

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Arteria Carotis Communis, A. Carotis Interna ve A. Vertebralis Doppler Ultrasonografisi Bulguları

Common Carotid, Internal Carotid and Vertebral Artery Doppler Ultrasonography Findings in Patients With Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

Erdal Karavaş¹, Faruk Karakeçili²

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalarında arteria carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis Doppler ultrasonografisi (US) sonuçlarını sağlıklı bireylerinkilerle karşılaştırmak ve radyolojik bulguların erken dönemde hastalık şiddetini öngörmedeki değerini araştırmaktır.

Yöntemler: Prospektif olarak Mart 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında KKKA tanısı konan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna a. carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis Doppler US yapıldı. Hastalar, hastalık şiddeti bakımından Bakır ve arkadaşlarının skorlama sistemine göre hafif-orta ve ağır seyirli olgular olarak gruplandırıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında bilateral olarak a. carotis communis, a. carotis interna, a. vertebralis'te pik sistolik ve diyastolik akım hızlarıyla birlikte rezistif indeks ve pulsatilite indeksi değerleri ölçüldü. Bilateral olarak a. carotis interna ve a. vertebralis'te akım hacimleri de kaydedildi.

Bulgular: KKKA tanısı konan 35 hastanın 14'ü erkek, 21'i kadındı. Ortalama yaş 52 olarak bulundu. Yapılan skorlamayla hastaların 7'si ağır, 28'i ise hafif-orta seyirli olgu olarak değerlendirildi. Kontrol grubu 27 sağlıklı gönüllüden oluştu. Doppler US'de bilateral olarak a. vertebralis pik sistolik ve diyastolik akım hızları, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunun bilateral olarak a. carotis interna ve a. vertebralis akım hacimleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.032$). Akım hacmi, hafif-orta seyirli olgularda 1.11 lt/dakika iken, ağır seyirli olgularda iki kat yüksek (2.23 lt/dakika) olarak bulundu.

Abstract

Objective: The aim of this study was to perform common carotid, internal carotid and vertebral artery Doppler ultrasound imaging of patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF), to compare the results with those of healthy individuals, and to determine the value of radiological findings in the prediction of disease severity in the early period.

Methods: Bilateral common carotid, internal carotid and vertebral artery Doppler ultrasound (US) imaging was performed in CCHF patients and a healthy control group between March 2016 and September 2017. Patients were grouped as mild-moderate or severe cases according to the scoring system of Bakır *et al.* to determine disease severity. The peak systolic and diastolic rates together with the resistive and pulsatility indexes were examined in the common carotid, internal carotid, and vertebral arteries bilaterally. The flow volumes in the internal carotid and vertebral arteries were also measured bilaterally.

Results: Total 35 CCHF patients comprised 14 males and 21 females with a mean age of 52 years. 7 patients were evaluated as severe and 28 as mild-moderate. On Doppler US, the peak systolic and diastolic end flow rates in vertebral arteries bilaterally were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.05$). The internal carotid artery and vertebral artery flow volumes bilaterally were determined to be statistically significantly higher in the patient group ($p=0.032$). When the relationship between flow volume and disease course was examined, volume was 1.11 L/min in mild-moderate cases and 2.23 L/min in severe cases.

Cite this article as: Karavaş E, Karakeçili F [Common carotid, internal carotid and vertebral artery Doppler ultrasonography findings in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever]. *Klinik Derg.* 2018; 31(3): 195-9. Turkish.

XIX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (28-31 Mart 2018, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at XIXth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (28-31 March 2018, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Faruk Karakeçili, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

E-posta/E-mail: drfarukkarakecili@hotmail.com

(Geliş / Received: 9 Nisan / April 2018; Kabul / Accepted: 7 Ekim / October 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.48



Sonuçlar: KKKA'nın erken dönemde tanınarak destek tedavisinin başlanması ve hastalık şiddetinin önceden öngörülmesi, alınacak tedbirler açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz noninvazif radyolojik bulguların, KKKA'nın erken döneminde, hastalığın klinik seyri ve şiddetini tahmin etmeye katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz. *Klimik Dergisi* 2018; 31(3): 195-9.

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, Doppler ultrasonografisi.

Conclusions: Early diagnosis of CCHF is extremely important for the initiation of supportive treatment, prediction of disease severity, and precautions to be taken. The noninvasive radiological findings determined in this study can be considered to contribute to the prediction of the clinical course and severity of CCHF in the early stages. *Klimik Dergisi* 2018; 31(3): 195-9.

