

# Alkhurma Hemorajik Ateş Virüsü

## Alkhurma Hemorrhagic Fever Virus

Semra ÖZ<sup>1</sup>, Mehtap BOLAT<sup>2</sup>, Mustafa ALTINDIŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyaliz Ünitesi, Sakarya, Türkiye

### ÖZET

Alkhurma hemorajik ateş virüsü (AHFV), 1990'lı yıllarda Suudi Arabistan'da hastaneye başvuran kanamalı bir kasap kanından izole edilmiştir. Virüsün adı Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından ilk tanımlandığı Alkhurma şekliyle kabul edilmiştir. Alkhurma Flaviviridae ailesi üyesidir. AHFV'nin bulaş ve epidemiyolojisindeki bilgiler kısıtlıdır. Eldeki verilere göre virüs doğrudan hayvanlardan temas yoluyla insanlara bulaşır. En yaygın bulaş yolları kesilen hayvanların kanına maruz kalınması veya çiğ sütünün tüketilmesidir. Hastalığın yayılmasına en önemli katkısı yapanın ise hayvan yaşam alanlarında bulunan ve yüksek dozda AHFV içeren kenelerin bolluğu olduğu belirtilmiştir. Tüm dünyada ise epideminin sıklığından sorumlu faktörlerin başlıcaları; göçmen işçiler, yıllık hac ve umre sezonları, sınır komşularla hayvan ticareti ve askeri personelin bu bölgedeki aktiviteleridir. Ateş, baş ağrısı ve yükselmiş karaciğer enzim seviyeleri neredeyse hastaların tamamında görülmektedir. Yaygın vücut ağrıları, eklem ağrısı, iştahsızlık, kusma, lökopeni, trombositopeni, yüksek kreatinin fosfokinaz ve üre değerleri diğer başlıca klinik durumlardır. Tanı daha çok klinik olarak konulmaktadır. Halen hastalığı önlemek ya da tedavi etmek için aşı ya da antiviral ilaç yoktur. Ülkemize hem coğrafik konum itibarıyla yakınlığı hem de özellikle hac ibadeti için Suudi Arabistan'a gidip geri dönen önemli sayıda vatandaşımız aracılığıyla bu virüsün ülkemize taşınması riskine karşı da dikkatli olunmalıdır. Halkımız yeterli düzeyde bilgilendirilmeli ve olası risklere karşı önlem alması sağlanmalıdır. Enfekte sığırların naklinin kontrolü için de sıkı denetim ve kontrollere uyulmalıdır. Bu derlemede, virüsün genel özellikleri, bulaş ve epidemiyolojisi, tanı, tedavi ve korunma yolları hakkında bilgilere yer verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkhurma hemorajik ateş virüsü; Suudi Arabistan; Hac; Kurban; Kene

### SUMMARY

## Alkhurma Hemorrhagic Fever Virus

Semra ÖZ<sup>1</sup>, Mehtap BOLAT<sup>2</sup>, Mustafa ALTINDIŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Dialysis Unit, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

Alkhurma hemorrhagic fever virus (AHFV) was first isolated in Jeddah, Saudi Arabia, in the 1990s from the blood of a butcher. The name of the virus has been accepted by the International Commission on Taxation of Viruses as Alkhurma. AHFV is also a member of

the flavivirus family. Human infections have been linked to contact with small ruminants (sheep, goats) and camels, and consumption of un-pasteurized dairy products from infected animals (camel) has been reported as a mode of transmission so far. The most important factor contributing to the incidence of disease is the abundance of ticks containing a high dose of infectious AHFV that occur in the animal habitat. There are several factors that potentially influence the incidence of a global epidemic, including migrant workers, annual hajj and umrah pilgrimages, livestock trade between neighboring countries, and the presence of military personnel and their activities in this region. Fever, headache, and elevated levels of liver enzymes are almost seen in all patients. Common body pain, joint pain, loss of appetite, vomiting, leukopenia, thrombocytopenia, high creatinine phosphokinase and urea values are other major clinical conditions. Diagnosis is mostly made clinically. Presently, there are no antivirals or vaccines to treat or prevent AHFV. We should be attentive against the risk of moving this virus into our country through our citizens who return to Turkey especially after being in Saudi Arabia for pilgrimage which includes sacrificing small ruminants. Our people should be informed adequately and precautions should be taken against possible risks. Strict supervision and control should also be observed for the control of infected cattle. In this manuscript, information about the general characteristics of the virus, transmission and epidemiology, diagnosis, treatment and ways of protection were reviewed.

