

# Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Tedavisi ve Ribavirin Kullanımı

## *Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: Treatment and Use of Ribavirin*

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), dünyada en yaygın olarak görülen viral kanamalı ateşlerin başında gelir. KKKA virusu kene aracılığıyla veya infekte insan veya hayvanların kan ve vücut sıvılarına temas sonucunda bulaşır. Tedavide sıvı replasmanı ve kan ürünleri kullanımının yanı sıra antiviral ilaç olan ribavirin kullanımı değerlendirilmelidir. Antiviral alternatifler arasında ribavirin, *in vitro* çalışmalarda KKKA virusuna karşı en etkili olan ilaçtır. Ribavirin, gözlemsel çalışmalarda yararlı bulunmuştur. Plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmalar Helsinki deklarasyonuna göre etik dışıdır. KKKA'da ribavirin özellikle erken dönemde verildiği zaman etkilidir. Erken dönemden sonra steroid kullanımının da yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ribavirin başlanırken ciddiyet skorlaması yapılması önerilmektedir. Konvalesan immün globulin uygulamasının yararı gösterilememiştir. Sağlık çalışanlarında KKKA ile yüksek riskli temas olması durumunda mutlaka ribavirinle profilaksi yapılması önerilir. Bugüne kadar temas sonrası ribavirin başlananlarda ölüm görülmemiştir. Ribavirin temas sonrası profilakside yararlı olduğunu kabul etmek, ilacın hastalığın erken döneminde de etkili olduğunu kabul etmek anlamına gelmektedir. *Klinik Dergisi 2016; 29(1): 2-9.*

**Anahtar Sözcükler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, viral kanamalı ateşler, ribavirin.

### Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is one of the most widely seen viral haemorrhagic fever in the world. The CCHF virus is transmitted by the infected ticks or blood and body fluids of infected humans and animals. In therapy, besides the fluid and blood products, ribavirin as an antiviral should be considered. Ribavirin was reported to be the most effective antiviral among the alternatives against CCCF virus *in vitro*. Observational studies reported the beneficial effect of ribavirin. Placebo controlled randomized studies cannot be performed according to Helsinki declaration. Ribavirin was reported to be effective if it was given at the earlier days of the disease. In later phase, steroid therapy was suggested. Severity scoring was suggested before starting the ribavirin treatment. Convalescent immune globulin use was not found to be beneficial. Post-exposure prophylaxis (PEP) with ribavirin is strongly suggested for healthcare workers with high-risk exposure. No fatality was reported after PEP with ribavirin. Using ribavirin for PEP effectively is consistent with using it for therapy at the early phase of the disease. *Klinik Dergisi 2016; 29(1): 2-9.*

**Key Words:** Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, viral haemorrhagic fevers, ribavirin.

### Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), dünyada en yaygın olarak görülen viral kanamalı ateş (VKA)'lerin başında gelir (1). 1970'lerden önce olguların çoğunluğu Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan, Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir (2). 1970 ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya ve Senegal'den ayrıntılı çalışmalar sunulmuş; Ortadoğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan ve Umman'dan, ayrıca

Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibarıyla Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya, Hindistan, Yunanistan ve Moritanya'dan yeni olgular bildirilmiştir (3). Mısır, Portekiz, Macaristan, İspanya, Fransa ve Benin'den serolojik kanıtlar elde edilmekle birlikte klinik olgu bildirimleri yapılmamıştır.

Hastalık, Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görülmüştür (4-6), 2002 ve 2016 yılları arasında 10 000'i aşkın olgu bildirilmiştir ve ölüm oranı kabaca %5'tir. İnsanlar KKKA virusunu çoğunlukla kene aracılığıyla alırlar ama Ebo-

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Önder Ergönül, Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rumelifeneri Yolu, Sarıyer, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: oergonul@ku.edu.tr

(Geliş / Received: 25 Mart / March 2016; Kabul / Accepted: 30 Mart / March 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.02



la, Marburg ve Lassa viruslarında olduğu gibi infekte insanlardan, başta sağlık çalışanları olmak üzere diğer insanlara bulaşması da mümkündür (7). İnfeksiyonun cinsel yolla da bulaşabileceği bildirilmiştir (8).

KKKA'nın tedavisinde antiviral ilaç olarak önerilmekte olan ribavirinin kullanımı konusunda farklı görüşler ileri süren çalışmalar yayımlanmıştır. Ülkemizde biriken deneyim sonucunda artık bir sonuca varmak mümkün görünmektedir.

### Patogenez

Patogenezin anlaşılması, tedavinin planlanması için önem taşımaktadır. VKA etkenleri arasında, her bir etkenin patofizyolojisi farklılıklar gösterse de, mikrovasküler hasar ve hemostazın bozulması gibi temel ortak özellikler öne çıkar. Genel kanıya göre, VKA'larda ölümün kan kaybına bağlı olarak gelişeceği sanılsa da, ölümden septik şok ve çoklu organ yetmezliği sorumludur (7,9).