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, Doppler ultrasonography.

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş ve kanamayla nitelenen Bunyaviridae ailesinin Nairovirus cinsinde yer alan KKKA virusunun sebep olduğu zoonotik bir hastalıktır (1,2). Klinik hastalık spektrumu, hafif infeksiyondan orta ve şiddetli infeksiyona kadar değişmektedir. Hastalığın klinik bulguları genellikle ani başlangıçlı olup ilk semptomları ateş, halsizlik, myalji, artralji ve baş ağrısıdır. İleri klinik bulguları, hepatosplenomegali, vasküler bozukluklar ve kanamadır. Laboratuvar bulgusu olarak başlıca trombositopeni, lökopeni, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme ve kanama belirteçlerinde uzama görülmektedir. KKKA çoklu organ tutulumu olan ve ciddi seyredebilen ölümcül bir hastalıktır (1,3).

Hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularına göre seyrini ve mortalitesini öngörmek üzere şiddet skorlama sistemleri önerilmiştir (4-6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada KKKA tanılı çocuk hastalardaki Doppler ultrasonografisi (US) bulgularının, kontrol grubununkinden anlamlı olarak farklılık gösterdiğine dikkat çekilmiştir (7). Bu konuda erişkin yaş grubunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada erişkin KKKA hastalarındaki arteria carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis Doppler US sonuçlarını, sağlıklı bireylerinkilerle karşılaştırmayı ve radyolojik bulguların erken dönemde hastalık şiddetini öngörmedeki değerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Hastalar: Çalışma, Etik Kurulu onayı ve bilgilendirilmiş yazılı hasta onamı alındıktan sonra prospektif olarak yapıldı. Mart 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören 36 KKKA hastası ve 27 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bir KKKA hastası, a. carotis communis darlığına neden olan aterom plağı varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar hepatit A, B ve C virusları, herpesviruslar, HIV, *Plasmodium* ve *Brucella* infeksiyonları yönünden ilgili testlerle tarandı. Ayrıca malignite, kolajen vasküler hastalık ve vaskülit gibi hastalıklar, ayırıcı tanıda düşünülse de KKKA tanısı kesinleştiğinde bu tanılardan uzaklaşıldı. Hastaların iyileştikten sonraki kontrollerinde de bu hastalıklara yönelik herhangi bir bulgu saptanmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, epidemiyolojik öykü ve meslekleri gibi demografik özellikleriyle hastaneye kabul tarihleri, mevcut semptomları, fizik muayene bulguları ve günlük laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde Bakır ve arkadaşları (4,5)'nin önerdiği skorlama sistemine göre hastalar, hafif-orta ve ağır seyirli olgular olarak gruplandırıldı.

Laboratuvar testleri: Tüm hastaların tanısı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı'nda doğrulandı. KKKA virusuna ait RNA varlığı, Yapar ve arka-

daşları (8) tarafından tarif edildiği gibi, TaqMan® tabanlı tek aşamalı gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak test edildi. Viral RNA, High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak izole edildi. KKKA virusuna yönelik IgM antikorları immünofloresans yöntemiyle (CCHFV Mosaic 2, Euroimmun Labordiagnostika AG, Luebeck, Almanya) üretici firma önerileri doğrultusunda araştırıldı.

Doppler US değerlendirmesi: Hastalara, tanı almalarını takiben kısa süre içinde (ilk başvurudan itibaren 1-5 gün, ortalama 3.49 günde), 13-6 MHz lineer transdüser kullanılarak a. carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis Doppler US (Hitachi HI VISION Preirus, Tokyo, Japonya) yapıldı. İşlem, standard protokolle B-mod gri skala ve renkli Doppler US kullanılarak gerçekleştirildi. "Pulse" Doppler US'de standard olarak vasküler yapıya paralel örneklem alanı alındı. Vasküler yapının çapıyla uygun "range-gate" seçilerek, açı 60°'nin altında kalacak şekilde ayarlandı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda bilateral olarak a. carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis'te pik sistolik ve diyastolik akım hızları, rezistif indeks ve pulsatilite indeksi ölçüldü. Ayrıca bilateral olarak a. carotis interna ve a. vertebralis'te akım hacimleri ölçüldü. Dört arter akım hacmi toplanarak beyine giden toplam akım hacmi hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Sonuçlar, sürekli değişkenler için ortalama±standard sapma ve ortanca (minimum-maksimum); kategorik değişkenler için ise "n" ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişkenler açısından istatistiksel anlamlı farklılık test edilirken, değişkenlerin normallik varsayımına uyumu test edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson χ^2 ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklılıklar için $p < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanıldı.

