bu nedenlerle yoğun bakımda izlem gerektirmiştir. KKKA'da ölümlerin çoğu masif kanamalardan veya hayati organlara kanamalardan (intrasebrebral veya intrapulmoner hemoraji), az bir kısmı ise organ yetmezliğinden ileri gelir^[1]. Ölümler genellikle hastalığın ikinci haftasında ortaya çıkar. Hastalıkta ölüm oranı %5-30 arasındadır^[1,7-10]. Eğer hastalık nozokomiyal buluş ile ortaya çıkmışsa bu oran %40-80'e kadar yükselmektedir^[1]. Fatalite oranı ülkemizde daha düşük oranlarda da olabilmektedir. Kliniğimizde 2006 yılında izlenen 63 hastanın yalnız biri kaybedilmiştir (ileri yaşta olan ve diyaliz gerektiren bir hasta).

KKKA'DA GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

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

1. Genel Destek Tedavisi

Genel destek tedavisi KKKA'nın ana tedavisidir^[1,15]. Vital bulgular yakından izlenmeli ve desteklenmelidir^[1].

a. Solunum desteği: Ciddi olgularda ARDS benzeri bir klinik tablo veya akciğer içi kanamalar görülebilir. Hasta bu yönden izlenmeli, hastanın ihtiyacı olan solunum desteği yapıl-

malı ve gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

b. Hemodinamik destek: Hastalar yakın takip edilmeli, sıvı ve elektrolitler izlenmelidir. Kanama sonrası ve şok gelişiminde sıvı desteği yapılmalı, gerektiğinde vazopresörler ve kardiyotonik ilaçlar kullanılmalıdır^[1,6].

c. Kanama diyatezinin kontrolü: 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 trombosit süspansiyonları hazırlanmalı ve uygun şekilde replase edilmelidir. PT, PTT, INR değerleri uzamış olanlarda taze donmuş plazma verilmelidir. Ciddi hemoraji varlığında tam kan ya da eritrosit süspansiyonları tedaviye eklenmelidir^[1]. Ayrıca, GİS kanaması olasılığına karşın 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 kullanılmaz^[16,17]. Zorunlu olmadıkça kanama riskini artıracak invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır.

2. Antiviral Tedavi

Özgül antiviral tedavi yoktur. Kendiliğinden iyileşebilen (self-limited) özelliğe sahip bu enfeksiyonda RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan ribavirinin in vitro çalışmalarda ve hücre kültüründe virüs replikasyonunu durdurduğu saptanmıştır^[18]. Hayvan deneylerinde infekte farelerde virüs replikasyonunu azalttığı, viremiyi önlemediği ancak organ patolojisini önleyebildiği gösterilmiştir^[19]. Oral ve parenteral formları KKKA'da hem tedavi hem de profilaksi amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir^[1,20-25]. Ancak İranlı olguların aksine oral formunun ülkemizde yapılan çalışmalarda mortaliteyi değiştirmemesi ilacın etkisiz olduğu kanaatinin doğmasına neden olmuştur^[7,26]. Oral tedavinin mortaliteyi azaltmaması GİS kanaması gibi durumlarda oral ilaç absorpsiyonunun yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada intravenöz formunun da viral yükü düşürdüğü ancak mortaliteyi değiştirmedeği ileri sürülmüştür^[27]. Ancak viral kinetikte birlikte klinik

bulguların değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların olmayışı ribavirinin klinik iyileşme üzerindeki katkısının yeterince açık olmayışına neden olmaktadır.

Ribavirin muhtemelen erken (viremi döneminde) verilirse organ hasarını azaltarak hastalığın daha hafif geçirilmesini sağlayabilir. Ancak hastaların çoğu beşinci günden sonra hastaneye başvurmakta ve bu dönemden sonra genellikle endotel hasarının yansıması olan doku ve organ hasarları artık oluşmuş olduğundan bu dönemden sonra ribavirin verilmesi bile klinik seyri büyük ölçüde değiştirmemektedir. Ancak sepsisteki sürece benzer şekilde ilacın kullanılsa bile hayat kurtarmada tek başına yeterli olmaması, kullanılmaması gerektiği sonucuna yol açmamalıdır. Hafif ve orta şiddetteki olgular zaten kendiliğinden iyileştikten ribavirin tedavisi gerekmez, ancak ağırlık kriterlerini taşıyan olgular tedaviden mahrum bırakılmamalıdır.