Virus, vücuda girdikten sonra, tipik olarak bölgesel lenf gangliyonlarında ve yerel dokularda çoğalır, sonra lenf ve monositler yoluyla başta dalak, karaciğer, lenf gangliyonları, akciğer, adrenal bezler ve endotel olmak üzere vücuda yayılır. Makrofaj göçüyle parenkimal hücrelerin sekonder infeksiyonu söz konusu olur. Etkilenen organlar, VKA'nın türüne göre değişir. İnflamatuar hücre infiltratları genellikle mononükleer hücreler ve nötrofilleri içerir. Bağışıklık hücrelerinden özellikle makrofajların ve endotel hücrelerinin doğrudan ya da dolaylı olarak mediyatörler aracılığıyla aktivasyonu sonucunda, inflammatuar ve vazoaaktif süreç başlar ve sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) tablosu oluşur (10).

Endotel hasarı, trombosit agregasyonu ve degranülasyonunu stimüle eder; böylece intrinsek koagülasyon kaskadını aktive ederek hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur. Gerçekten de, ölen olgularda hastalığın erken evrelerinden başlayarak koagülasyon bozukluğunun göstergeleri vardır ve disemine intravasküler koagülasyon (DİK) hastalığın erken bulgularından biridir. Ölen hastalarda DİK'in anlamlı olarak daha belirgin olduğu saptanmıştır (11). Özellikle Türkiye'den bildirilen olgularda reaktif hemofagositoza dikkat çekilmiştir (5,12,13). Ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (11).

### Klinik Seyir (14)

İnfekte olanların hasta olma olasılıkları %21.5'tir; diğer bir ifadeyle, infekte olan her beş kişiden birinde hastalık gelişmektedir (15). KKKA'nın tipik seyri dört ana bölümde tanımlanır: inkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve konvalesan dönem (16).

*İnkübasyon dönemi*, kenenin tutunmasıyla hastalık gelişmesi arasındaki süredir ve kesin bir rakam vermek güç olsa da 3-7 gün olarak bildirilmiştir (17). Hastaların %50-60'ında kene ısırma öyküsü vardır. İnkübasyon süresi, viral yük ve infeksiyonun edinilme yoluna bağlı olarak değişebilir; örneğin kan yoluyla geçişlerde daha kısadır. Hastaneye başvurmadan önceki ortalama süre Türkiye'de 5.5 gün ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3.5 gün olarak bildirilmiştir (1).

*Prehemorajik dönem*, ani ateş yükselmesi (39-41°C), baş ağrısı, myalji ve baş dönmesiyle nitelenir. Ateş, ortalama

4-5 gün sürer. Ek belirtiler, ishal, bulantı ve kusmadır. Yüz, boyun ve göğüste hiperemi ve konjonktivit görülür. Bu dönemin süresi 1-7 gün arasında değişir.

*Hemorajik dönem*, kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3. ve 5. günleri arasında başlar. Kanama, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonraki 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada gelişir. Ateş yüksekliğiyle kanamanın başlaması arasında ilişki yoktur. Kanama bulguları, deri ve mukozalardaki peteşilerden büyük hematomlara kadar değişir. Vagina, dişeti ve beyin kanamaları bildirilmiştir. En sık görülen kanamalar, burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal), genital (vaginal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Kliniğimizde izlediğimiz bir hastada ani ve şiddetli ağrı nedeniyle akut apandisit düşünülmüş, ancak opere edildiğinde apandikte bir patoloji görülmemiş, buna karşılık iç ve dış oblik kaslar ve çekumda kanama saptanmıştır. Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyümesi bildirilmiştir.

*Konvalesan dönem*, hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra ortaya çıkar. Hastanede kalma süresi yaklaşık 9-10 gündür. Hastalığın relapsı bugüne kadar bildirilmemiştir.

### Tedavi ve Olgu Yönetimi

KKKA'nın tanınması ve izlenmesinde bazı güçlükler söz konusudur. Hastalığın ciddi seyri, sekonder yayılım riski, halk arasında paniğe yol açması, hekimler arasında tanınmaması gibi nedenler, bu güçlüklerden bazılarıdır. Olgu yönetimi Tablo 1'de özetlenmiştir.

#### Sıvı Tedavisi

Ciddi mikrovasküler bozukluk, agresif sıvı replasmanını gerekli kılar. Diğer yandan, hızlı sıvı tedavisi belirgin akciğer ödemiyle sonuçlanabilir. Her bir olgu kendi gereksinimine göre değerlendirilmelidir.

#### Kan Ürünleri ve Disemine İntravasküler Koagülasyon Tedavisi

Diştan görünen bir kanama olmasa da, gastrointestinal veya ürogenital kanamalar olabilir. Kan ürünleri ampirik olarak verilmez; klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda verilebilir. Septik şokta olduğu gibi, eritrosit süspansiyonu, hematokrit düzeyi %30'dan yukarıda tutulacak şekilde verilir. Eritrosit süspansiyonu olmayan yerlerde tam kan verilebilir.

Trombosit sayısı, kanamalı hastalarda <50 000/ $\mu$ l; kanaması olmayan hastalarda ise <10 000/ $\mu$ l olduğu zaman, trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır (1-2 Ü/10 kg). Her bir ünite trombosit süspansiyonuyla trombosit sayısı 2 000/ $\mu$ l kadar artar; ancak devam eden DİK nedeniyle trombosit tüketimi olduğu için bu artış daha az olabilir.

