

# El-Hurma Kanamalı Ateşi

## *Al-Khurma Haemorrhagic Fever*

Haluk Eraksoy

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

### Özet

El-Hurma kanamalı ateşi (AHF) ilkin Suudi Arabistan'da tanımlanmış ve Hac ve Umre için bu ülkeye gelenlerde dikkate alınması gereken sağlık riskleri arasında sayılan yeni bir enfeksiyon hastalığıdır. Tanısı konulmuş ilk olgu, Taif yakınlarında küçük bir yerleşim yeri olan el-Hurma'dan gelen bir koyunu kestikten sonra hastalanan bir kasaptır. El-Hurma kanamalı ateşi virusu (AHFV), *Flaviviridae* ailesinin *Flavivirus* cinsindeki, konaklarını memelilerin oluşturduğu keneye bulaşan virus alt grubu üyesi olan Kysanur Ormanı hastalığı virusunun bir varyantıdır. Suudi Arabistan'ın batısında ve güneyindeki erişkin yumuşak ve sert kenelerden izole edilmiştir. Koyun, keçi ve develerle temas etmenin ve çiğ deve sütü içmenin klinik hastalıkla bağlantısı vardır. Suudi Arabistan'daki seroprevalansının %1 olduğu anlaşılmaktadır. AHFV enfeksiyonunun Mısır'ın güneydoğusunda Sudan sınırına giden turistlerde de saptanmasıyla coğrafi yayılımının daha geniş olduğu anlaşılmıştır. Kuluçka süresi kene temasından sonra 2-4 gündür. Hastaların çoğu, özgül olmayan ve benzer ateşli hastalıklardan ayırt edilmesi güç bir klinik tabloyla başvurur. Diğer viral kanamalı ateşlerde de görülebilen gastrointestinal, hepatik ve nörolojik tutulumla birlikte kanama belirtisi ve bulguları, ağır formlardaki başlıca klinik özelliklerdir. Hastaneye yatırılmış hastalardaki en önemli laboratuvar bulguları, karaciğer enzimleri, kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz düzeylerinde yükselmeler, trombositopeni ve lökopenidir. Hızlı laboratuvar tanısı, çoğunlukla viremik dönemde plazma ve serumdaki viral RNA'yı belirleyen "real time" RT-PCR'a dayanır. Biyogüvenlik düzeyi 3 ya da 4 olan bir ajan olmasından dolayı, virusun hücre kültüründe ya da henüz süttten kesilmemiş farelerde izolasyonu, rutin olarak yapılmaz. Yakın viruslar arasındaki antijenik çapraz reaksiyonlar, serolojik testleri yorumlarken dikkatli olmayı gerektirir. Son gözlemler, genel olarak olgu fatalite hızının, çok daha yüksek olan ilk verilerin tersine, %1-2 olduğunu göstermiştir. İnsandan insana bulaşma bildirilmemişse de, sağlık çalışanlarının, standard önlemleri almaları uygun olur. Yeni kesilmiş hayvanların etlerini hazırlayanların eldiven giymeleri salık verilmiştir. Halen AHF için bir immünoprofilaksi ya da özgül bir tedavi olanağı yoktur. *Klinik Dergisi 2014; 27(3): 84-94.*

**Anahtar Sözcükler:** Viral kanamalı ateşler, *Flavivirus*, el-Hurma kanamalı ateşi virusu, Suudi Arabistan, Hac.

### Abstract

Al-Khurma haemorrhagic fever (AHF) is an emerging infectious disease described initially in Saudi Arabia and considered among major health risks to the pilgrims during Hajj and Umrah. The first case was diagnosed in a butcher who became sick after he slaughtered a sheep originated from al-Khurma, a small settlement near Taif. The causative agent, al-Khurma haemorrhagic fever virus (AHFV), is a variant of Kysanur Forest disease virus, a member of the mammalian tick-borne virus subgroup of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*. It has been isolated from adult soft and hard ticks collected in both western and southern Saudi Arabia. Clinical cases have been linked to handling sheep, goats and camels and to drinking raw camel milk. Seroprevalence in Saudi Arabia seems as 1%. Confirmation of AHFV infection in tourists visiting southeastern Egypt near the Sudanese border extended its geographical spread. Incubation period is 2-4 days after tick exposure. Most patients present with a non-specific clinical picture difficult to distinguish from other similar febrile illnesses. Haemorrhagic manifestations together with gastrointestinal, hepatic and neurologic involvement are clinical hallmarks in severe forms in common with other viral haemorrhagic fevers. Major laboratory abnormalities in hospitalized patients are thrombocytopenia, leukopenia, elevated levels of liver enzymes, creatine kinase and lactate dehydrogenase. Rapid laboratory confirmation depends principally on real-time RT-PCR to detect viral RNA in the plasma and serum during viremic phase of illness. Virus isolation in cell culture or suckling mice is not routinely performed since AHFV is classified as biosafety level 3 or 4 agent. Caution is required in interpretation of serological tests because of antigenic cross-reactivity between related viruses. An overall case fatality rate appears to be 1-2% according to recent observations in contrast to much higher initial data. Although no person-to-person transmission are reported, standard precautions should be taken by healthcare workers involved in the management of AHF cases. People processing meat from freshly slaughtered animals are advised to wear gloves. There is no immunoprophylactic measure and no specific treatment for AHF at present. *Klinik Dergisi 2014; 27(3): 84-94.*

**Key Words:** Viral haemorrhagic fevers, *Flavivirus*, al-Khurma haemorrhagic fever virus, Saudi Arabia, Hajj.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Haluk Eraksoy, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye Tel./Phone: +90 212 635 78 66 Faks/Fax: +90 212 635 78 66 E-posta/E-mail: heraksoy@gmail.com  
(Geliş / Received: 5 Ağustos / August 2014; Kabul / Accepted: 13 Ağustos / August 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.22



## Giriş

Viral kanamalı ateş, birbirinden çok farklı birçok virusun neden olabildiği; klinik olarak, akut bir başlangıç ve yüksek ateşin ve bazılarında yüksek bir fatalite hızının söz konusu olduğu; varlıklarını genellikle dünyanın belli bölgelerinde endemik olarak sürdüren birçok hastalığın ortak adıdır. Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) gibi nispeten eski hastalıklar, ülkemizde olduğu gibi, daha önce hiç görülmedikleri yerlerde yeni ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkarken; viral kanamalı ateşler listesine, yeni tanımlanan hastalıklar da katılmaktadır (1-4).

Bunlardan biri olan el-Hurma kanamalı ateşi, *Flaviviridae* ailesinin *Flavivirus* cinsinden virüsler arasındaki el-Hurma kanamalı ateşi virüsünün ("Al-Khurma hemorrhagic fever virus", AHFV) neden olduğu, yakınlarda Suudi Arabistan'da tanımlanmış bir hastalıktır. El-Hurma kanamalı ateşi, Hac ve Umre için her yıl 10 milyondan fazla kişinin geldiği bu ülkede, dikkate alınması gereken sağlık riskleri arasında sayılmaktadır (5).

Bu derlemede yılda 100 bin dolayında yurttaşımızın da ziyaret ettiği Suudi Arabistan'da saptanan bu yeni enfeksiyon hastalığı gözden geçirilecektir.

## Tarihçe ve Adlandırma

Bir hastalık etkeni olarak AHFV, ilk kez 1994'te, KKKA ön tanısıyla ölen 32 yaşında Mısırlı bir kasabın kanından, Cidde'deki Dr. Süleyman Fakih Hastanesi'nin viroloji laboratuvarında henüz süttten kesilmemiş fareler kullanılarak izole edilmiştir. Virusu ilk kez izole eden Dr. Ali Muhammed Zeki, Vero hücre kültüründe sitopatik etki oluşturarak üreyen suşun, *Flavivirus* cinsinden olduğunu, bu cinsteki virüsler için spesifik olan monoklonal antikoları (4G2) kullanarak, indirekt immüno floresans yöntemiyle göstermiştir (6,7). Bu ilk hasta, Mekke'de çalışmakla birlikte; Dr. Zeki, hastalık etkenini el-Hurma virüsü olarak adlandırırken, virusu taşıdığından kuş-kullanılan koyunun geldiği Taif yakınlarında küçük bir yerleşim yeri olan el-Hurma'dan esinlenmiştir. AHFV'nin tanımlandığı bu ilk yayında, etyolojisi virüs izolasyonu ve/veya serolojik olarak doğrulanmış toplam 10 olgunun klinik ve laboratuvar verileri sunulmuş ve hastalardan sekizinin koyunlarla temas öyküsü olmasından dolayı, gizemli hastalığın zoonotik bir enfeksiyon olabileceği belirtilmiştir (7,8). Virüs için geçici olarak Fakih virüsü adı da kullanılmıştır (9).

Bu ilk AHFV suşu, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'da incelenmiş ve *Flavivirus* cinsindeki hemen hepsi artropodla taşınan ("arthropod-borne") virüslardan (arbovirus) biri olan Kyasanur Ormanı hastalığı virüsüyle ("Kyasanur Forest disease virus", KFDV) yakın ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (7).

Necit-Hicaz yolu üzerinde stratejik bir vaha olan el-Hurma'nın, tarihsel olarak ilginç bir özelliği de Birinci Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru Abdülaziz el-Suud'un önderliğindeki Suudiler ve Şerif Hüseyin'in önderlik ettiği Haşimiler arasındaki siyasal bir bunalımın konusu olmasıdır (10).

Bu arada, Dr. Tarık A. Medeni'nin başını çektiği bazı Suudi yazarlar, etkenin izole edildiği ve ikisi ölen ilk altı kasabın Kızıldeniz kıyısında önemli bir liman kenti olan Cidde'deki el-Hurma bölgesinden geldiğini ileri sürerek, virusun o böl-

genin adıyla anılması gerektiğini savunmaktadır (11-13). Bu nedenle farklı yayınlarda virusun ve dolayısıyla hastalığın adındaki *r* ve *m* harfleri yer değiştirebilmektedir. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)'ın, 2011'de yayımlanan dokuzuncu raporunda, virusun adı "Alkhurma hemorrhagic fever virus" olarak gösterilmiştir (14). Virusun ve hastalığın Arapça adının başındaki *el* ise İngilizce'deki *the*, İspanyolca'daki *el (la) ve los (las)*, ya da Fransızca'daki *le ve la* gibi Türkçe'de karşılığı olmayan bir tanımlıktır.