3. Diğer Tedavi Seçenekleri

İyileşen hastalardan elde edilen bağışık serum ile yapılan pasif immünizasyonun hastalığın erken döneminde kullanılmasının faydalı gibi görüldüğü bildirilmişse de yararı olmadığına ilişkin görüşler de mevcuttur^[1,28,29]. İmmün serum, plazmaferez, interferon gibi yeni tedavi seçenekleriyle ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır. Monoklonal antikorların üretimindeki gelişmeler ve son zamanlarda insan orjinali ya da saflaştırılmış oldukça etkili ürünlerin elde edilmesi konusundaki ilerlemeler gelecekte tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır^[30].

KKKA'NIN HASTANE İÇİ YAYILIMININ ÖNLENMESİ

Hastaların hastanede yatmaları esnasında henüz tanının konulmadığı erken dönemde (özellikle yattığı servislerde ve cerrahide) kan ve vücut sıvıları ile direkt temas sonrası hastane içi yayılım görülebilir^[1]. Laboratuvar çalışanlarına da enfeksiyon bulaşabilir ki nozokomial enfeksiyon ciddi ve fatal seyirlidir. Literatürde hastane içi bulaşa ait birçok olgu mevcuttur^[20,21,31-36]. Kontamine iğne batması gibi penetran parenteral temasın ve mukozal temasın bulaş yönünden daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır.

Hastane içi yayılımı engellemek için standart önlemlere ek olarak "Centers for Disease

Control and Prevention (CDC)" tarafından önerilen VHA'lara özgü bariyer önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır^[37,38]. KKKA ve diğer VHA'ların nozokomiyal geçişini önlemek için CDC tarafından tavsiye edilen uygulamalar şunlardır^[37,38]:

1. Personel Eğitimi

Bu tür hastalara hizmet veren personel sınırlandırılmalı ve belirlenerek özel eğitime tabi tutulmalıdır. Hastaya bakım verecek tüm sağlık ve temizlik personeli hastalığın bulaş yolları, koruyucu önlemler ve personel korucu ekipmanın kullanımı (kıyafetleri 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 izole edilmeli, odanın kapısında ikaz ve temas önlemleriyle ilgili talimatlar bulunmalıdır. İzolasyon odaları tuvalet, hasta odası ve değişim odası (giyinme soyunma işlemi ve dezenfektanları içeren) olmak üzere üç bölümden oluşmalıdır. Giriş (antre) değişim odası olup odaya girerken koruyucu ekipmanın giyildiği, çıkarken soyunma işlemlerinin yapıldığı, antiseptik ve dezenfektanların bulunduğu yer olarak kullanılmalıdır. Eğer tuvalet içermiyorsa yakın bir tuvalet sadece bu hasta veya hastaların kullanımı için ayrılmalıdır^[37]. Hasta odasına hastaya bakım veren sağlık personeli ve refakatçi dışındaki kişiler alınmamalı, hastaya bakım veren herkes temas tipi 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 giyilmelidir. Odadan çıkmadan önce dış eldiven 1/100 çamaşır suyu solüsyonunda bir dakika bekletilmeli, önlük ve botlar 1/100 çamaşır suyu spreyleri püskürtülerek dezenfekte edilmelidir^[37]. Hastaya bakım veren tüm sağlık personeli, temizlik personeli, laboratuvar personeli, tıbbi atık personeli, cenaze ile uğraşanlar ve aile bireyleri koruyucu giysi kullanmalıdır.

4. Tıbbi Malzemeler, Temizlik, Çevre ve Alet Dezenfeksiyonu

Hasta için kullanılan tıbbi malzeme ve ekipman mümkünse tek kullanımlık olmalı ya da bu odaya ait olmalıdır. Tekrar kullanılacak olan aletler uygun şekilde toplanmalı, mümkünse oda içerisinde hazır bulunması gereken dezenfektanlarla uygun şekilde yeniden kullanıma hazır hale getirilmelidir. CDC temizlik ve dezenfeksiyon için klasik çamaşır suyu, su ve sabunu (veya diğer deterjanlar) önermektedir. 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^[1,37,38]. 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^[37].