Taze donmuş plazma (TDP, 15-20 ml/kg) fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altında olduğu zaman düşünülmelidir. TDP yerine, fibrinojen konsantreleri (total doz 2-3 gr) veya kriyopresipitatlar (1 Ü/10 kg) verilebilirse de TDP, DİK'te eksik olan tüm koagülasyon faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) DİK'li hastalarda özellikle alta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir (18).

### Antiviral İlaçlar ve Ribavirin Kullanımı

Bir guanozin analogu olan ribavirin, VKA'larda özellikle KKKA, Lassa ateşi ve hantavirus infeksiyonlarında kullanılan tek antiviral ilaçtır. Ribavirinin Lassa ateşi tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir; hastalığın ilk altı gününde verilen ribavirinle fatalite %55'ten %5'e inmiştir (19,20). Ayrıca, kronik hepatit C virusu (HCV) infeksiyonunda interferonla kombine olarak ve respiratuar sinsisyum virusu (RSV) infeksiyonlarında da kullanılır. KKKA virusunun yer aldığı *Bunyaviridae* ailesindeki viruslar genel olarak ribavirine duyarlıdır (21). 1991'de Çin'de yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ribavirinin hantavirus infeksiyonunda mortaliteyi belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir. Yazarlar, özellikle erken evrede kullanımın daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (22).

**Tablo 1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgularına Yaklaşım için Algoritma**

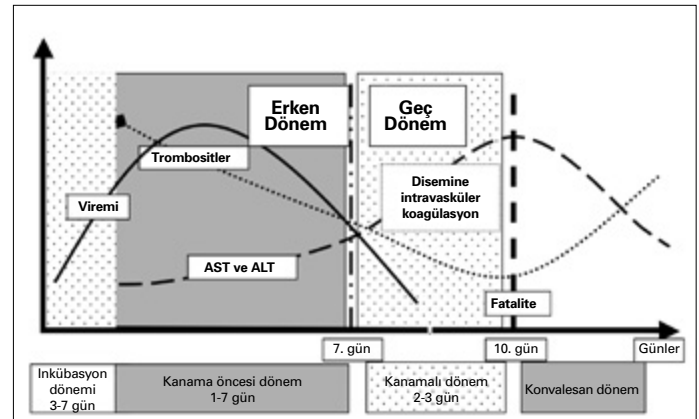
Şüpheli Olgunun Değerlendirilmesi
Klinik belirtiler (ateş, myalji, kanamalar)
Öykü
i. Endemik bölgeden gelmiş olmak
ii. Endemik bölgelerde aktiviteler (piknik, gezi gibi)
iii. Kene tutunması
iv. Endemik bölgede hayvancılıkla uğraşmak
Laboratuvar testleri (trombositopeni ve lökopeni; AST, ALT, LDH ve CPK yükselmesi)
Koruyucu Önlemler
a. Hastanın izolasyonu
b. Sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimi
c. Bariyer önlemlerinin kullanılması
Tanının Kesinleştirilmesi
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ELISA testi için serum
a. IgM antikoru veya PCR testi pozitifliği tanıyı kesinleştirir.
b. Ayırıcı tanı için serum
Tedavi Kararları
1. Ciddiyet ölçütlerine göre ve erken saptanan olgulara ribavirin başlanmalıdır.
2. Tanı kesinleştirilmemişse diğer olası etkenlerin gözden geçirilmesi gerekir. Doksisiklin veya eşdeğeri ilaç başlanmalıdır.
3. Hematolojik destek
a. Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazma
b. Trombosit süspansiyonları
4. Solunum desteği
İzlem
1. Hastalığın relapsı yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak izlenmesi gerekmez.
2. Yüksek riskli (kan/kanlı vücut sıvısı sıçraması, kesici ve delici aletle yaralanma ve önlem almadan <1 m temas) temasta en kısa sürede ribavirin başlanmalıdır. Düşük riskli temasta (hastaya >1 m mesafeden bakım) izlemek gerekir.

### Laboratuvar Çalışmaları

Ribavirinin, *in vitro* çalışmalarda KKKA virusuna karşı etkili olduğu bulunmuştur (23,24). Ribavirinin *in vitro* inhibe edici konsantrasyonlarda makromoleküler sentezi ve sitokin yanıtını inhibe ettiği de gösterilmiştir (25). Farelerde ribavirinin karaciğerde KKKA virusunun çoğalmasını belirgin olarak azalttığı ve mortaliteyi düşürdüğü belirtilmiştir (23). Ribavirinin, etki mekanizması tam olarak bilinmese de *in vitro* bir çalışmada, viral aktiviteyi inhibe ettiği ve bazı KKKA virusu suşlarının diğerlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (24). Alternatif ilaçlar arasında ribavirinin KKKA virusuna karşı en etkili ilaç olduğu bildirilmiştir (26).