## Etyoloji

Viral kanamalı ateşlerin, dramatik bir klinik tabloya neden olabilmelerinin ve fatalite hızlarının yüksek olabilmelerinin yanı sıra, nozokomiyal olarak bulaşabilmeleri ve laboratuvar personeli için taşıdıkları riskler, yalnız kamuoyu için değil, sağlık çalışanları için de ürkütücü yönleridir (2,4).

Viral kanamalı ateş etkenleri, biyolojik silah olarak da dikkati çeken virüslardır. Bunun başlıca nedenleri, en küçük enfeksiyon dozlarının, 10 viriyon gibi çok düşük bir sayıda olması; aerosollerle yayılmalarının mümkün olması; fatalite hızlarının, virusa göre değişse bile, genellikle yüksek olması; adlarının kamuoyunda büyük bir korku uyandırması; birçoğunun sekonder olarak insandan insana bulaşabilmesi ve etkin bir tedavilerinin olmamasıdır (1,3).

Viral kanamalı ateşler, çoğunlukla ilk tanımlandıkları bölgenin adını almıştır. Sayıları 25'i bulan bu hastalıkların etkenleri, dört taksonomik ailede yer alan toplam altı cinsteki, zarflı, tek iplikli RNA virüsleridir. Polariteleri virustan virusa değişmek üzere pozitif, negatif ya da çift anlamlı olabilir (1,15). Lipid zarfları, bu virüsleri, deterjanlara, düşük pH'li ortama ve çamaşır suyuna duyarlı kılar; nötral pH'de, özellikle proteini de varsa çok dayanıklı yapar. Böylece bu virüsler, kandaki dayanıklılığını uzun süre korur ve haftalarca buzdolabında, hatta oda sıcaklığında saklanmış hasta kanlarından izole edilebilir (3).

Dört aileden [1] *Arenaviridae* ailesindeki *Arenavirus* cinsi, Lassa ateşi, Lujo kanamalı ateşi ve Güney Amerika (Arjantin, Bolivya, Venezuela, Brezilya, Chapare) kanamalı ateşleri; [2] *Bunyaviridae* ailesindeki *Hantavirus* cinsi renal sendromlu kanamalı ateş, *Nairovirus* cinsi KKKA, *Phlebovirus* cinsi Rift Vadisi ateşi ve ağır trombositopenili ateş sendromu; [3] *Filoviridae* ailesindeki *Filovirus* cinsi, Ebola ve Marburg kanamalı ateşleri; [4] *Flaviviridae* ailesindeki *Flavivirus* cinsi, dang kanamalı ateşi, sarı ateş, Omsk kanamalı ateşi, Kyasanur Ormanı ateşi ve el-Hurma kanamalı ateşi etkeni olan virüsleri içermektedir (2-4,15).

El-Hurma kanamalı ateşinin etkeni olan AHFV'nin, yapısal olmayan (NS) 5 proteinini kodlayan geni, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak çoğaltılmış; bu genin nükleotid dizisinin KFDV'ninkiyle %89'luk bir homoloji göstermesine bakılarak, bir KFDV varyantı olduğu anlaşılmıştır (7). Daha sonra AHFV'nin, 3416 aminoasitten ibaret uzun bir poliproteini kodlayan 10 248 nükleotidten oluşan tam genom dizisi belirlenerek ve tam poliprotein ve zarf (E) proteininin bağımsız analizleri yapılarak, KFDV ile ortak bir filogenetik atadan geldiği gösterilmiştir (16). Dolaşımdaki AHFV suşları arasındaki rekombinasyona bağlı olarak, nükleotid sayılarında küçük farklılıklar gözlenebilmektedir (17).

Kyasanur Ormanı hastalığı, ilk kez 1957'de Hindistan'ın Karnataka Eyaleti'nde langur (*Semnopithecus entellus*) ve şapkalı maymun (*Macaca radiata*) gibi insan dışı primatlar arasında neden olduğu yüksek fatalite hızıyla dikkati çekmiştir. Endemik olduğu bu bölgede çoğunlukla orman sınırındaki köylerde ve Ocak-Haziran ayları arasında yılda 400-500 insan olgusu görülmektedir. İnsandan insana ya da nozokomiyal bulaşma bildirilmemiştir. Çoğunlukla aerosollerin inhalasyonu ile edinilen birçok laboratuvar infeksiyonu da belgelenmiştir. Kyasanur Ormanı hastalığının Hindistan'ın başka bölgelerinde de bulunduğunu düşündürülen seroepidemiolojik kanıtlar vardır. KFDV, çoğu kez *Haemaphysalis* cinsinden kenelerle bulaşır. En olası rezervuarların, kuyruklu orman sıçanı (*Madromys blanfordi*) ve çizgili orman sincabı (*Funambulus tristriatus tristriatus*) gibi kemiriciler ve sivri fare (*Suncus murinus*) gibi böcekçiller olduğu; maymun ve insanların rastlantısal konak oldukları kabul edilmektedir. Meyveyle beslenen bazı yarasalar türleri de (*Cynocephalus sphinx*) duyarlıdır. 3-8 günlük bir kuluçka süresinin ardından başlayan ve difazik olabilen ateşli bir hastalık tablosu görülmektedir. Olgu fatalite hızı %2-10 arasında değişir (18-22).

KFDV'nin Çin'in Yunnan yönetim bölgesinde bulunduğunu gösteren seroepidemiolojik kanıtlar da elde edilmiştir. Bu virusun Hindistan'dan Çin'e taşınmasında göçmen kuşların ve bunların üzerindeki kenelerin rol oynayabileceği belirtilmiştir. Aynı bölgede 1989'da ateşli bir hastadan izole edilerek Nanjianyin virusu adı verilen bir *Flavivirus* suşu, 20 yıl sonra moleküler yöntemler kullanılarak incelendiğinde, KFDV ile hemen hemen özdeş olduğu bulunmuştur (23). Ancak suşun referans suşla da özdeş olması, sonradan bir laboratuvar kontaminasyonu olarak yorumlanmıştır (24).

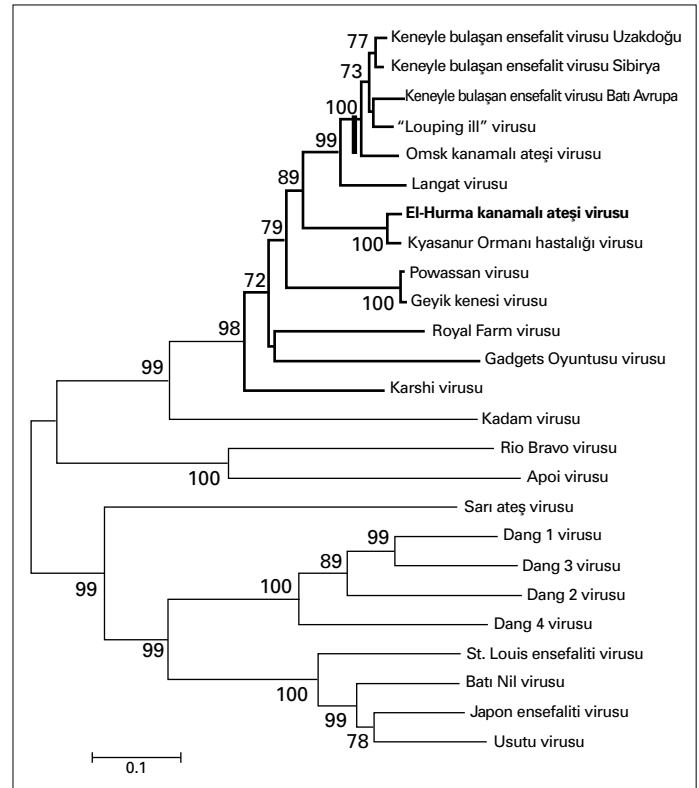
*Flaviviridae* ailesini oluşturan ve birbirleriyle antijenik ilişkileri olmayan [1] *Hepacivirus* ve [2] *Pestivirus* cinsleri gibi [3] *Flavivirus* cinsindeki viruslar da ikosahedral simetri gösteren, yaklaşık 50 nm çapında, tek iplikli ve pozitif anlamlı RNA viruslarıdır (2,21). Daha önce hemagglütinasyon inhibisyon testleriyle gösterilen serolojik yakınlıklarına göre Grup B arbovirus olarak sınıflandırılan ve sayısı 70'in üzerinde olan üyelerinden 40'a yakını insanları infekte eden *Flavivirus* cinsi, sekiz serolojik alt gruba ayrılmıştır. Bunlardan birisi, aralarında KFDV ve Omsk kanamalı ateşi virusu ("Omsk hemorrhagic fever virus", OHFV)'nin de olduğu keneye bulaşan ensefalit virusu ("tick-borne encephalitis virus", TBEV) serokompleksidir (25). Gerek KFDV gerekse OHFV, ensefalitten çok kanamalı ateşe neden olmalarından ötürü ayrı olarak ele alınsalar da, yakınlıkları moleküler analizlerle de doğrulandığı için, geniş anlamda TBEV olarak sınıflandırılan ve konaklarını memelilerin oluşturduğu viruslar arasında incelenirler (21,26). Türk koyun ensefaliti virusu da bunlar arasındadır (18,25).