Bulgular

Toplam 35 hastanın 14'ü erkek, 21'i kadındı. Ortanca yaş 52 (yaş aralığı 19-74) olarak bulundu. Hastaların 28 (%80)'i çiftçilik/hayvancılık yaparken, 7 (%20)'sinin diğer meslek grubunda olduğu tespit edildi. Hastaların en sık semptomları halsizlik, ateş, yaygın vücut ağrısı, baş ağrısı, bulantı/kusma ve karın ağrısı idi. Fizik muayenede takikardi 5 (%14), bilinç bulanıklığı 1 (%2.9) hastada tespit edildi. Hematüri 1 (%2.9) hastada mevcuttu. Başvuru sırasında trombositopeni 33 (%94.3), lökopeni 30 (%85.7), anemi 2 (%5.7) hastada belirlendi. Başvuru sırasında trombositopeni tespit edilmeyen 2 hastanın daha sonraki takipleri sırasında trombositopeni gelişti. Aspartat aminotransferaz ve/veya alanin aminotransferaz yüksekliği 26 (%74.3), laktat dehidrogenaz yüksekliği 23

Tablo 1. Hastaların Demografik, Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

	Hasta Sayısı	(%)
Cinsiyet		
Erkek	14	(40)
Kadın	21	(60)
Meslek		
Çiftçilik/hayvancılık	28	(80)
Diğer	7	(20)
Semptomlar		
Halsizlik	35	(97.1)
Baş ağrısı	34	(97.1)
Yaygın vücut ağrısı	32	(91.4)
Ateş	29	(82.9)
Bulantı/kusma	22	(62.9)
İshal	11	(31.4)
Fizik muayene bulguları		
Takikardi	5	(14.3)
Bilinç bulanıklığı	1	(5.7)
Hematüri	1	(5.7)
Laboratuvar bulguları		
Trombositopeni (<150 000/mm ³)*	33	(94.3)
Lökopeni (<4 000/mm ³)	30	(85.7)
AST/ALT artışı (>40 Ü/lt)	26	(74.3)
CK yüksekliği (>240 Ü/lt)	24	(68.6)
LDH yüksekliği (>450 Ü/lt)	23	(65.7)
INR yüksekliği (>1.2)	3	(8.6)
Anemi (Hemoglobin <12.5 gr/dl)	2	(5.7)

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, CK: kreatin kinaz, LDH: laktat dehidrogenaz, INR: "international normalized ratio".

*Trombosit değerleri yatışında normal olan 2 olgunun da takipleri sırasında trombositopeni gelişmiştir.

(%65.7), kreatin kinaz yüksekliği 24 (%68.6), "international normalized ratio" yüksekliği 10 (%28.6) hastada tespit edildi. Tüm hastaların semptom, fizik muayene ve başvuru sırasında tespit edilen laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde Bakır ve arkadaşları (4,5)'nin önerdiği skorlama sistemine göre hastalarımızın 7'si ağır olgu, 28'i hafif-orta seyirli olgu olarak değerlendirildi. Tüm hastalar şifayla taburcu oldu.

Yapılan B-mod incelemede hasta grubunda 3 (%8.6) ve kontrol grubunda 2 (%7.1) olguda anlamlı darlığa yol açmayan aterosklerotik plak tespit edildi. İki grup arasında aterosklerotik plak açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bilateral olarak a. carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis'teki pik sistolik akım hızı, diyastolik akım hızı, resistif indeks ve pulsatilite indeksi ölçüldüğünde, bilateral olarak a. vertebralis'in pik sistolik ve diyastolik sonu akım hızları, hasta grubunda kontrol grubununkinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Diğer ölçümlerde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Beyne giden toplam akım hacmi ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.032$).

Hasta grubundaki hafif-orta ve ağır seyirli olguların beyne giden toplam akım hacmi açısından ilişkisi araştırıldığında, sırasıyla 1.11 lt/dakika ve 2.23 lt/dakika bulundu (Tablo 3). Ağır seyirli olgularda toplam akım hacmi iki kat yüksek bulunmasına rağmen, Mann-Whitney U testi her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$).