### Gözlemsel Çalışmalar

Ribavirinin, gözlemsel çalışmalarda yararlı olduğu belirtilmiştir (4,27-31). Plasebo kontrollü randomize çalışmalar Helsinki deklarasyonu uyarınca etik dışıdır. Arda ve arkadaşları (32) tarafından KKKA tedavisi için randomize kontrollü çalışma yapılmasına ilişkin kapsamlı bir yazı yayımlanmıştır. Randomize kontrollü çalışma yapılamayacağı için gözlemsel çalışmalar önem kazanmaktadır. Gözlemsel çalışmalar, titiz ve dikkatli bir şekilde yapıldıklarında güvenilir sonuçlar sunarlar. Bu konuda yapılacak klinik gözlemsel çalışmalarda en temel sonuç ölçütü ölümlerdir. İlacın etkili olup olmadığı, hastaların klinik seyirlerinin titiz bir şekilde gözlenmesiyle kestirilebilir. Ancak belli başlı karıştırıcı ("confounding") değişkenler kontrol edilmelidir. Bunlar üç başlık altında toplanabilir: **[1] Erken başlamak.** Semptomların başlangıç günü ilaca farklı yanıt alınmasının nedenleri arasında en başta gelir. Hastalığın ileri döneminde kanamalar başladığında geç kalınmış olabilir. KKKA'da ribavirin özellikle erken dönemde etkilidir (27,31,33-37). Vireminin olduğu erken dönem, ilk yedi gün, tedavinin etkinliği açısından önemlidir (Şekil 1). Kanamalar başladıktan sonra ribavirinin etkinliği tartışmalıdır. Çünkü o dönemde viremi sonlanır ve sitokin fırtınasıyla birlikte immünolojik yanıt devreye girer. Erken dönemden sonra steroid kullanımının da yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (31). **[2] Ciddiyet skoru.** Geriye dönük gözlemsel çalışmalarda ciddi ve hafif seyirli hastalar ayrı ayrı tabakalanmalıdır. Aksi takdirde hatalı sonuç kaçınılmazdır. Bu açıdan mutlaka ciddiyet skorlaması yapılmalıdır (31). **[3] Oral ilaç kullanımı.** İlacın başlandığı sırada gastrointestinal semptomların olup olmaması



**Şekil 1.** Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin özellikle erken dönemde etkilidir (27).

önemlidir. Hematemezi olan bir hastada ilacın etkin serum düzeyine ulaşması beklenemez. KKKA'da ilaç çalışmalarını değerlendirirken, bu özelliklere ek olarak, örneklem büyüklüğü de göz önünde bulundurulmalı ve sorgulanmalıdır.

Toplam tedavi süresi 10 gündür (başlangıçta 30 mg/kg ve sonra dört gün boyunca her altı saatte bir 15 mg/kg ve altı gün boyunca sekiz saatte bir 7.5 mg/kg). KKKA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir.

Ribavirinin yararlı olmadığını ifade eden bir çalışmada, ribavirin alan grupta ölüm oranı %7, almayan grupta %12 olarak bildirilmiş, ancak yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşamadığı için istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir (38). Buradan yola çıkarak, ribavirinin etkisinin tartışmalı olduğunu iddia etmek doğru bir yaklaşım değildir. Yazarlara yukarıda belirtilen temel epidemiyolojik ilkeler anımsatılmış (39) ve tatmin edici bir yanıt alınamamıştır (40). Yazıda imzası bulunan yazarların bir kısmının, sonraki çalışmalarında elde ettikleri tam tersi yöndeki bulgularını yayımlamış oldukları göz önüne alınmalıdır. Daha sonra, bu çalışma da dahil edilerek bir meta-analiz yayımlanmıştır. Yapılan meta-analizde, burada ifade edilen hastalığın seyriyle ilgili yöntemsel sorunlar dikkate alınmamış, çalışmalar İran ve Türkiye için ayrı analiz edilerek ribavirinin etkisiz olduğu hükmüne varılmıştır (41). O dönemde yapılan çalışmaların örneklem büyüklüğü sınırlıdır; randomize kontrollü olduğu iddia edilen çalışmada örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır (42). Oysa, İran'dan bildirilen çalışmalarda ribavirinin erken dönemde etkili olduğu belirtilmiştir (43).

Ribavirinin KKKA tedavisinde etkin olduğunu gösteren en önemli çalışmalardan birinde, hastaların ciddiyet skorlaması da yapılmıştır (31). Skorlama, trombosit sayısı, kanama, fibrinojen düzeyi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve uyku halini içermektedir. Çalışmaya 2004-2011 yıllarında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan 281 hasta dahil edilmiş, örneklemin büyük olması sayesinde istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır. Fataliteyi belirleyen çok değişkenli analiz modeline ciddiyet skoru ve ribavirin kullanımını birlikte konulmuş ve fatalite açısından her iki parametre de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ribavirin kullanımı fataliteyi ciddi ölçüde azaltmaktadır ("Odds" oranı, 0.04; %95 güven aralığı, .004-.48,  $p=0.01$ ). Bu çalışmanın sonuçları erken dönemde ribavirin kullanımını ciddi ölçüde desteklemektedir (31).