1994-1999 arasında hastaların kanından izole edilmiş olan 11 AHFV suşunun *E*, *NS3* ve *NS5* genlerinin dizisi çıkarılarak yapılan genetik analiz, KFDV ile aralarında, küçük bir farklılık olduğunu ve düşük bir moleküler evrim hızının söz konusu olduğunu ortaya koymuştur (27). İki virus arasındaki farklılaşmanın geçmişi, önceleri 66-177 yıl olduğu, hatta 1942 yılı gibi yakın bir tarihe uzandığı hesaplanmışken (24,27); insan olgularının yanı sıra kenelerden izole edilen 16 AHFV suşunun ve arşivde tutulan üç KFDV suşunun tam genom dizileri

çıkılarak yapılan son filogenetik analizin bulguları, farklılaşmanın 700 yıl (121-1487 yıl) kadar gerilere gidebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, KFDV'nin, endemik olduğu bölgeden yaklaşık 4000 km uzakta olan Suudi Arabistan'a, çok yakın bir tarihte girmiş olamayacağını düşündürmektedir. KFDV'nin vektör ekolojisi, memeli konakları ve bunların ekolojik çevresinin, bilindiği kadarıyla AHFV'ninkilerden belirgin farklılıklar göstermesi de, bu sürenin nispeten uzun olması gerektiğine işaret etmektedir (28).

Memelilerin keneye bulaşan *Flavivirus* türlerini, yumuşak kenelerden daha çok sert keneler bulaştırır (21). Keneye bulaşan *Flavivirus* türlerinin geçirdikleri evrimin hızının, arthropod vektörü olmayan viruslara (örneğin influenza viruslarına) oranla daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. *Flavivirus* türleri arasında da keneye bulaşanların, sivrisinekle bulaşanlardan daha düşük bir hızda evrim geçirdikleri gösterilmiştir. Bunun nedeni, virusun kenelerdeki replikasyon hızının, sivrisineklerdekinden daha düşük olması olabilir (18). AHFV infeksiyonunun Mısır'dan dönen İtalyan turistlerde saptanması, keneye bulaşan *Flavivirus* türlerinin Afrika'dan kaynaklandığını gösteren daha önceki moleküler analiz verilerini yeniden gündeme getirmiştir (29). *Flavivirus* cinsinde yer alan viruslar arasındaki filogenetik ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir (30).

Virusların zarf proteinleri, konak reseptörlerine tutunmayı; böylece infeksiyonun başlatılmasını sağlar. Memeli ve kuş eritrositlerinin aglütinasyonu (hemagglütinasyon), virusların hücre reseptörlerine tutunmalarının incelenmesinde kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. AHFV, denendiği 13 farklı türün eritrositleri arasında tripsinizasyon uygulanmış beş



Şekil 1. *Flavivirus* cinsinde yer alan viruslar arasındaki filogenetik ilişki (32).

türünkileri (kaz, insan, sıçan, kobay ve fare) aglütinasyona uğratmaktadır (31). Bu bulgunun AHFV enfeksiyonuna duyarlı türleri gösterip göstermediği belli değildir.

OHFV, KFDV ve AHFV, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)'in aralıklı olarak güncellenen patojen öncelik listesinin biyodefens kategorisi B'de yer almaktadır. Biyoterörizm amacıyla kullanılma potansiyeli olan bu üç virus, CDC tarafından biyogüvenlik düzeyi (BSL) 4 olan ajanlar arasında sınıflandırılmışsa da (32); Suudi Arabistan'daki eğilim, AHFV için BSL-3'ün yeterli olabileceği yönündedir (30).

AHFV'nin fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerine ilişkin bilinenler sınırlıdır. İnfektivitesini tümüyle yitirmesi için 60°C'de 3 dakika, 56°C'de 30 dakika ısıtmak yeterlidir (33).

## Epidemiyoloji

Viral kanamalı ateşlerin hemen hepsi birer zoonozdur. Etkenlerinin sürekliliğini ve bulaşmasını, bir omurgalı rezervuar ve kene ya da sivrisinek gibi bir artropod vektör sağlar. Viral kanamalı ateş etkenleri arasında böyle birer arbovirus olan *Flavivirus* cinsindeki KFDV ve OHFV keneye bulaşır. Sarı ateş ve dang virusları ise sivrisinekle bulaşır. *Bunyaviridae* ailesindeki Rift Vadisi ateşi virusu sivrisinekle, ağır trombositopenili ateş sendromu ve KKKA virusları da keneye bulaştığı bilinen diğer arboviruslar arasındadır (1-4,15).

Keneye bulaşan arboviruslar, vektör kenelerle omurgalılar arasında horizontal olarak bulaşır. Virus, transovaryal olarak infekte kenenin yumurtasına ve transstadial olarak sırasıyla larva, nimf ve erişkin biçimlerine aktarılır. Dolayısıyla, kronik olarak infekte bir rezervuar gibi davranan her dönemdeki hem erkek hem de dişi keneler, virusu hayvanlara ve insanlara bulaştırır. Virus, infekte bir keneden, aynı konaktan birlikte kan emdiği infekte olmayan bir keneye, konak viremik olmadan da, infekte konağın retikuloendotelial ve inflamatuvar hücreleri aracılığıyla bulaşabilmektedir (19,21,22).

Epidemiyolojik, veteriner ve entomolojik yönleri ve bulaşma döngüsü, iyi anlaşılabilmiş olsa da tüm ipuçları AHFV'nin zoonotik bir virus olduğuna işaret etmektedir. İlk olarak Suudi Arabistan'ın batısındaki develerden ve develerin barındığı yerlerden toplanan erişkin yumuşak kenelerde (*Ornithodoros savignyi*) AHFV RNA'sı saptanmış (34); daha sonra Suudi Arabistan'ın güneybatısındaki Necran bölgesinden toplanan develerin barındığı yerlerdeki yumuşak kenelerin yanı sıra develerden kan emen sert kenelerde (*Hyalomma dromedarii*) de hem viral RNA saptanmış hem de virus üretilmiştir (35).

İnsanlar, enfeksiyonu kenenin tutunmasıyla ya da infekte kenelerin ezilmesiyle edinebilir. Yumuşak keneler beslenirken konağa kısa bir süre tutunduklarından, hastalar bunları fark edemeyebilir (36).

Önceleri hastaların öyküsünde kene tutunması öyküsünün olmayışı, virusun keneye bulaşmasının aleyhine bir kanıt olarak yorumlanmıştır (37,38). AHFV, *Aedes albopictus*'tan elde edilen C6/36 hücre kültüründe ilkin üretilmesi de (7); sonradan sinsisyumların ve çok nükleuslu dev hücrelerin oluştuğu gösterilerek üretilmiş; bu bulgunun, virusun sivrisinekle bulaştığı varsayımını destekleyeceği ileri sürülmüştür (39). Ancak AHFV doğada yakalanan sivrisinelerde saptanmış ya da üretilmiş değildir. Virusun tak-

sonomik ilişkisi dikkate alındığında *Flavivirus* cinsindeki bir memeli virusunun hem keneye hem de sivrisinekle bulaşması beklenmez (40). Ayrıca AHFV'nin, *Hyalomma*, *Rhipicephalus* ve *Ornithodoros* cinsinden kenelerden elde edilen hücre kültürlerinin her birinde sitopatik etki oluşturmadan ürettiği de gösterilmiştir (41).

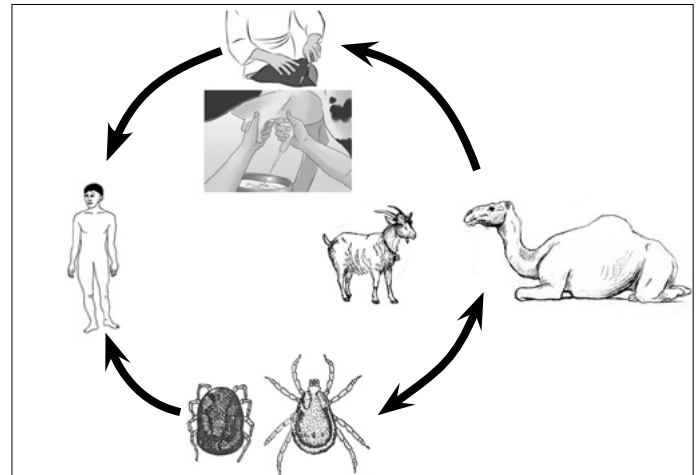
El-Hurma kanamalı ateşle ilişkili tüm epidemiyolojik çalışmalar, koyun, keçi ve deve başta olmak üzere küçükbaş çiftlik hayvanları ya da evcil hayvanlarla ve bunların çığ etleriyle direkt temasın insan enfeksiyonları için risk faktörü olduğunu göstermektedir (27,30,32,36-38). Ancak şimdiye değin rezervuar olabilecek hayvanlardan AHFV izole edilmemiştir ve bunlarda AHFV enfeksiyonundan sonra bir hastalık gelişip gelişmediği bilinmemektedir (30). Bu gibi hayvanların rollerini tanımlamak için herhangi bir deneysel bir enfeksiyon da oluşturulmamıştır. Keneye bulaşan başka bir virus olan KKKA virusunda olduğu gibi, rezervuar hayvan açık bir klinik belirti vermeksizin viremi geçirmekte olabilir. Bu takdirde, enfeksiyonun viremik döneminde kesilen hayvanların insan enfeksiyonlarına kaynaklık etmesi olasıdır (18,30,32). AHFV'nin olası bulaşma döngüsü Şekil 2'de gösterilmiştir.

AHFV'nin bulaşmasında kemiriciler, böcekçiller ve diğer hayvanların bir rolünün olup olmadığı belli değildir. İnsan dışındaki omurgalılarda, antikor ya da AHFV RNA'sı da saptanmamıştır (30).

1994-1999 arasındaki beş yıl içinde kanından AHFV izole edilmiş olup hastaneye yatan ve dördü ölen 11 erkek hastadan ikisi, kene tutunması tanımlamış; üçü, çığ deve sütü içtiğini belirtmiş; kasap olan altısının ise enfeksiyonu yaralanarak edindiği düşünülmüştür (27,32). AHFV enfeksiyonu için en yüksek fatalite hızı (%36) bu küçük seride gözlenmiştir (42).

AHFV'nin bazı hastalara çığ deve sütüyle bulaşması olası olduğunu destekleyen bir gözlem de, keneye bulaşan başka bir *Flavivirus* olarak TBEV'in pastörize edilmemiş sütle bulaşabilmesidir (15,18,21,25,26,36).