**Key Words:** Alkhurma hemorrhagic fever virus; Saudi Arabia; Pilgrimage; Sacrifice; Tick

**A**lkhurma hemorajik ateş virüsü (AHFV), 1990'lı yıllarda Suudi Arabistan'da hastaneye başvuran kanamalı bir kasap kanından izole edilmiştir. İlk olarak sadece Suudi Arabistan'da ortaya çıkması virüsün tehlikesi hakkında bizleri daha çok endişelendirmektedir. Çünkü ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyadaki müslümanlar her yıl hac ve umre ibadetlerini gerçekleştirmek için bu bölgeye gitmekte ve özellikle hac zamanı kurban kesimleri de gerçekleştiğinden bu virüsün yayılım riski her geçen yıl daha da artmaktadır. Bu nedenlerle virüsü tanıma ve korunma yolları hakkında neler yapılabileceği yeterli bir şekilde araştırılmalıdır.

## TARİHÇE

AHFV, ilk defa 1995 yılında Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde akut, ölümcül viral hemorajik ateş geçiren 32 yaşındaki mesleği kasap olan erkek bir hastadan izole edilmiştir. Kasım ve Aralık 1995 tarihlerinde 24-39 yaş arasındaki altı kasap kanından daha izole edilmiş olup olguların ikisi ölümle sonuçlanmıştır<sup>[1]</sup>. 2001-2003 yılları arasında Mekke'de de keşfedilmiştir. Yemen sınırındaki Najran eyaletinde ise 2003 yılından bu yana 58 tane AHFV olgusu bildirilmiştir. Virüsün yıllar içerisinde görülme sıklığı giderek artmaktadır<sup>[2]</sup>. Virüs, nadiren Suudi Arabistan dışında Mısır ve Cibuti'den de bildirilmiştir<sup>[3,4]</sup>.

Yeni virüslerin adlandırılması belirli bir patern izlememektedir. Virüsün yaptığı hastalık, vektörü veya bu virüste olduğu gibi ilk olgunun görüldüğü bölge adı ile isimlendirilebilir. İlk olgular Cidde'de