Ribavirinin KKKA'daki kullanımında bilimsel çalışmalar devam etse de, uluslararası rehberlerin ve otoritelerin önerileri açıktır. Ribavirin özellikle erken dönemde tedavi amaçlı olarak ve yüksek riskli durumlarda temas sonrası profilaksi ("post-exposure prophylaxis") amaçlı olarak mutlaka kullanılmalıdır. Uluslararası kuruluşlardan, Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) 2008 raporuna göre ribavirin erken dönemde etkilidir. Bu raporda, ribavirinin etkinliğinin belirlenmesi için yapılacak randomize kontrollü çalışmanın etik olmayacağı açık olarak belirtilmiştir (44). Ribavirin, Dünya Sağlık Örgütü'nün "Temel ilaçlar" listesinde Mart 2007 tarihinden itibaren KKKA'ya etkili bir ilaç olarak yer almıştır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) de ribavirinin randomize kontrollü çalışma bulunmamasına karşın yararlı olduğunu belirtmektedir.

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)'nin 27-28 Haziran 2008'de İstanbul'da Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği'nin ev sahipliğinde düzenlenen ve 22'si Arjantin, ABD, İngiltere, Almanya, İsviçre, İtalya, Fransa, Yunanistan, Güney Afrika, İspanya, Slovenya, İran ve Belçika'dan, 10'u Türkiye'den olmak üzere toplam 32 bilim insanının konuşmacı olarak katıldığı "Viral Kanamalı Ateşler" toplantısının sonuç bildirisinde, ribavirinin KKKA'nın özellikle erken evresinde mutlaka kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Bu konuda randomize plasebo kontrollü çalışma yapmanın mümkün olmayacağı tüm katılımcılar tarafından paylaşılmıştır.

Bugüne kadar KKKA için kullanılan ribavirine bağlı herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

### **Gebelikte Ribavirin Kullanımı**

KKKA'da annenin yaşamının kurtarılması için fetusun tahliyesi gerekebilir; yenidoğanlarda fatalite oranı yüksektir (45). Ribavirin kullanımı gebelikte kontraindikedir (FDA gebelik kategorisi X); ama annenin yaşamının kurtarılması için gerekli olabilir. Kanıtlanmış KKKA tanısı alan bir gebede ribavirin kullanılmış, anne ölmemiş ve sağlıklı olarak bebeğini doğurmuştur (46).

### **Yeni Antiviral İlaçlar**

Yeni tedavi seçenekleri için yapılan çalışmalar, muhtemelen ilaçların taranması veya yeni moleküllerin geliştirilmesi şeklinde olmaktadır. Yeni ilaç adaylarından ribamidin, ribavirinden 4.5-8 kat daha az antiviral etkili bulunmuş ve diğer ilaçlardan 6-azaüridin, selenazofurin ve tiazofurinin anlamlı bir antiviral etkiye sahip olmadıkları saptanmıştır (33). Dinamin ailesinden interferon indükleyen yeni tanımlanmış bir GTPaz olan MxA'nın KKKA viral RNA replikasyonunu engellediği belirtilmiştir (33). Nükleokapsid bileşenleriyle etkileşerek yeni virus parçacıklarının üretimini inhibe etmektedir. Son Ebola virusu hastalığı salgınından sonra çok sayıda ilaç geliştirme çalışmaları başlamıştır. Bunlar arasında favipiravir (47), brinsidofovir, ZMapp (48), TKM-Ebola (49), "antisense" oligonükleotidler (PMOs) (50) ve BCX4430 (51) sayılabilir. Tüm bu ilaçlar faz I veya faz II aşamasındadırlar.

### **Konvalesan Plazma**

Ebola virusu hastalığı salgını sonrasında denenmiş olmasına karşın olumlu ve umut veren sonuçlardan söz edilemez. Arjantin kanamalı ateşinde uygun şekilde titrasyonu yapılmış konvalesan plazmanın ilk sekiz günde verilmesinin fatalite oranını %15-30'dan %1'e düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tedavi, tedavi edilenlerin %10'unda ateş, serebellar bulgular ve kraniyal sinir tutulumuyla nitelenen nörolojik bir tabloya neden olmuştur. Bu sendrom 7-80 (ortalama 20) gün sonra ortaya çıkmaktadır (52,53).

Hayvan çalışmalarında, Lassa ateşine karşı da konvalesan plazmanın etkin olduğu saptanmıştır. Ancak, nötralizan antikorların titrasyonunun yüksek düzeyde olması gerekmektedir. Konvalesan serum uygulaması Ebola kanamalı ateşinde denenmiş, ancak başarıya ulaşılamamıştır. KKKA geçirenlerden elde edilen konvalesan plazmanın pasif immünoterapi olarak uygulanması, yedi hastada yararlı bulunmuştur (54).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, KKKA virusuyla infekte olan hastalara uygulanan hiperimmün globulin tedavisinin, ölümün engellenmesinde anlamlı bir katkısı saptanamamıştır (55).