Afrika'da yerel salgınlar yapan Ebola, Marburg ve Lassa gibi viral kanamalı ateşlerin artışı, bir ölçüde nozokomiyal bulaşmaya da bağlıdır. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliği ve kesici ve delici aletlerin yeniden kullanılması, bu koşullarda enfeksiyonun hastalara ve personele daha fazla bulaşmasına neden olmuştur (2,43). Bununla birlikte AHFV için



Şekil 2. El-Hurma kanamalı ateşi virusunun olası bulaşma döngüsü.

bugüne değin insandan insana sekonder olarak ya da sağlık çalışanlarına nozokomiyal bir bulaşma bildirilmemiştir. Bu yönüyle KKKA'dan da ayrılmakla birlikte, el-Hurma kanamalı ateşi hastalarına ya da bunların vücut sıvılarına temas edileceği zaman, standard önlemlerin alınması uygun olur (36,44).

El-Hurma kanamalı ateşinin olgu fatalite hızı, önceleri dikkatlerin ağır olgular üzerinde yoğunlaşmasından dolayı, %25 (hatta >%30) olarak bildirilmiştir (37,42). Ancak hastalığın spektrumunda subklinik bir infeksiyonun da bulunduğu ortaya konulduktan sonra, olgu fatalite hızının %1-2 olduğu anlaşılmaktadır (38,45,46).

El-Hurma kanamalı ateşi, ilk olarak Suudi Arabistan'ın batısındaki Cidde'de tanımlanmıştır. 2003'e değin saptanan toplam 24 olgudan altısı ölmüştür (32). 2001-2003 arasında bu kez Mekke'de el-Hurma kanamalı ateşinden kuşkulanan 37 olgudan -dördü 2001 Hac döneminde olmak üzere- 20'sinde AHFV infeksiyonu olduğu doğrulanmış ve bunların da beşi ölmüştür (37).

Cidde ve Mekke'deki ilk olgulardan sonra, AHFV infeksiyonunun Suudi Arabistan içindeki yayılımının güneye doğru kaydığı dikkati çekmektedir (38,44-46). Suudi Arabistan'ın güneybatısında Yemen sınırında bulunan ve hayvancılığın yaygın olduğu Necran'da 2006-2009 arasında yapılan aktif sörveyans sırasında hastaneye başvuran 11 olguda AHFV infeksiyonu saptanmış; bu olguların serolojik olarak incelenen temaslı ev halkından 17'sinin, subklinik infeksiyon geçirdiği gösterilmiş; toplam 28 olgunun hiçbirisi ölmemiştir. Olgu-kontrol çalışmasıyla elde edilen verilerin çok değişkenli analizinde, koyun ve keçi gibi hayvan besleme (%50), kene tutunması (%36) ve bir çiftliğin yakınında yaşama (%71), birer risk faktörü olarak bulunmuştur (45).

Başka bir çalışmada yine Necran bölgesinde 2003-2009 arasında AHFV infeksiyonu saptanan (ve yukarıdaki olguların da içinde olduğu anlaşılan) toplam 78 olgu incelenmiş; doğrulanmış 20 olgu görülen Mekke'deki salgınla karşılaştırıldığında, bu salgında ilk kez 10 yaşından küçük olguların da görüldüğü, kadınların oranının %10'a karşılık %38, aile içinde benzer hastalık görülen olguların oranının %10'a karşılık %25 ve fatalite hızının %25'e karşılık %1.3 olduğu dikkati çekmiştir. Bu salgında %81.7'si evlerinin arka bahçesinde koyun ve keçi gibi hayvan besleyen hastalara, bu hayvanlardan direkt temas yoluyla virus bulaştığı; (yukarıdaki serideki olguların da dahil olmasına karşın) hastaların yalnız %3.8'inde kene tutunması öyküsünün olması nedeniyle, kenelerin bulaşmada önemli olmadığı; ancak bir rezervuar olabilecekleri ileri sürülmüştür (38).

Cizan'da Yemen'deki Husilere karşı konuşlanmış Suudi ordusunda 2009'da yapılan bir seroprevalans çalışmasında da 1024 askerden 13 (%1.3)'ü AHFV infeksiyonu yönünden seropozitif olarak bulunmuştur. Bunlardan ikisinin Necran'a komşu Cizan ve Asir'den, sekizinin kuzeydeki Tebuk'ten, üçünün ise doğudaki Eş-Şarkkiye Bölgesi'nden sevk edilmiş askerler olması, AHFV'nin Suudi Arabistan'daki dağılımına ilişkin yeni bilgiler sağlamıştır (47).

2010'a değin yalnız Suudi Arabistan'dan bildirilen el-Hurma kanamalı ateşi, bu tarihte Mısır'dan dönen ve birbiriyle ilgisi olmayan üç İtalyan turiste de art arda saptanmıştır. Laboratuvar bulgularıyla kanıtlanmış ve biri ayağını keneye

benzeyen bir artropodun ısırıldığını da belirten bu üç hastanın, Kızıldeniz kıyısında Sudan sınırında bulunan Şalateyn köyündeki deve pazarını gezdiği öğrenilmiştir. Şalateyn, Sudan'dan Mısır'a yönelik deve ticareti güzergahının başlangıç noktasındaki önemli bir duraktır (48,49).

Vektör olduğu saptanan kenelerden her ikisinin de geniş bir coğrafi bölgeye yayılması nedeniyle, virusun dağılımının daha yaygın olması ve en azından Suudi Arabistan ve Mısır'a komşu olan Yemen ve Sudan'da da görülmesi beklenir (36,45,49).

El-Hurma kanamalı ateşinin ve Kyasanur Ormanı hastalığının endemik olduğu bölgeler Şekil 3'teki haritada görülmektedir (28) .

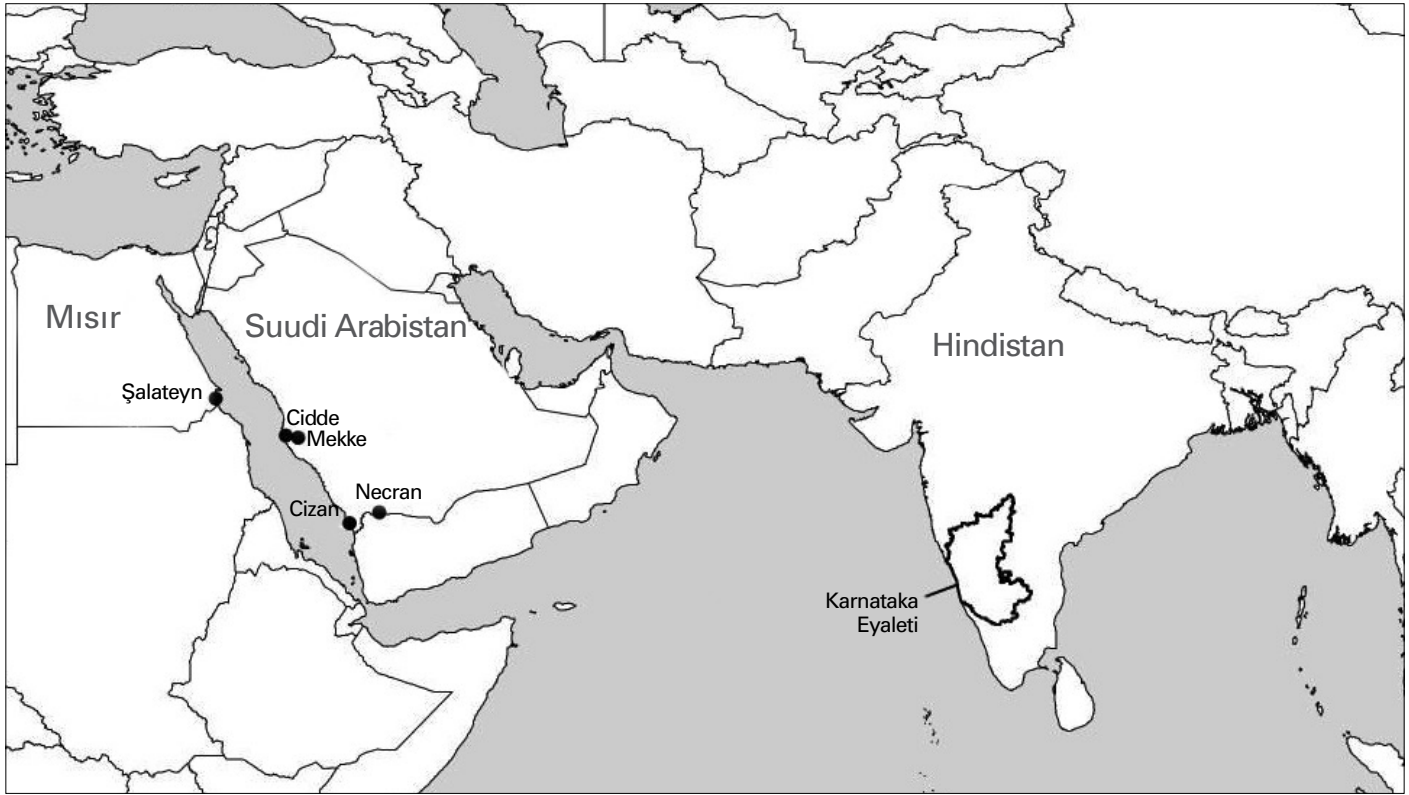
İnsan olgularının gerek Cidde ve Mekke'de gerekse Necran'da ilkbahar ve yazın artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu gözlem, bu aylarda kenelerin etkinliğinin de doruğa çıkmasıyla uyumludur (45).