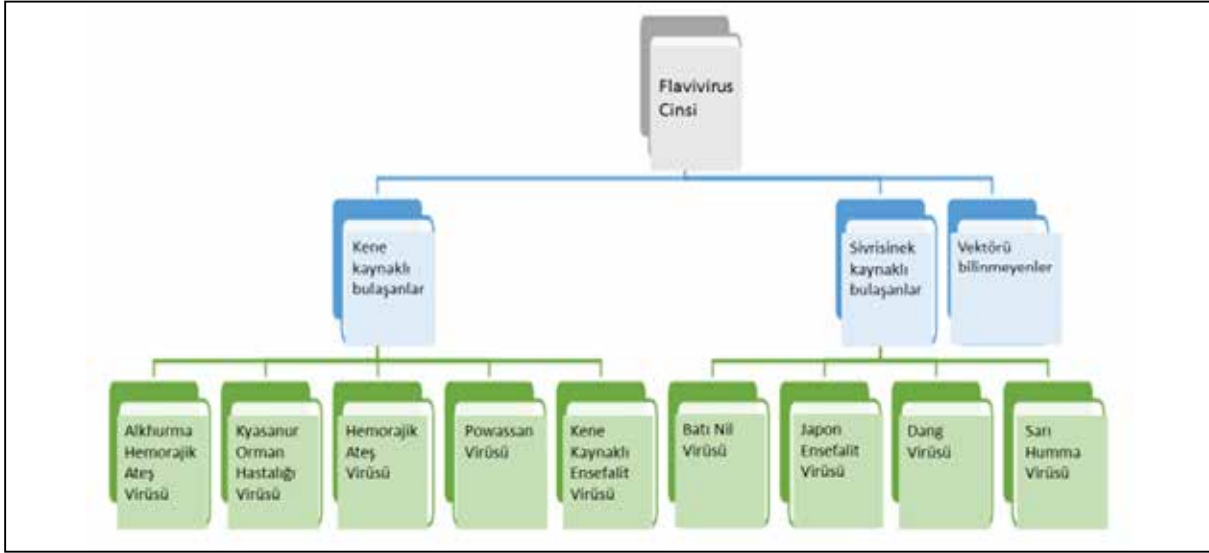
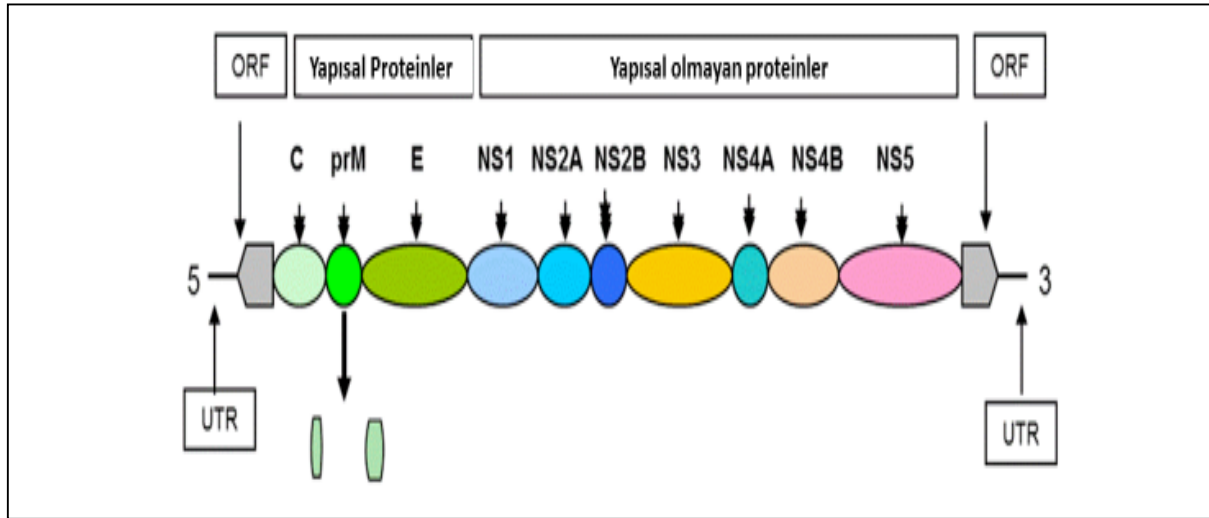
Alkhurma kasabasından bildirilmiştir. Kimi kaynaklara göre ise bölgenin adı Alkhumra'dır<sup>[5]</sup>. Virüsün adı Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından ilk tanımlandığı Alkhurma şekliyle kabul edilmiştir<sup>[6]</sup>.

## VİROLOJİK ÖZELLİKLER

AHFV, sivrisinek veya kene ile bulaşan 70 farklı virüsün oluşturduğu *Flaviviridae* ailesi üyesidir. Şekil 1'de *Flavivirus* cinsi içerisindeki viral hemorajik ateş etkenleri gösterilmiştir<sup>[7]</sup>.