### Koagülasyon Modülatörleri

Septik şokta prokoagülan ve antikoagülan dengesine dayanan ajanların kullanımı literatürde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bu amaçla, heparin, antitrombin III, doku faktörü inhibitörü, aktive protein C’nin etkili oldukları gösterilmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak son çalışmalar bu konuda bazı kuşku uyandırmaktadır. Ayrıca, aktive protein C kullanımı da ciddi kanamalarla sonuçlanabilmektedir (56,57). Ebola virusuyla infekte maymunlarda yapılan küçük bir çalışmada, temas sonrası profilakside aktive protein C kullanımı yararlı bulunmuştur. Septik şokta ve DİK’te heparin kullanımı tartışmalıdır (18).

### İmmünomodülatörler

Septik şokun patogeneğinde aşırı aktif immün yanıtın varlığı, çeşitli immünomodülatörlerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bunlar arasında, ibuprofen, kortikosteroidler, anti-TNF- $\alpha$ , nitrik oksid inhibitörleri ve çeşitli interlökinler sayılabilirse de, bugüne kadar hiçbirinin etkinliği tam olarak gösterilmiş değildir.

### Antibiyotik Kullanımı ve Sekonder İnfeksiyonlar

Kesin tanı konuluncaya kadar, hastaların yaşadıkları bölgeye göre değişmek üzere, ayırıcı tanıda dışlanamayan bazı endemik infeksiyonlara yönelik antimikrobik ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla düşünülebilecek ilaçların başında doksisisiklin gelir.

### Ağrı Kontrolü

Ağrı olması durumunda oral asetaminofen veya opioidler yeğlenmeli ve hematoma gelişmemesi için intramüsküler ve subkütan enjeksiyonlardan, salisilatlar veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır.

### Risk Grupları ve Korunma (58)

Kene tutunmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene tutunup tutunmadığını kontrol etmek, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler.

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler. Hayvan kesimi sırasında kenelere maruz kalmanın asıl riski oluşturduğu bazı olgularda ileri sürülmüştür (59). Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, infekte doku ve kan ile temas etmemelidirler. Ayrıca deri koruyucu kimyasallar da kullanılabilir (58).

### Temas Sonrası Profilaksi

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vagina ve enjeksiyon yerinden ka-

naması olan hastaların izlemi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA bulaşması ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Bugüne kadar, Pakistan, Irak, Güney Afrika, Arnavutluk, Moritanya, İran, Rusya, Birleşik Arap Emirlikleri, Almanya, Hindistan ve Türkiye’den sağlık çalışanları arasında mesleki KKKA bildirilmiştir (60-83). Mutlaka eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri alınmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin etkili olduğu bildirilmiştir. Türkiye’deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında infeksiyon saptanamamıştır (84). Bu durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

KKKA saptanmış bir hastadan eline iğne batması veya hasta bakımında yakın temas gibi yüksek riskli durumlarda ribavirinle profilaksi önerilir (60). Bugüne kadar yayımlanmış tüm KKKA ile infekte sağlık çalışanlarını inceleyen bir sistematik derlemede, ileri derecede riskli 145 sağlık çalışanından temas sonrası ribavirin başlananlarda infeksiyon gelişmemiş ve ölüm görülmemiştir (85). Türkiye’de izlenen olguları bildiren Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (67) ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (70)’nin yayınlarında ribavirinin temas sonrası kullanımı önerilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde öldükten sonra KKKA tanısı konulan bir hastayla temas eden 53 sağlık çalışanının durumu incelenmiştir. Bu incelemede, hastanın KKKA’dan öldüğü anlaşıldığında, eline iğne batan ya da bir metre dahilinde temas içinde bulunan en yüksek riskli 12 sağlık çalışanına ribavirin başlanmıştır ve hiçbir sağlık çalışanında infeksiyon gelişmemiştir (Azap A. Kişisel iletişim).

Yakın temas veya iğne batması söz konusu değilse, kişiler gūnaşırı tam kan sayımıyla izlenebilir ve gerekirse en kısa sürede ribavirin başlanmalıdır.

### Sonuç

Erken ribavirin kullanımı fataliteyi anlamlı olarak azaltmaktadır. KKKA virusuna maruz kalınması durumunda mutlaka en kısa sürede ribavirin verilmelidir. Türkiye’de KKKA saptandığından beri her fırsatta ifade ettiğimiz bu yaklaşım, son raporlarla daha da güçlü bir arka plana ulaşmıştır. Ribavirinin temas sonrası profilakside yararlı olduğunu kabul etmek, ilacın erken dönemde de etkili olduğunu kabul etmek anlamına gelmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Kaynaklar