Suudi Arabistan'da 2009-2011 arasında ulusal sörveyans sistemindeki hepsi laboratuvarında doğrulanmış toplam 233 olguya ait verilerin analizinde, üç yıl boyunca bildirilen olgu sayısı, 59'dan 93'e doğru kararlı bir artış eğilimi göstermiş ve en çok olgu Temmuz ve Aralık aylarında ortaya çıkmıştır. Çok büyük bir bölümü (%82) Necran'da, daha azı Cidde (%12) ve Mekke (%6)'de, ikisi de Cizan ve Taif'te görülen bu olguların, %45'inin 25-45 yaş grubunda, ortalama yaşlarının 38.8 yıl ve cinsiyet dağılımlarının hafifçe erkekler lehine (%58) olduğu bulunmuştur. Suudi olmayan 91 (%39) olgu arasında kadınların oranının (%24) çok daha düşük olması, bu kadınların kenelere maruz kalma risklerinin, aynı zamanda çiftlik hayvanlarına da bakan Suudi kadınları kadar fazla olmamasına bağlanmıştır. Bu arada tüm olguların %41'ini, kasap, çoban ve mezbaha işçisi gibi hayvanlarla direkt temas gerektiren mesleklerin oluşturduğu ve serideki Suudi olmayan olgulardan %57'sinin bu mesleklerden olduğu dikkati çekmiştir. Üç yıl boyunca 233 olgudan yalnız ikisi ölmüş ve olgu fatalite hızı %0.43 olarak hesaplanmıştır (46).

## Patogenez

İnsanlardaki AHFV infeksiyonunun patogenezine ilişkin bilinenler çok sınırlıdır. KFDV infeksiyonunun patogenezine yönelik letalite çalışmaları doğada yakalanmış insan dışı primatlarda bundan 40-50 yıl önce yapılmıştır. Bugün için KFDV (ve muhtemelen AHFV) infeksiyonunun patogenezinin araştırılmasında en uygun model olarak gözükken şapkalı maymunların Hindistan dışına çıkarılması yasaktır. AHFV'nin daha ayrıntılı olarak incelenebilmesi için, OHFV infeksiyonu oluşturulan fare modelinde olduğu gibi, virusun en azından bir kemirici modeline adaptasyonu gerekir (50).

Nitekim yakınlarda yapılan bir çalışmada, KFDV ve AHFV suşlarıyla 4-8 haftalık dişi BALB/c farelerinde ayak yastığı yoluyla ya da intraperitoneal enjeksiyonla infeksiyon oluşturulmuştur. *Mus musculus* türünden genetik olarak birbirinin aynı albino farelerin kullanıldığı bu çalışmada, iki virüsün doku tropizmlerinin farklı olduğu; KFDV'nin beyinde, AHFV'nin ise viseral organlarda saptandığı; her iki virüsün de çoğaldıkları organlarda proinflatuar sitokinleri indükleyebildikleri; KFDV infeksiyonunun farelerin tümünü öldürdüğü; AHFV infeksiyonunun ise klinik bulgu oluşturmadığı ve hiçbir



Şekil 3. El-Hurma kanamalı ateşinin ve Kyasanur Ormanı hastalığının endemik olduğu bölgeler (28).

hayvanı öldürmediği; AHFV'nin diğer hayvan modellerinde de gözlenen kanamalı ateş bulgularının birçoğunu indüklemesine karşılık, çok fazla pasajının yapılması yüzünden nörovirülansı artan KFDV'nin kanamalı bir hastalığa yol açma özelliğini yitirdiği gözlenmiştir (51).

KFDV ve AHFV arasında ileri derecede genetik benzerlik olmasına karşın, konak dağılımları ve ekolojileri bakımından büyük farklılıklar söz konusudur. Genetik olarak birbirinin aynı immünokompetan *M. musculus* suşlarıyla (C3H, A/J ve C57BL/6J) yapılan bir çalışmada da AHFV ve KFDV'nin benzersiz patojenezlerinin daha iyi anlaşılması için her bir virus için farklı fare modellerine gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır. KFDV'nin, deri altına inoküle edildiği her üç laboratuvar faresi suşu için de, AHFV'den daha öldürücü olduğu görülmüştür. C57BL/6J fareleriyle sürdürülen çalışmada KFDV enfeksiyonunda viral yükün ve mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. KFDV ile infekte farelerde hızla daha ağır bir hastalık gelişmiş; buna biyokimyasal laboratuvar bulgularındaki anormalliklerle birlikte beyin ve gastrointestinal sistemdeki ağır patoloji de eşlik etmiştir (52).

Bir başka çalışmada, beyinlerine infekte hasta serum ve plazması inokülasyonu yapılan yenidoğan Wistar sıçanlarının, 3-7 günde öldüğü ve histopatolojik olarak nekrozun eşlik etmediği yamalı bir meningoensefalitin geliştiği gösterilmiştir. Infekte sıçanların beyin süspansiyonlarının inoküle edildiği Hint şebeği böbreği (LLC-MK2) hücre kültürlerinde üretilen virus,  $10^{8.2}$  TCID<sub>50</sub>/ml gibi yüksek titrelerle ulaşmıştır. Böylece *Rattus norvegicus* türünden genetik olarak heterojen albino sıçanların, primer izolasyon kadar,

patojenez çalışmalarında da kullanılabileceği gösterilmiştir (53).

Fizyopatolojik süreçler yönünden viral kanamalı ateşler arasında farklar olmakla birlikte, hepsinde ortak olan yönler vardır (3). Endotelin virus tarafından direkt olarak istila edilmesi, kompleman ve sitokin aktivasyonu ve immün kompleks birikmesi sonucunda damar hasarı ortaya çıkar. Gelişen pıhtılaşma bozukluğunun nedenleri, kemik iliği baskılanmasına ve tüketimin artmasına bağlı trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin yapımının azalması ve yaygın damar içi pıhtılaşmasıdır. İmmün yanıtı inhibisyona uğratan ve virusun kontrolsüz bir biçimde replikasyonuna yol açan bir immün yetmezlik de vardır. Sarı ateşte, virusun karaciğerde ortaya çıkan direkt sitopatik etkisi ve renal sendromlu kanamalı ateşte, etkisini böbrekte gösteren konağın inflamatuvar yanıtı gibi mekanizmalarla uç organ hasarı da gelişebilir (1,4).

Viral kanamalı ateşlerde damar geçirgenliğindeki artmaya bağlı olarak damar içinden dokulara plazma sızması olur. Bu da bir yandan hipotansiyona ve düzeltilmediği takdirde gelişen hipovolemik şokun asidoz ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarına; öte yandan, akciğer ödemi, plevral epanşman, yüz ve boyunda ödem gelişmesine ve bunların da katkısıyla solunum yetmezliğine yol açar. Bazen perikardiyal ve retroperitoneal epanşman da gelişir. Viral kanamalı ateşlerdeki böbrek yetmezliği, hipovoleminin sonucu olabilir; renal sendromlu kanamalı ateşte olduğu gibi direkt böbrek hasarından da kaynaklanabilir (1,4,15). El-Hurma kanamalı ateşindeki kanama belirtilerinin de bir kapiler sızması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ölüm nedeni, genel-

likle çoğul organ yetmezliğine ve hipovolemik şoka bağlanır. Bu duruma akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) da eşlik edebilir (7,30,37).

Viral kanamalı ateşlerdeki kanama bulguları, peteşi ve ekimozlar, damar giriş yerlerinin çevresinde kanamalar, dişeti ve burun kanamaları biçiminde nispeten hafif olabileceği gibi; hemoptizi, hematüri, metroraji, hematemez ve melena olarak da ortaya çıkabilir. Görüldüğü takdirde şokun nedeni,

kanamadan çok, kapiler sızmasıdır. Kapiler frajilitesinin arttığı, turnike testiyle ortaya konulabilir. Karaciğerin etkilenmesi, hafif bir hepatit ve sarılıktan, fulminan karaciğer yetmezliğine değin değişebilir (1,4). AHFV infeksiyonunda, karaciğer enzimlerinin yükselmesinden de anlaşıldığı gibi, karaciğer açıkça etkilenmektedir. Bu tropizm, hastalarda görülen hemostaz bozuklukları ve kanama eğilimleriyle de bir ölçüde ilişkili olabilir (30,37,38,44,48,49).

**Tablo 1. Laboratuvarda Doğrulanmış El-Hurma Virusu İnfeksiyonu Olan Hastaların Klinik Özellikleri**

Belirti ve Bulgular	Mekke Salgını (37)		Necran Salgını (38)		El-Hurma Sürveys Sistemi (46)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Ateş	20	(100)	78	(100)	224	(95.6)
Üşüme ve titreme	5	(25)	47	(60.3)	93	(39.9)
Halsizlik	15	(75)	67	(85.9)	137	(58.9)
Döküntü	3	(15)	0	-	30	(12.9)
Baş ağrısı	15	(75)	67	(85.9)	153	(65.7)
Retroorbital ağrı	1	(5)	43	(55.1)	37	(15.9)
Myalji	15	(75)	64	(82.1)	137	(58.9)
Artralji	9	(45)	65	(83.3)	102	(43.8)
Sırt ağrısı	5	(25)	56	(71.8)	82	(35.2)
İştahsızlık	4	(20)	64	(82.1)	145	(62.2)
Bulantı	10	(50)	56	(71.8)	140	(60.1)
Kusma	10	(50)	56	(71.8)	123	(52.8)
Karın ağrısı	2	(10)	38	(48.7)	93	(39.9)
İshal	5	(20)	40	(51.3)	73	(31.3)
Kanamalar bulguları	11	(55)	-	-	-	-
Purpura	-	-	1	(1.3)	12	(5.2)
Peteşi	-	-	-	-	10	(4.3)
Ekimoz	-	-	-	-	10	(4.3)
Burun kanaması	-	-	9	(11.5)	12	(5.2)
Dişeti kanaması	-	-	8	(10.3)	7	(3.0)
Gastrointestinal kanama	4	(20)	-	-	-	-
Hematemez	-	-	5	(6.4)	10	(4.3)
Melena	-	-	2	(2.6)	10	(4.3)
Rektal kanama	-	-	1	(1.3)	10	(4.3)
Menoraji	-	-	1	(1.3)	5	(2.1)
Merkezi sinir sistemi bulguları	7	(35)	18	(23.1)	-	-
Ensefalit	4	(20)	10	(12.8)	-	-
Koma	-	-	4	(5.1)	3	(1.3)
Konvülsiyonlar	-	-	4	(5.1)	4	(1.7)
Dezoryantasyon	-	-	7	(9.3)	12	(5.2)
Halüsinasyon	-	-	3	(3.8)	10	(4.3)
Konfüzyon	-	-	8	(10.7)	7	(3.0)

Viral kanamalı ateşlerde ensefalopati, ağır metabolik bozukluklardan ya da virusun merkezi sinir sistemini istila etmesinden ileri gelebilir. *Flavivirus* cinsindeki sivrisinekle bulaşan Japon ensefaliti virusu ve Batı Nil ateşi virusu gibi ensefalitle ilişkili bazı virusların yanı sıra (15); TBEV sero-kompleksindeki keneye bulaşan viruslar da nörotropizm gösterir (18,21,25,26). TBEV'in Avrupa alt tipine bağlı keneye bulaşan ensefalitte intratekal antikor yapımı tanımlanmıştır (54). Kyasanur Ormanı hastalığında da aseptik bir menenjitte uyumlu bir nörolojik hastalık gelişebilir (19). El-Hurma kanamalı ateşinde ise belli sayıda hastada merkezi sinir sistemi tutulmakla birlikte, beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesine ve beynin görüntülenerek değerlendirilmesine ilişkin yeterli bilgi yoktur (7,37,38,44,46,49).