İrdeleme

KKKA hastalarının radyolojik bulgularıyla ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamız erişkin yaş grubundaki KKKA hastalarında a. carotis communis, a. carotis interna ve a. vertebralis Doppler US'nin yapıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca beyin kan akımı hacmiyle hastalığın şiddeti arasındaki ilişki ilk kez araştırılmıştır. Çalışmamızda bilateral olarak a. vertebralis'in pik sistolik ve diyastolik sonu akım hızları ve beyne giden toplam kan akımı hacmi, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ağır seyirli olgularda, hafif-orta seyirli olgulere göre beyne giden toplam akım hacmi iki kat yüksek tespit edilmesine rağmen is-

Tablo 2. Bilateral Olarak Arteria Vertebralis Pik Sistolik ve Diyastolik Sonu Akım Hızları (cm/saniye)

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	
Sağ a. vertebralis pik sistolik akım hızı	33.8	8.0	41.7	13.3	0.007
Sağ a. vertebralis diyastolik akım hızı	10.6	2.8	12.6	3.1	0.011
Sol a. vertebralis pik sistolik akım hızı	36.5	9.5	48.4	15.5	0.001
Sol a. vertebralis diyastolik akım hızı	11.5	3.5	14.6	5.0	0.008

Tablo 3. Klinik Seyirlerine Göre Hastaların Beyin Kan Akımı Hacimleri (lt/dakika)

Klinik Seyir	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum
Hafif ve orta (n=28)	1.11	0.99	0.54	2.35
Ağır (n=7)	2.23	0.9	0.66	10.14
Toplam (n=35)	1.33	0.98	0.54	10.14

tatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun ağır seyirli olgu sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Türkiye’de 2002 yılından itibaren KKKA bildirilerinde ciddi bir artış gözlenmektedir. Olguların %90’ı, aktif çalışma yaşında olan ve çiftçilik/hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Sağlık çalışanları, mezbaha ve çiftlik çalışanları da infeksiyondan etkilenmektedir. Türkiye’de kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı hemen hemen eşittir (9-11). Çalışmamızdaki olgular, hepsi aktif çalışma yaşında olan ve %80’i çiftçilik/hayvancılık yapan kişilerdi. Kadın olgu sayımız erkeklerden fazlaydı.

KKKA’da semptomlar genellikle akut başlar ve ilk olarak ateş ya da halsizlik olur. Daha sonra baş ağrısı, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Ağır seyirli olgularda bilinç bulanıklığıyla birlikte hasta ajite hale gelebilir (12-14). Ayrıca bu olgularda kanamaya eğilim nedeniyle sıklıkla deri altı kanamaları, burun kanaması, dişeti kanaması başta olmak üzere hematüri, hematemez, melena ve iç organ kanamaları gibi bulgular bildirilmiştir. Laboratuvar bulgusu olarak başlıca trombositopeni, lökopeni, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme ve kanama belirteçlerinde uzama görülmektedir. KKKA çoklu organ tutulumuyla ciddi seyirli olabilen ölümcül bir hastalıktır (3,15-17). Çalışmamızda da olgularda başvuru esnasında başlıca ateş, halsizlik, baş ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrıları gibi semptom ve fizik muayene bulguları tespit edilmiştir. Trombositopeni (%94.3) ve lökopeni (%85.7) literatürdekine benzer şekilde en sık bulunan laboratuvar bulgularıydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi şifayla taburcu edilmiştir ve ölümlerle sonuçlanan olgumuz bulunmamaktadır.

KKKA tespit edilen çocuk hastalarda radyolojik bulguların irdelendiği bir çalışma, ülkemizde 2015 yılında Şalk ve arkadaşları (7) tarafından yapılmıştır. Çalışmada bilateral olarak a. carotis communis, a. carotis interna, a. vertebralis pik sistolik ve diyastol sonu akım hızları, rezistif indeks ve pulsatilite indeksi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda a. vertebralis’in pik sistolik ve diyastol sonu akım hızları ve a. vertebralis’teki kan akımı hacmi bulguları Şalk ve arkadaşları (7)’nin çalışmasındaki benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar KKKA olgularında serebral hemodinamide istatistiksel olarak artış olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda farklı olarak KKKA hastalarında şiddet skoruna göre hafif-orta ve ağır seyirli olgulara ait veriler ayrıca karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

KKKA olgularında hastalık şiddetinin radyolojik bulgularla ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Özmen ve arkadaşları (18) yaptıkları bir çalışmada KKKA hastalarının laboratuvar bulgularıyla tüm abdomen bilgisayarlı tomografi sonuçlarını karşılaştırmış; trombosit sayısı <50 000/mm³ olan olgularda abdominal serbest sıvı varlığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Ziraman ve arkadaşları (19) hastalık şiddetiyle abdominal US bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmada ağır seyirli olgularda, hafif-orta seyirli olanlara göre hepatomegali, safra kesesi duvarında kalınlık artışı ve abdominal serbest sıvı varlığı istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Benzer çalışmaların artması durumunda hastalık şiddetinin erken dönemde öngörülmesinde kullanılan fizik muayene ve laboratuvar verile-

rine, yakın gelecekte radyolojik bulgular da daha fazla katkı sağlayabilecektir.