Sterilizasyon gerektiren malzemelerin otoklavlanması ya da 20 dakika kaynatılması virüs inaktivasyonu için yeterlidir^[37]. Personel aletlerin toplanması ve sterilizasyona gönderilmesi sürecinde etrafın kontamine edilmemesine özen göstermelidir. Toplanan materyal ağız sıkıca kapalı sert plastik kutulara veya bir poşetle sterilizasyon alanına gönderilmelidir. Kutu veya poşetin dışı dezenfekte edilmelidir^[37].

5. Yatak Takımları ve Çamaşırlar

Hasta yatakları plastik kılıflarla kaplanmalıdır. Yatak takımları toplandıktan sonra en kısa zamanda su geçirmez paketlerle çamaşırhaneye 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^[37].

Hasta taburcu olduktan sonra hastanın ya-
tağına geçirilen plastik çarşaf da değiştirilmeli
veya 1/100 konsantrasyonda çamaşır suyu ile
dezenfekte edildikten sonra yeniden kullanıl-
malıdır. Yatak kirlenmişse 1/10'luk çamaşır su-
yu ile iyice yıkayıp durulanmalı, günlerce kuru-
ması sağlanıp sonra yeniden kullanılmalıdır^[37].

Hastaların ve personelin kullandığı dispo-
sibl çamaşır, çarşaf, önlük ve eldiven gibi ma-
teryaller çift torbaya konulmalı, dışarıdaki tor-
ba dezenfekte edilmelidir.

5. Atık ve Çıkartılar

Vücut sıvıları (sekresyon) ve çıkartılar tuva-
lete direkt olarak veya 1/10'luk çamaşır suyun-
da 5 dakika bekletilip dekontamine edildikten
sonra dökülebilir, kontamine katı atıklar ise
yakılmalıdır. Kan vb. bulaştırma ihtimali yük-
sek materyalin yer ve yüzeylere dökülmesi du-
rumunda bu alana 1/10'luk çamaşır suyu dökü-
lerek en az 15 dakika bekletilmeli, daha sonra
1/100'lük çamaşır suyu ile ıslatılmış bezle (ve-
ya paspasla) silinmeli, ardından su ve deterjan-
la temizlenmelidir^[37].

6. Laboratuvar Örnekleri

Tanı amacıyla alınan kan ve doku örnekleri
toplanırken ve tanı için yollanırken universal
korunma önlemleri alınmalıdır. Klinik örnek-
lerin 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 sız-
dırmamalıdır. Örneklerin transportu eğitilmiş
bir eleman eşliğinde yapılmalıdır^[37]. Labora-
tuvar personeli de bilgilendirilmelidir. Klinik
örnekler ikinci sınıf emniyet kabinine sahip bi-
yogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda ça-
alışılmalı, virüs izolasyonu ise sadece dördüncü
derece emniyet düzeyi özelliklerine sahip labo-
ratuvarlarda yapılmalıdır^[38,39]. Hasta serum-
ları test edilmeden önce polietilen glikol p-
tert-oktilfenil eter (Triton (R) X-100) ile bir sa-
at inaktivasyon yapılmalıdır^[37,38]. Otomatik
analizörlerin dezenfeksiyonunda üretici tara-
fından önerilen dezenfektanlar ya da 1/100 di-
lüsyonda çamaşır suyu kullanılmalıdır^[37].

7. Ölüm ve Gömme İşlemleri

Hasta öldüğü zaman, mümkün olduğu ka-
dar dokunulmamalı, vücut sızdırmayan bir
materyal ile sarılmalı ve mühürlenmeli-

dir^[37,38]. Ceset torbası kullanılmalı, ceset sız-
dırmalara karşın 1/10 çamaşır suyu ile sprey-
lenmelidir, daha sonra torba da aynı şekilde
spreylenmelidir. Eğer bu mümkün olmuyorsa
vücut 1/10'luk çamaşır suyu ile ıslatılmış bez-
lerle sarılmalıdır^[37].