## Klinik Özellikler

Çevredeki olası risk faktörlerine sürekli olarak maruz kalınmasından dolayı, el-Hurma kanamalı ateşi için kesin bir kuluçka süresi vermek güçtür; ancak İtalya'ya Mısır'dan gelen hastalarda, belirgin kene tutunmasını izleyen kuluçka süresi 2-4 gün kadar kısa olmuştur (48,49). Karşılaştırmak gerekirse, Kyasanur Ormanı hastalığında da bu süre 3-8 gün olarak bildirilmiştir (19,22).

Viral kanamalı ateşlerin hepsi ateş ve myaljiyle birlikte birdenbire başlar. Bunlara kısa sürede gelişen aşırı bir halsizlikle birlikte şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, fotofobi, hiperestezi, göğüs ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve iştahsızlık da eşlik eder. İlk muayenede konjunktivalarda hiperemi, kaslarda ve karında duyarlılık ve takikardiyle birlikte hipotansiyona eğilim gösteren akut olarak hastalanmış bir hasta söz konusudur. Peteşiler, baş ve gövdede ani kızarma ve periorbital ödem sık görülür (3,15).

Aspartat aminotransferaz düzeyleri çoğunlukla bir iki gün içinde yükselir. Vasküler sızmaya bağlı hemokonsantrasyon, *Hantavirus* ve dang virusu infeksiyonunda daha belirgindir. Ağır hastalarda etken virusa göre değişebilen daha ciddi belirtilerle birlikte şok gelişir (15).

Keneye bulaşan *Flavivirus* türlerinin neden olduğu hastalıkların klinik yelpazesi, nörolojik bir tablodan kanamalı bir ateşe değin değişir. KFDV ve AHFV infeksiyonları, uçlarında TBEV ve OHFV infeksiyonlarının olduğu bu klinik yelpazenin ortalarında bir yer tutmaktadır (51). AHFV infeksiyonunun klinik olarak hastaneye yatırılmayı, hatta doktora başvurmayı gerektirmeyecek ölçüde hafif formları da vardır (45).

El-Hurma kanamalı ateşinde hastalık, en azından bazı hastalarda, difazik bir görünüm sergiler ve ateş, iştahsızlık, kırıklık, ishal, bulantı ve kusma gibi özgül olmayan belirtilerle birlikte grip benzeri bir sendrom olarak başlar ve ağır formlarında nörolojik ya da hemorajik belirti ve bulgular gelişir (7,30,37,38,44-46,48,49).

AHFV infeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların hemen hepsinde trombositopeni ve lökopeninin yanı sıra kreatin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz ve karaciğer enzimlerinde yükselmeler gibi laboratuvar bulguları vardır (7,30,37,38,44,48,49).

Viral kanamalı ateşlerde şok gelişmesi, birkaç yerden birden kanama olması ve merkezi sinir sistemi tutulması (ensefalopati, koma, konvülsiyonlar) prognozun kötü olduğunu

gösterir (1,3,4,15). El-Hurma kanamalı ateşinin fatal olarak sonlanması, çoğul organ yetmezliği gelişmesiyle ilişkilidir (7,37). Hastalığa Mısır'da yakalanan İtalyan hastalardan birinde rbdomyoliz bildirilmiştir (49). İyileşen hastalarda bir sekel kaldığı bildirilmemiştir (44,45,48,49).

Suudi Arabistan'da ulusal surveyans sistemindeki en son 233 olgunun başlıca belirtileri, ateş (%96), üşüme ve titreme (%40), halsizlik (%59), döküntü (%13), baş ağrısı (%66), retroorbital ağrı (%16), myalji (%59), artralji (%44), sırt ağrısı (%35), iştahsızlık (%62), bulantı (%60), kusma (%53), karın ağrısı (%40) ve ishal (%31) olmuştur. Fizik muayene bulguları olan olgulardan yaklaşık üçte birinde (rölatif) bradikardi, altıda birinde ise takipne saptanmıştır (46).

Kanamaya ilişkin bulgulardan purpura ve burun kanaması, olguların ancak %5'inde görülürken; peteşi, ekimoz, hematemez, melena, rektal kanama, dişeti kanaması ve menoraji daha da azında görülmüştür. En sık merkezi sinir sistemi bulguları, dezoryantasyon (%5), halüsinasyon (%4) ve konfüzyon (%3) olmuştur (46).

Laboratuvarla doğrulanmış el-Hurma virusu infeksiyonu olan farklı serilerdeki hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de ve hastaneye yatırılmış hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

## Tanı

Suudi Arabistan'da klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik ölçütlerden oluşan bir olgu tanımı kullanılmaktadır (36). Tablo 3'teki olgu tanımının klinik ölçütlerini karşılayan, AHFV'nin endemik olduğu bölgeden gelen ve ortak risk faktörlerine (çift-

**Tablo 2. Laboratuvarla Doğrulanmış El-Hurma Virusu İnfeksiyonu Olan Hastaneye Yatırılmış Hastaların Laboratuvar Özellikleri**

Parametre	Mekke Salgını (37) (n=20)		Necran Salgını (38) (n=78)	
	Sayı	(%)	Sayı*	(%)
AST >40 Ü/lt	20	(100)	54/63	(85.7)
ALT >40 Ü/lt	16	(80)	43/64	(67.2)
AST >200 Ü/lt	13	(65)	20/63	(31.7)
ALT >200 Ü/lt	9	(45)	12/64	(18.8)
Bilirubin >1.7 mg/dl	6	(30)	5/39	(12.8)
Hemoglobin <11 gr/lt	1	(5)	5/62	(8.1)
Trombosit <100 x 10 <sup>3</sup> /µl	15	(75)	30/65	(46.2)
INR >1.2	9	(45)	5/21	(23.8)
PTT >45 saniye	15	(75)	10/19	(52.6)
Lökosit <3.0 x 10 <sup>3</sup> /µl	13	(65)	57/65	(87.7)
Kreatinin >1.5 mg/dl	5	(25)	-	-
LDH >500 Ü/lt	17	(85)	21/46	(45.7)
CK >400 Ü/lt	19	(95)	9/36	(25.0)

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, INR: Protrombin zamanı için "International normalized ratio", PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin fosfokinaz.

\*Parametrenin anormal bulunduğu hasta sayısı / Parametrenin ölçüldüğü hasta sayısı.



**Tablo 3. El-Hurma Kanamalı Ateşinin Suudi Arabistan'daki Olgu Tanımı (36)**

<p><b>Klinik Olgu (İnsan) Tanımı</b></p> <p><i>Kuşkulu Olgu:</i> Klinik ölçütlerden <b>VE</b> maruz kalma ölçütlerinden en az biri olan olgu.</p> <p><i>Olası Olgu:</i> Laboratuvar bulguları arasında trombositopeni, lökopeni, karaciğer enzimlerinin, CPK'nın ya da LDH'nın yükselmesi olan ve kaptür ELISA ile IgM antikorlu saptanan olgu.</p> <p><i>Doğrulanmış Olgu:</i> Olası olgu ölçütleri <b>VE</b> laboratuvar ölçütlerinden en az biri olan olgu.</p> <p><b>Klinik Ölçütler</b></p> <p>Açıklanamayan akut ateşli hastalık (ateş &gt;38°C) ile birlikte aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Yaralanmayla ilgili olmayan kanama belirtisi ve bulguları (deri altında, iç organlarda ya da vücut deliklerinden kanama ve pozitif turnike testi)</li> <li>Karaciğer tutulması (sarıklık, hepatomegali)</li> <li>Nörolojik tutulma (şiddetli baş ağrısı, mental durum değişikliği ve/veya nöbetler)</li> </ol> <p><b>Laboratuvar Ölçütleri</b></p> <p>Aşağıdaki laboratuvar bulgularından en az birinin olması:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>"Real-time" ya da konvansiyonel RT-PCR ile saptanan AHFV RNA</li> <li>Hücre kültürü ya da henüz süttten kesilmemiş fareler kullanarak virus izolasyonu/identifikasyonu</li> <li>ELISA ya da IFA kullanarak çift serum örneğinde dört kat antikor (IgG) artışı</li> <li>Nötralizasyon testi—tercihen çift serumdaki plak redüksiyonu</li> </ol> <p><b>Maruz Kalma Ölçütleri</b></p> <p>Aşağıdakilerden en az birine belirtiler başlamadan önce maruz kalınmış olması:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Yakınlarda hayvan, kan ya da diğer hayvan ürünleriyle temas etme</li> <li>Yakınlarda keneye temas ya da kene tutunması</li> <li>Doğrulanmış bir insan olgusunun kan ya da vücut sıvısıyla temas etme</li> <li>AHFV örnekleri/izolatları üzerinde testlerin yapıldığı bir laboratuvarında çalışma</li> </ol>
---

lik hayvanlarıyla temas etme, mezbahada çalışma gibi) maruz kalmış hastaların ayırıcı tanısında KKKK ve Rift Vadisi ateşinin de düşünülmesi önerilmektedir. Bu hastalıkların, lökosit ve trombosit sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar bulguları da benzerlik gösterir. Etiyolojik laboratuvar doğrulaması olmaksızın klinik tanı konulması olanaksızdır (30,36,46).