KKKA bölgemizde ve ülkemizin belli endemik bölgelerinde mevsimsel bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Hastalıktan korunmak için etkinliği kanıtlanmış bir aşı henüz geliştirilememiştir. Hastalığın Türkiye’de ölüm oranı ortalama %5 civarındadır (20). Hastalığın erken dönemde tanınarak özellikle destek tedavisinin hızlıca başlanması tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Ayrıca her olguda ciddi yet skorlamasının yapılması, alınacak tedbirler ve uygulanacak tedaviler açısından yol gösterici olacaktır (21). Çalışmamızda tespit ettiğimiz bu bulguların, KKKA hastalığının erken döneminde, hastalığın klinik seyri ve şiddetini tahmin etmeye katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz. Hastalık şiddetini erken dönemde öngörmede, noninvazif radyolojik yöntemlerin kullanıldığı daha geniş serilerde çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Olguların laboratuvar tanısı için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı’na teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol.* 2005; 17(4): 399-403.
2. Aslam S, Latif MS, Daud M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Risk factors and control measures for the infection abatement. *Biomed Rep.* 2016; 4(1): 15-20.
3. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14.
4. Bakir M, Engin A, Gozel MG, Elaldi N, Kilickap S, Cinar Z. A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis* 2012; 49(2): 105-10.
5. Bakir M, Gözel MG, Köksal İ, et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(2): 325-30.
6. Dokuzoguz B, Kocagül Celikbas A, Gök SE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis* 2013; 57(9): 1270-4.
7. Şalk I, Kaya A, Çetin G, Eğilmez E, Atalar MH, Çetin A. Doppler ultrasonographic evaluation of the carotid and vertebral arteries in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Minerva Pediatr.* 2015; 67(4): 299-305.
8. Yapar M, Aydoğan H, Pahsa A, Besirbellioğlu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, Guney C, Avci IY, Sener K, Settehan MH, Kuban A. Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58(6): 358-62.
9. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.* 2005; 54(4): 385-9.
10. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 284-7.

11. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *Ankem Derg.* 2009; 23(2): 234-40.
12. 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(4): 794-800.
13. Kilinc C, Güçkan R, Capraz M, *et al.* Examination of the specific clinical symptoms and laboratory findings of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis.* 2016; 53(2): 162-7.
14. Sadeghi M, Asgharzadeh SA, Bayani M, Alijanpour E, Javaniyan M, Jabbari A. Crimean congo hemorrhagic fever appearance in the north of Iran. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4(1): 617-20.
15. Pshenichnaya NY, Leblebicioglu H, Bozkurt I, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey. *Int J Infect Dis.* 2017; 58(5): 58-64.
16. Hussain Q, Shaikh BH, Bhutto AR, Sohaib M. An unusual case of Crimean Congo hemorrhagic fever: prolonged bleeding with successful recovery. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016; 26(2): 151-3.
17. Kleib AS, Salihiy SM, Ghaber SM, Sidiel BW, Sidiya KC, Bettar ES. Crimean-Congo hemorrhagic fever with acute subdural hematoma, Mauritania, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(7): 1305-6.
18. Özmen Z, Albayrak E, Özmen ZC, Aktaş F, Aktaş T, Duygu F. The evaluation of abdominal findings in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Abdom Radiol.* 2016; 41(2): 384-90.
19. Zıraman I, Celikbas A, Ergonul O, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever: aid of abdominal ultrasonography in prediction of severity. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014; 14(11): 817-20.
20. Guven G, Talan L, Altintas ND, Memikoglu KO, Yoruk F, Azap A. An unexpected fatal CCHF case and management of exposed health care workers. *Int J Infect Dis.* 2017; 55(2): 118-21.
21. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşi tedavisi ve ribavirin kullanımı. *Klimik Derg.* 2016; 29(1): 2-9.