Olgun virion yaklaşık 50 nm çapındadır. RNA genomu iki zarf glikoproteini E (envelope) ve M (membran) içeren çift katmanlı lipid tabaka ile paketlenmiştir<sup>[8]</sup>. E protein analizi ile AHFV'nin kene kaynaklı bir *Flavivirus* olduğu görülmüştür<sup>[9]</sup>. Zarf, genomu hücresel nükleazlardan korur<sup>[10]</sup>. Şekil 2'de *Flavivirus* RNA'sının genom yapısı gösterilmiştir<sup>[8]</sup>.

Virüsün genomu, 10248 nükleotid uzunluğundadır ve 3416 aminoasitten oluşan tek polipeptidini kodlar<sup>[11]</sup>. Genom, üç yapısal (Capsid, C; Prekürsör membran, prM ve zarf E) ve yedi tane yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) proteinleri ve uzun açık okuma çerçevesini (ORF) kodlar ve bu bölge kene kaynaklı flavivirüslerin tümünde aynı uzunlukta-<sup>[12]</sup>. ORF, 5' ve 3' untranslated bölgeler (UTR) ile çevrelenmiştir ve yapıları viral kopyalama ve replikasyonda önemlidir<sup>[13]</sup>. İnfeksiyon sırasında, NS3 (helikaz) ve NS5 (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) proteinleri, NS1 ve NS2A aracılığıyla zarlarla ilişkili polimeraz kompleksleri oluşturur.

Şekil 1. Viral hemorajik ateş etkenleri<sup>[7]</sup>.Şekil 2. Flavivirüs genom RNA yapısı<sup>[8]</sup>.

NS1 proteinleri flavivirüslere karşı koruyucu immün yanıtı indükler. NS3, NS2B ile birlikte yeni sentezlenen virüs polipeptidinin bölünmesi için virüse özgü serin proteaz aktivitesini sağlar. NS4A ve NS4B hücre içi membranlar dahilinde polipeptidlerin uygun yönlendirilmesini ve böylece polimeraz komplekslerinin doğru bölünmesini ve işleyişini sağlar<sup>[12]</sup>. NS5 bölgesi ise viral RNA metilasyonundan sorumludur<sup>[14]</sup>.

Elektron mikroskobu altında *Flaviviridae* çerçevesinde AHFV, sıçan beyin hücrelerinde ortalama

$40.59 \pm 1.29$  nm çapında ve Rhesus maymun (*Macaca mulatta*) böbrek epitelinde (LLCMK2)  $40.97 \pm 1.40$  nm çapa sahiptir<sup>[15]</sup>. AHFV, LLCMK2, MadineDarby köpek böbrek (MDCK), Vero ve insan epidermoid karsinomunda (HEP-2) azalan sırada iyi büyür<sup>[16]</sup>.

AHFV, serolojik ve genetik olarak, Hindistan'ın Karnataka Eyaletinde hemorajik ateşe neden olan Kyasanur Orman Hastalığı Virüsü (KFDV)'nin varyant bir genotipidir. Hem AHFV hem de KFDV, %89 nükleotid dizi homolojisi paylaş

maktadır<sup>[17]</sup>. Bununla birlikte, virüsün hayatta kalmasını ve çoğalmasını belirleyen ekolojik koşullar KFDV için AHFV'ye göre çok daha farklıdır<sup>[18]</sup>.

### BULAŞ ve EPİDEMİYOLOJİ

AHFV'nin bulaş ve epidemiyolojisindeki bilgiler kısıtlıdır. Eldeki verilere göre virüs doğrudan hayvanlardan temas yoluyla insanlara bulaşır. En yaygın bulaş yolları kesilen hayvanların kanına maruz kalınması veya çiğ sütünün tüketilmesidir<sup>[19]</sup>. AHFV'nin doğal konakları develer ve koyunlardır<sup>[3]</sup>.