AHFV enfeksiyonu, akut dönemde (ilk hafta içinde hastaların ateşi varken), kan, plazma veya serumda ya da virusun izolasyonu ya da viral RNA'nın belirlenmesi yoluyla kanıtlanabilir. Aynı teknikler, viremik hayvanlarda ya da enfekte kenelerde AHFV'nin belirlenmesinde de kullanılabilir (30,37,38). İzolasyon girişimlerinin yüksek güvenilirlikli laboratuvarlarda (BSL-3 ya da 4) ve eğitimli personel tarafından yapılması gerekir. Diğer *Flavivirus* türlerinde olduğu gibi, formalinle fikse edilmiş dokularda ve parafine yatırılmış bloklarda immünohistokimya yöntemleri kullanılarak viral antijenin belirlenmesi de mümkündür (3,21).

Hastalığın daha sonraki evrelerinde ya da seroepidemiolojik çalışmalar için, diğer *Flavivirus* enfeksiyonlarında olduğu gibi, insanların ve hayvanların, kan, plazma ve serum örneklerinde ELISA ya da indirekt immünofloresans yöntemiyle IgM ve IgG antikorları belirlenebilir. Laboratuvar doğrulaması için gerektiğinde birkaç teknik birden de kullanılabilir (7,30,37).

Virus, Afrika yeşil maymun böbreği (Vero), henüz süttten kesilmemiş hamster böbreği (BHK-21), insan epidermoid

kanteri (Hep-2), Madin-Darby köpek böbreği (MDCK) ve LLC-MK2 gibi çeşitli memeli hücre türleri kullanılarak, akut hasta örneklerinden izole edilebilir (55); sitopatik etki 10-14 gün sonra görülebilir (7). Henüz süttten kesilmemiş fareler intraserebral ve intraperitoneal inokülasyondan sonra 5-7 günde paralyze olur ve ölür (7,30).

Moleküler testler çok özgül ve duyarlıdır. Akut insan plazma ve/veya serum örneklerinde (ya da enfekte kenelerde) viral RNA'yı belirlemek üzere konvansiyonel ya da "real-time" revers transkriptaz PCR (rtRT-PCR) kullanılabilir (30,37,38). Ticari bir "real-time" kiti (LightMix® Kit Alkhurma Virus, TIB Molbiol, Berlin, Almanya) de vardır (30,38,46). Dolaşımdaki makrofajlarda bulunan virus RNA'sı da belirlendiği için "buffy-coat" kullanılması rtRT-PCR'in duyarlılığını artırmaktadır (56). AHFV'nin belirlenmesinde rtRT-PCR, hücre kültürlerinde virus izolasyonundan daha duyarlı bulunmuştur (55). Bugün için RT-PCR, AHFV enfeksiyonunun hızlı tanısında en güvenli ve en güvenilir test olarak kabul edilmektedir.

Virus, hastalığın klinik dönemi sırasında kanda bulunur; viremi sona erdikten sonra IgM ve IgG antikorları ortaya çıkar (38). Geliştirilen bazı IgM ve IgG ELISA kitleri Suudi Arabistan'daki laboratuvarlarda akut insan olgularına tanı koymak ya da seroepidemiolojik çalışmalar yapmak için kullanılmaktadır (30,45,47). Ancak aynı coğrafi bölgede dolaşan *Flavivirus* türlerine (dang virusu, Kadam virusu ve Batı Nil ateşi virusu gibi) yönelik antikorlar arasında çapraz reaksiyonlar

olması nedeniyle, tek bir serum örneğine dayanan tanılar kuşkuyla karşılanmalıdır (30,48).

## Tedavi ve Korunma

Diğer arboviral *Flavivirus* türlerine bağlı infeksiyonlarda olduğu gibi el-Hurma kanamalı ateşinin de özgül bir tedavisi yoktur (30). Hastalara destek tedavisi uygulanır. Hastanın sıvı ve elektrolit dengesi sağlanır, oksijenasyonu ve hemodinamik durumu korunur ve araya giren infeksiyöz komplikasyonlar tedavi edilir (37,38,44,48). *Flaviviridae* ailesinin üyelerine karşı antiviral etkinliği olan 6-azaüridin, 2'-C-metilsitidin ve interferon  $\alpha$ -2a'nın hücre kültürlerinde denendiği AHFV, KFDV ve OHFV'nin replikasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu moleküllerin, her üç *Flavivirus* türüne bağlı kanamalı ateşlerin tedavisi için birer aday olup olamayacakları, hayvan modellerinde test edilmelerinden sonra anlaşılacaktır (57).

Tedavisi ya da özgül bir profilaksisi olmadığından, önerilebilecek önlemler, kişisel korunma ve farkındalığın artırılmasından ibarettir. Vektörlerin kontrol altına alınması güçtür ve virusun olası rezervuarlar arasındaki döngüsünü kırmak mümkün değildir. Endemik bir bölgede, keneyle bulaşan diğer patojenlerde olduğu, kene infestasyonu olan yerlerden olabildiğince uzak durulmalı ve buralardaki çiftlik hayvanları ya da evcil hayvanlarla temas sınırlandırılmalıdır. Kişisel olarak, deriye ve giysilere kene kaçırıcı ajanlar uygulanmalı, vücuda bir kene tutunmuşsa hemen uzaklaştırılmalı ve hayvanlardaki kene infestasyonu önlenmelidir. Meskenlere ve hayvanların yaşadığı yerlere pestisid ve insektisidlerin uygulanması, kene popülasyonunun azaltılmasında bir ölçüde etkili olabilir (30,36).

Çiftliklerde ya da mezbalalarda viremik olabilecek hayvanların kanının bulaştığı ürünlere korunmasız olarak temas etmekten kaçınılmalıdır. Suudi Arabistan'da ulusal süveyans sistemindeki AHFV infeksiyonu olguları arasında, ev kadınlarının ve hizmetçilerin, hayvanlarla direkt temas gerektiren mesleklerden hemen sonra gelmesi, virusa, infekte olabilecek hayvanların etlerinden yemek hazırlarken maruz kalmış olabileceklerini düşündürmektedir. Bu nedenle, yeni kesilmiş hayvanların etlerine dokunulacağı zaman, eldiven giyilmesi gibi önlemler alınması önerilmiştir (46).

Son zamanlarda basında çıkan bazı haberlere göre, Umre'den döndükten sonra rahatsızlanarak hastaneye kaldırılan iki yurttaşımızın, Suudi Arabistan'dayken deve sütü ve hatta idrarı içtiklerinin öğrenilmesi karşısında, el-Hurma kanamalı ateşine yakalanmış olabilecekleri ortaya atılmıştır (58). Bu haberler doğrulanmamış olsa da, viral kanamalı ateşlerin, seyahatle ilişkili olgular aracılığıyla, farklı coğrafi bölgelere de taşınabileceğine ilişkin pek çok gözlem vardır. Bu bağlamda, özellikle Suudi Arabistan'a ve Mısır'ın özellikle Sudan sınırına gideceklerin bilgilendirilmesi ve döndükten sonra hastalananların AHFV infeksiyonu yönünden de değerlendirilmesi yerinde olacaktır.

## Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Kaynaklar

1. Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012: 2147-55. [CrossRef]
2. Cleri DJ, Ricketti AJ, Porwancher RB, Ramos-Bonner LS, Vernaleo JR. Viral hemorrhagic fevers: current status of endemic disease and strategies for control. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20(2): 359-93. [CrossRef]
3. Marty AM, Jahrling PB, Geisbert TW. Viral hemorrhagic fevers. *Clin Lab Med*. 2006; 26(2):345-86. [CrossRef]
4. Solomon T, Thomson G. Viral haemorrhagic fevers. In: Cook GO, Zumla AI, eds. *Manson's Tropical Diseases*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2009: 763-85.
5. Memish ZA, Zumla A, Alhakeem RF, et al. Hajj: infectious disease surveillance and control. *Lancet*. 2014; 383(9934): 2073-82. [CrossRef]
6. Qattan I, Akbar N, Afif H, Abu Azmah S, al-Khateeb T, Zaki A, et al. A novel flavivirus: Makkah region 1994-1996. *Saudi Epidemiology Bulletin*. 1996; 3(1): 1-3.
7. Zaki AM. Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human cases in Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91(2): 179-81. [CrossRef]
8. Charrel RN, Zaki AM, Fagbo S, de Lamballerie X. Alkhurma hemorrhagic fever virus is an emerging tick-borne flavivirus [Letter]. *J Infect*. 2006; 52(6): 463-4. [CrossRef]
9. Gubler DJ. The global resurgence of arboviral diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996; 90(5): 449-51. [CrossRef]
10. Wikipedia. Al-Khurma Dispute [Internet]. San Francisco, CA: The Wikimedia Foundation, Inc. [erişim 5 Ağustos 2014]. [https://en.wikipedia.org/wiki/Al-Khurma\\_dispute](https://en.wikipedia.org/wiki/Al-Khurma_dispute).
11. Liebert UG. Controversy on virus designation: Alkhurma sive Alkhurma hemorrhagic fever flavivirus [Editorial]. *Intervirology*. 2012; 55(4): 257-8. [CrossRef]
12. Madani TA, Azhar El, Abuelzein el-TME, et al. Alkhurma, not Alkhurma, is the correct name of the new hemorrhagic fever flavivirus identified in Saudi Arabia [Letter]. *Intervirology*. 2012; 55(4): 259-60. [CrossRef]
13. Alzahrani AG, Al Shaiban HM, Al Mazroa MA, et al. Alkhurma virus, subtype of Kyasanur Forest disease virus, was described for the first time in 1995 in Saudi Arabia – response to Dr. Madani's letter [Letter]. *Intervirology*. 2012; 55(4): 261-2. [CrossRef]
14. Pletnev A, Gould E, Heinz FX, et al. Flaviviridae. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2011: 1003-20.
15. Peters CJ. Infections caused by arthropod- and rodent-borne viruses. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012:1617-33.
16. Charrel RN, Zaki AM, Attoui H, et al. Complete coding sequence of the Alkhurma virus, a tick-borne flavivirus causing severe hemorrhagic fever in humans in Saudi Arabia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 287(2): 455-61. [CrossRef]
17. Madani TA, Azhar El, Abuelzein el-TME, et al. Complete genome sequencing and genetic characterization of Alkhurma hemorrhagic fever virus isolated from Najran, Saudi Arabia. *Intervirology*. 2014; 57(5): 300-10.
18. Dobler G. Zoonotic tick-borne flaviviruses. *Vet Microbiol*. 2010; 140(3-4): 221-8. [CrossRef]
19. Holbrook MR. Kyasanur Forest disease. *Antiviral Res*. 2012; 96(3): 353-62. [CrossRef]
20. Howard CR. *Viral Haemorrhagic Fevers*. Amsterdam: Elsevier, 2005: 47-50.
21. LaSala PR, Holbrook M. Tick-borne flaviviruses. *Clin Lab Med*. 2010; 30(1): 221-35. [CrossRef]