8. Kaza Sonrası Yaralanmalar

%70'lik alkol solüsyonunda 20-30 saniye
uygulamadan sonra su ve sabunla yıkamak,
sonra 20-30 saniye hızla akan suyun altında
tutmak gerekir. Yaralanma salgın sorumlusuna
haber verilmelidir. Ateş günde iki kez izlenme-
li, 38.3°C ve üzerine çıkması durumunda tanı
ve tedavi girişimleri başlatılmalıdır^[37,38,40].

KAYNAKLAR

1. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Fact Sheet No: 208, Dec 2001. www.who.int
2. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 1997;278:399-411.
3. 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.
4. Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2000;11:461-83.
5. Goad JA, Nuyen J. Hemorrhagic fever viruses. Top Emerg Med 2003;25:66-72.
6. Schmaljohn CS, LeDuc JW. Bunyaviridae (chapter 30) microbiology and microbial infections. In: Mahy BWJ, Collier L (eds). Virology. 9th ed. New York: Oxford University Press, 1998:601-28.
7. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: Clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. J Infect 2006;52:207-15. Epub 2005 Jun 13
8. 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.
9. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006;6:203-14.
10. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res 2004;64:145-60.
11. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 4):794-800.

12. Borio L, Ingleshy T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405.
13. Baskerville A, Satti A, Murphy FA, Simpson DI. Congo-Crimean haemorrhagic fever in Dubai: Histopathological studies. *J Clin Pathol* 1981;34:871-4.
14. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):801-6.
15. Özkurt Z, Kadanalı A. Kırım kongo hemorajik ateşi. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004;11:145-56.
16. Bugges TH. Viral biowarefare agent the biological threat agents course. USU. 18 March 2003.
17. Hemorrhagic fevers and Related syndromes, including Hantavirus pulmonary syndrome, caused by viruses of the family Bunyaviridae. In: Peter G, Hall CB, Halsey NA, Marcy SM, Pickering LK (eds). *Red Book: Report Of The Committee On Infectious Diseases*. Twenty-fourth edition. 1997:234-7.
18. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:581-5.
19. Tingor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993;22:309-25.
20. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:603-6. Epub 2002 Aug 08
21. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health* 1998;3:878-82.
22. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:941-7.
23. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCromic JB. Crimean-Congo haemorrhagic fever treat with oral ribavirin. *Lancet* 1995;19:346:472-5.
24. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003;15;36:1613-8.
25. 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;15;39:284-7. Epub 2004 Jul 2.
26. Elaldi N, Bodur H, Celikbas A, et al. Comparison of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: A historical cohort study in Turkey. 17. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 31 March-3 April 2007 ,Munich, Germany , PNo: O247.
27. Vahaboğlu H. Ribavirin Experience in CCHF. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Prevention and Control ,WHO Meeting, 6-8 November 2006, İstanbul.
28. Goad JA, Nuyen J. Hemorrhagic fever viruses. *Top Emerg Med* 2003;25:66-72.
29. Van Eeden PJ, Van Eeden SF, Joubert JR, King JB, van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J* 1985;68:718-21.
30. Borio L, Ingleshy T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405.
31. Simpson DI. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid Hospital. *Lancet* 1980;2:939-41.
32. Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part III. Clinical pathology and pathogenesis. *S Afr Med J* 1985;68:722-8.
33. Van de Wal BW, Joubert JR, Van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985;68:729-32.
34. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Leman PA, Blaackburn NK, Haaallett AF. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part V. Virological and serological observations. *S Afr Med J* 1985;68:733-6.
35. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:941-7.
36. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:284-7.
37. Infection Control for Viral Hemorrhagic Fever In The African Health Care Setting. www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm
38. Notice to readers update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever United States. *MMWR* 1995;44:475-9.
39. Biosafety In Medical On Medical Laboratories. US Department of Health and Human Services Centers for Diseases Control and Prevention and National Institutes of health, Fourth Edition. Washington: US Government Printing Office 1999: Section VII ([http:// www.orebs.msu.edu/biological/bmbl/sectio3d.htm](http://www.orebs.msu.edu/biological/bmbl/sectio3d.htm)).
40. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde, Vaka Yönetimi ve İzolasyon Önlemleri. TC. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Genelge ve Sağlık Çalışanları İçin Eğitim Kitapçığı, 2004, Ankara.