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14. [CrossRef]
2. Ergonul O, Whitehouse CA. Introduction. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 2007: 3-11. [CrossRef]
3. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol.* 2012; 2(2): 215-20. [CrossRef]
4. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Dokuzoğuz 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(8): 1379-84. [\[CrossRef\]](#)
  6. 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. [\[CrossRef\]](#)
  7. Peters CJ, Zaki SR. Overview of viral hemorrhagic fevers. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2006: 726-33. [\[CrossRef\]](#)
  8. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(2): 137-8. [\[CrossRef\]](#)
  9. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht (NL): Springer, 2007: 221-31. [\[CrossRef\]](#)
  10. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med.* 2004; 10(12 Suppl): S110-21. [\[CrossRef\]](#)
  11. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 2006; 193(7): 941-4. [\[CrossRef\]](#)
  12. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* 2007; 83(1): 73-6. [\[CrossRef\]](#)
  13. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, et al. Haemophagocytosis in a patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol.* 2007; 56(Pt 8): 1126-8. [\[CrossRef\]](#)
  14. Ergonul O. Clinical and pathologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht (NL): Springer; 2007: 207-20. [\[CrossRef\]](#)
  15. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1980; 29(2): 260-4.
  16. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979; 15(4): 307-417. [\[CrossRef\]](#)
  17. 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): S794-800. [\[CrossRef\]](#)
  18. Blumberg L, Enria D, Bausch DG. Viral haemorrhagic fevers. In: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, eds. *Manson's Tropical Diseases.* 23rd ed. London: Elsevier Saunders, 2014: 171-94. [\[CrossRef\]](#)
  19. McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med.* 1986; 314(1): 20-6. [\[CrossRef\]](#)
  20. Bausch DG, Hadi CM, Khan SH, Lertora JJ. Review of the literature and proposed guidelines for the use of oral ribavirin as postexposure prophylaxis for Lassa fever. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(12): 1435-41. [\[CrossRef\]](#)
  21. Sidwell RW, Smee DF. Viruses of the Bunya- and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral Res.* 2003; 57(1-2): 101-11. [\[CrossRef\]](#)
  22. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991; 164(6): 1119-27. [\[CrossRef\]](#)
  23. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res.* 1993; 22(4): 309-25. [\[CrossRef\]](#)
  24. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41(5): 581-5.
  25. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest.* 1991; 87(6): 1916-24. [\[CrossRef\]](#)
  26. Paragas J, Whitehouse CA, Endy TP, Bray M. A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res.* 2004; 62(1): 21-5. [\[CrossRef\]](#)
  27. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008; 78(1): 125-31. [\[CrossRef\]](#)
  28. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet.* 1995; 346(8973): 472-5. [\[CrossRef\]](#)
  29. 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; 36(12): 1613-8. [\[CrossRef\]](#)
  30. 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(3): 207-15. [\[CrossRef\]](#)
  31. 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. [\[CrossRef\]](#)
  32. Arda B, Aciduman A, Johnston JC. A randomised controlled trial of ribavirin in Crimean Congo haemorrhagic fever: ethical considerations. *J Med Ethics.* 2012; 38(2): 117-20. [\[CrossRef\]](#)
  33. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht (NL): Springer, 2007: 245-60. [\[CrossRef\]](#)
  34. Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(8): 929-33. [\[CrossRef\]](#)
  35. Izadi S, 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.
  36. 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): 151-3.
  37. Bakır Ozbey S, Kader Ç, Erbay A, Ergönül Ö. Early use of ribavirin is beneficial in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014; 14(4): 300-2. [\[CrossRef\]](#)
  38. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect.* 2009; 58(3): 238-44. [\[CrossRef\]](#)
  39. Ergonul O. Biases and misinterpretation in the assessment of the efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever [Letter]. *J Infect.* 2009; 59(4): 284-6. [\[CrossRef\]](#)
  40. Ascioğlu S, Leblebicioglu H, Elaldi N, Bodur H, Vahaboglu H. Response to Ergonul: Scientific evidence versus personal beliefs in Crimean-Congo haemorrhagic fever treatment [Letter]. *J Infect.* 2009; 59(4): 286-9. [\[CrossRef\]](#)
  41. Ascioğlu S, 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. [\[CrossRef\]](#)

42. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, *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. [\[CrossRef\]](#)
43. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koohpayeh HR, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J Infect.* 2006; 52(5): 378-82. [\[CrossRef\]](#)
44. ECDC Meeting Report: Consultation on Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Prevention and Control (Stockholm, September 2008) [Internet]. Stockholm: European Disease Prevention and Control [erişim 25 Mart 2016]. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0809\\_MER\\_Crimean\\_Congo\\_Haemorrhagic\\_Fever\\_Prevention\\_and\\_Control.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0809_MER_Crimean_Congo_Haemorrhagic_Fever_Prevention_and_Control.pdf).
45. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, *et al.* Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6): 647-50. [\[CrossRef\]](#)
46. Dizbay M, Aktas F, Gaygisiz U, Ozger HS, Ozdemir K. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with ribavirin in a pregnant woman. *J Infect.* 2009; 59(4): 281-3. [\[CrossRef\]](#)
47. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100(2): 446-54. [\[CrossRef\]](#)
48. Qiu X, Wong G, Audet J, *et al.* Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature.* 2014; 514(7520): 47-53. [\[CrossRef\]](#)
49. Thi EP, Mire CE, Lee AC, *et al.* Lipid nanoparticle siRNA treatment of Ebola-virus-Makona-infected nonhuman primates. *Nature.* 2015; 521(7552): 362-5. [\[CrossRef\]](#)
50. Warren TK, Shurtleff AC, Bavari S. Advanced morpholino oligomers: a novel approach to antiviral therapy. *Antiviral Res.* 2012; 94(1): 80-8. [\[CrossRef\]](#)
51. Warren TK, Wells J, Panchal RG, *et al.* Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014; 508(7496): 402-5. [\[CrossRef\]](#)
52. Enria DA, Briggiler AM, Fernandez NJ, Levis SC, Maiztegui JI. Importance of dose of neutralising antibodies in treatment of Argentine haemorrhagic fever with immune plasma. *Lancet.* 1984; 2(8397): 255-6. [\[CrossRef\]](#)
53. Enria DA, Mills JN, Bausch D, Shieh WJ, Peters CJ. Arenavirus infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens and Practice.* 3rd ed. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2011: 449-61. [\[CrossRef\]](#)
54. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet.* 1990; 335(8692): 791-2. [\[CrossRef\]](#)
55. Kubar A, Haciomeroglu M, Ozkul A, *et al.* Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2011; 64(5): 439-43.
56. Russel JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006; 355(16): 1699-713. [\[CrossRef\]](#)
57. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344(10): 699-709. [\[CrossRef\]](#)
58. Whitehouse CA. Risk groups and control measures for Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht (NL): Springer, 2007: 273-80. [\[CrossRef\]](#)
59. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Swanepoel R, Van Middlekoop A, Harvey S, Kustner HG. Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47(3): 337-45.
60. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and prevention of Crimean-Congo hemorrhagic fever risks for health care workers. In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht (NL): Springer, 2007: 281-94. [\[CrossRef\]](#)
61. Akhtar J. Crimean-Congo haemorrhagic fever: An alert for health care workers. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005; 15(12): 751-2.
62. 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(11): 878-82. [\[CrossRef\]](#)
63. Aradaib IE, Erickson BR, Karsany MS, *et al.* Multiple Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains are associated with disease outbreaks in Sudan, 2008-2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(5): e1159. [\[CrossRef\]](#)
64. 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(3): 284-7.
65. Bangash SA, Khan EA. Treatment and prophylaxis with ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever--is it effective? *J Pak Med Assoc.* 2003; 53(1): 39-41.
66. Bulut C, Yilmaz GR, Karakoç E, Önde U, Koçak Tufan Z, Demiröz AP. Risk of Crimean-Congo haemorrhagic fever among healthcare workers [Abstract]. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(Suppl. 4): S654.
67. Kocagul Celikbas A, Dokuzoğuz B, Baykam N, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(3): 477-9.
68. Chinikar S, Shayesteh M, Khakifirooz S, *et al.* Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: case report. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11(4): 252-5. [\[CrossRef\]](#)
69. Conger NG, Paolino KM, Osborn EC, *et al.* Health care response to CCHF in US soldier and nosocomial transmission to health care providers, Germany, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(1): 23-31. [\[CrossRef\]](#)
70. Guner R, Hasanoglu I, Tasyaran MA, *et al.* Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014; 14(8): 601-5. [\[CrossRef\]](#)
71. Hasan Z, Mahmood F, Jamil B, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever nosocomial infection in a immunosuppressed patient, Pakistan: case report and virological investigation. *J Med Virol.* 2013; 85(3): 501-4. [\[CrossRef\]](#)
72. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, Ataie B, Adibi P. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 81(4): 675-8. [\[CrossRef\]](#)
73. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 76(3): 443-5.
74. Mishra AC, Mehta M, Mourya DT, Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet.* 2011; 378(9788): 372. [\[CrossRef\]](#)
75. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(12): 2143-9. [\[CrossRef\]](#)
76. Naderi HR, Sarvghad MR, Bojdy A, Hadizadeh MR, Sadeghi R, Sheybani F. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect.* 2011; 139(6): 862-6. [\[CrossRef\]](#)
77. Naderi HR, Sheybani F, Bojdy A, Khosravi N, Mostafavi I. Fatal nosocomial spread of Crimean-Congo hemorrhagic fever with very short incubation period. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 88(3): 469-71. [\[CrossRef\]](#)

78. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21(8): 603-6. [\[CrossRef\]](#)
79. Parlak E, Koşan Z, Ertürk A, Parlak M, Özkurt Z. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2015; 5(1): 5-9. [\[CrossRef\]](#)
80. Patel AK, Patel KK, Mehta M, Parikh TM, Toshniwal H, Patel K. First Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in India. *J Assoc Physicians India*. 2011; 59(9): 585-9.
81. Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *Int J Infect Dis*. 2015; 33: 120-2. [\[CrossRef\]](#)
82. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012; 12(9): 722-6. [\[CrossRef\]](#)
83. Tulek N, Bulut C, Ergin F, Tuncer Ertem G, Ataman Hatipoglu C, Oral B. Unusual nosocomial transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever; two cases report from Turkey [Abstract]. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(Suppl. 2): S701.
84. Ergonul O, Zeller HG, Celikbas A, Dokuzoguz B. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis*. 2007; 11: 48-51. [\[CrossRef\]](#)
85. Ergönül Ö, Kara İA, Çeldir MG, Keske Ş. Sağlık çalışanlarında mesleksi Kırım-Kongo kanamalı ateşi infeksiyonu: yayınlanmış olguların sistematik analizi [Özet]. In: Tekin S, ed. *KLİMİK 2016 - 30. Yıl Kurultayı* (9-12 Mart 2016, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 314.