22. Pattnaik P, Kyasanur Forest disease: an epidemiological view in India. *Rev Med Virol*. 2006; 16(3): 151-65. [\[CrossRef\]](#)
23. Wang J, Zhang H, Fu S, *et al*. Isolation of Kyasanur Forest disease virus from febrile patient, Yunnan, China. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(2): 326-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Mehla R, Kumar SRP, Yadav P, *et al*. Recent ancestry of Kyasanur Forest disease virus. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(9): 1431-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Telford SR III, Foppa IM. Tickborne encephalitides. In: Cunha BA, ed. *Tickborne Infectious Diseases. Diagnosis and Management*. New York: Marcel Dekker, 2000: 193-213. [\[CrossRef\]](#)
26. Donoso-Mantke O, Escadafal C, Sanchini A, *et al*. Tick-borne encephalitis viruses. In: Liu D, ed. *Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins*. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group, 2014: 229-41. [\[CrossRef\]](#)
27. Charrel RN, Zaki AM, Fakeeh M, *et al*. Low diversity of Alkhurma hemorrhagic fever virus, Saudi Arabia, 1994-1999. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(5): 683-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Dodd KA, Bird BH, Khristova ML, *et al*. Ancient ancestry of KFDV and AHFV revealed by complete genome analyses of viruses isolated from ticks and mammalian hosts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(10): e1352. [\[CrossRef\]](#)
29. Charrel RN, Gould EA. Alkhurma hemorrhagic fever in travelers returning from Egypt, 2010 [Letter]. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(8): 1573-4. [\[CrossRef\]](#)
30. Memish ZA, Charrel RN, Zaki AM, Fagbo SF. Alkhurma haemorrhagic fever - a viral haemorrhagic disease unique to the Arabian Peninsula. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(Suppl. 1): S53-7. [\[CrossRef\]](#)
31. Madani TA, Abuelzein el-TME, Abu-Araki H, Azhar EI, Al-Bar HMS. Trypsin-dependent hemagglutination of erythrocytes of a variety of mammalian and avian species by Alkhurma hemorrhagic fever virus. *Arch Virol*. 2013; 158(1): 97-101. [\[CrossRef\]](#)
32. Charrel RN, de Lamballerie X. Le virus Alkhurma (famille Flaviviridae, genre Flavivirus): un pathogène émergent responsable de fièvres hémorragiques au Moyen-Orient. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63(3): 296-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Madani TA, Abuelzein el-TME, Azhar EI, Al-Bar HMS. Thermal inactivation of Alkhurma hemorrhagic fever virus. *Arch Virol*. 2014; 159(10): 2687-91. [\[CrossRef\]](#)
34. Charrel RN, Fagbo S, Moureau G, Alqahtani MH, Temmam S, de Lamballerie X. Alkhurma hemorrhagic fever virus in Ornithodoros savignyi ticks. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(1): 153-5. [\[CrossRef\]](#)
35. Mahdi M, Erickson BR, Comer JA, *et al*. Kyasanur Forest Disease virus Alkhurma subtype in ticks, Najran Province, Saudi Arabia [Letter]. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5): 945-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Memish ZA, Fagbo SF, Assiri AM, *et al*. Alkhurma viral hemorrhagic fever virus: proposed guidelines for detection, prevention, and control in Saudi Arabia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(7): e1604. [\[CrossRef\]](#)
37. Madani TA. Alkhurma virus infection, a new viral hemorrhagic fever in Saudi Arabia. *J Infect*. 2005; 51(2): 91-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Madani TA, Azhar EI, Abuelzein el-TME, *et al*. Alkhurma (Alkhurma) virus outbreak in Najran, Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *J Infect*. 2011; 62(1): 67-76. [\[CrossRef\]](#)
39. Madani TA, Kao M, Azhar EI, *et al*. Successful propagation of Alkhurma (misnamed as Alkhurma) virus in C6/36 mosquito cells. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106(3): 180-5. [\[CrossRef\]](#)
40. Kuno G. Comment on: Successful propagation of Alkhurma (misnamed as Alkhurma) virus in C6/36 mosquito cells [Letter]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106(6): 392. [\[CrossRef\]](#)
41. Madani TA, Abuelzein el-TME, Bell-Sakyi L, *et al*. Susceptibility of tick cell lines to infection with Alkhurma haemorrhagic fever virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013; 107(12): 806-11. [\[CrossRef\]](#)
42. Network for Communicable Disease Control in Southern Europe and Mediterranean Countries. Alkhurma Hemorrhagic Fever Virus (March 25th, 2009) [Internet]. Rome: EpiSouth Network [erişim 5 Ağustos 2014]. [http://www.episouth.org/outputs/wp2/EpiSouth\\_Electronic\\_Bulletin\\_-\\_Issue7.pdf](http://www.episouth.org/outputs/wp2/EpiSouth_Electronic_Bulletin_-_Issue7.pdf).
43. Ftika L, Maltezos HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. *J Hosp Infect*. 2013; 83(3):185-92. [\[CrossRef\]](#)
44. Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Cunningham G, Hajeer AH, Almuneef MA. Alkhurma haemorrhagic fever: case report and infection control details. *Br J Biomed Sci*. 2005; 62(1): 37-9.
45. Alzahrani AG, Al Shaiban HM, Al Mazroa MA, *et al*. Alkhurma hemorrhagic fever in humans, Najran, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(12): 1882-8. [\[CrossRef\]](#)
46. Memish ZA, Fagbo SF, Ali AO, AlHakeem R, Elnagi FM, Bamgboye EA. Is the epidemiology of Alkhurma hemorrhagic fever changing?: A three-year overview in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2014; 9(2): e85564. [\[CrossRef\]](#)
47. Memish ZA, Albarrak A, Almazroa MA, *et al*. Seroprevalence of Alkhurma and other hemorrhagic fever viruses, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(12): 2316-8. [\[CrossRef\]](#)
48. Carletti F, Castilletti C, Di Caro A, *et al*. Alkhurma hemorrhagic fever in travelers returning from Egypt, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(12): 1979-82. [\[CrossRef\]](#)
49. Ravanini P, Hasu E, Huhtamo E, *et al*. Rhabdomyolysis and severe muscular weakness in a traveler diagnosed with Alkhurma hemorrhagic fever virus infection. *J Clin Virol*. 2011; 52(3):254-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Smith DR, Holbrook MR, Gowen BB. Animal models of viral hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2014; 112: 59-79. [\[CrossRef\]](#)
51. Sawatsky B, McAuley AJ, Holbrook MR, Bente DA. Comparative pathogenesis of Alkhurma hemorrhagic fever and Kyasanur forest disease viruses in a mouse model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(6): e2934. [\[CrossRef\]](#)
52. Dodd KA, Bird BH, Jones ME, Nichol ST, Spiropoulou CF. Kyasanur Forest disease virus infection in mice is associated with higher morbidity and mortality than infection with the closely related Alkhurma hemorrhagic fever virus. *PLoS One*. 2014; 9(6):e100301. [\[CrossRef\]](#)
53. Madani TA, Kao M, Abuelzein el-TME, *et al*. Propagation and titration of Alkhurma hemorrhagic fever virus in the brains of newborn Wistar rats. *J Virol Methods*. 2014; 199:39-45. [\[CrossRef\]](#)
54. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diagn Virol*. 1997; 8(1): 17-29. [\[CrossRef\]](#)
55. Madani TA, Abuelzein el-TME, Azhar EI, *et al*. Superiority of the buffy coat over serum or plasma for the detection of Alkhurma virus RNA using real time RT-PCR. *Arch Virol*. 2012; 157(5): 819-23. [\[CrossRef\]](#)
56. Madani TA, Abuelzein el-TME, Azhar EI, Al-Bar HMS, Abu-Araki H, Ksiazek TG. Comparison of RT-PCR assay and virus isolation in cell culture for the detection of Alkhurma hemorrhagic fever virus. *J Med Virol*. 2014; 86(7): 1176-80. [\[CrossRef\]](#)
57. Flint M, MvMullan LK, Dodd KA, *et al*. Inhibitors of the tick-borne, hemorrhagic fever-associated flaviviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(6): 3206-16. [\[CrossRef\]](#)
58. Acar Ö. Yok devenin idrarı! [Internet]. İstanbul: Cumhuriyet Gazetesi [erişim 5 Ağustos 2014]. [http://www.cumhuriyet.com.tr/koseyazisi/339030/Yok\\_Devenin\\_idrari\\_.html](http://www.cumhuriyet.com.tr/koseyazisi/339030/Yok_Devenin_idrari_.html).