Flavivirüslerden kene kaynaklı olanlarda bulaşta genellikle kene ısırma öyküsü de vardır. AHFV'nin bulaşında ise kenelerin daha çok vektör olarak rol oynadığı düşünülmektedir<sup>[20]</sup>. *Ornithodoros savignyi* ve sert kene *Hyalomma dromedarii* virüsün taşınmasında vektör görevindedir<sup>[21]</sup>. Suudi Arabistan'ın kurak ekosistemlerinde ve Basra Körfezi'nin diğer kısımlarında *O. savignyi*, deve dinlenme yerlerinde bulunan develer ve dinlenme yerleri ile daha az ölçüde evcil ve vahşi hayvanlarla ilişkilendirilmiştir<sup>[22]</sup>. Hastalığın yayılmasına en önemli katkısı yapanın ise hayvan yaşam alanlarında bulunan ve yüksek dozda AHFV içeren kenelerin bolluğu olduğu belirtilmiştir<sup>[23]</sup>. Suudi Arabistan'daki yıllık olgu sayısının 100'ün altında olduğu düşünülmektedir<sup>[24]</sup>.

Tüm dünyada ise epideminin sıklığından sorumlu faktörlerin başlıcaları; göçmen işçiler, yıllık hac ve umre sezonları, sınır komşularla hayvan ticareti ve askeri personelin bu bölgedeki aktiviteleridir<sup>[25]</sup>. Her yıl dünyanın her yerinden yaklaşık 3 milyon insan hac ibadetini gerçekleştirmek için Mekke şehrine gitmekte ve kurbanlarını burada kesmektedir. Dünya çevresinde bu etkin dağıtılması küresel enfeksiyon için risk oluşturmaktadır. Ayrıca bir salgın olursa bu durum daha da kötüleşebilir, hacılar evlerine döndüğünde bu enfeksiyonu bulaştırabilirler<sup>[23]</sup>. Nüfusunun çoğunluğunu müslümanların oluşturduğu ülkemizde de hac ibadeti yoluyla bu virüsün ülkemize taşınma riski vardır.

Virüsün yayılımı sığır ticareti ve göç üzerinden komşu ülkeler için de yüksek risk taşımaktadır. Güneydoğu Asya, Afrika, Avrupa ve Kuzey Amerika'da göçmen çalışanların büyük bir kısmı salgında taşıyıcı olarak etkin rol oynayabilir<sup>[25]</sup>.

AHFV'nin mevsimsel değişimi tam bilinmemekle birlikte mart-haziran ve eylül-ekim aylarında iki pik yaptığı düşünülmektedir<sup>[19]</sup>. 2011-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada ağustos ve kasım aylarında iki pik noktasına ulaşılmıştır<sup>[26]</sup>. Bir yıl boyunca gözlemlenen 78 kişiyi içeren başka bir çalışmada, olguların %64.1'inde bulaş yaz döneminde görülmüştür<sup>[2]</sup>.

### KLİNİK BULGULAR

Ateş, baş ağrısı ve yükselmiş karaciğer enzim seviyeleri neredeyse hastaların tamamında görülmektedir<sup>[2]</sup>. Yaygın vücut ağrıları, eklem ağrısı, iştahsızlık, kusma, lökopeni, trombositopeni, yüksek kreatinin fosfokinaz ve üre değerleri diğer başlıca klinik durumlardır. Ensefalit ve deri döküntüleri de eslik edebilir<sup>[1]</sup>. Mekke'de 20 olgu ile yapılan başka bir çalışmada, hepatitle birlikte akut ateşli gribe benzer hastalık (%100), hemorajik belirtiler (%55) ve ensefalit (%20) gözlenmiştir<sup>[27]</sup>. Rabdomiyoliz, şiddetli atipik prezentasyon ve kas zayıflığı da olabilecek klinik bulgular arasındadır<sup>[7]</sup>.

AHFV, *Flavivirus* cinsinin en ölümcül virüslerinden biridir. Belgelenen ilk olgularda %25 ile %30 oranları arasında ölüm görülmüştür<sup>[19]</sup>. Ancak daha sonraki olgularda daha sık görülen subklinik enfeksiyonlar tespit edilmiş olup, 2011-2014 yılları arasında gerçekleşen 281 olgunun analizinde, ölüm oranı sadece %1.3 olarak bulunmuştur<sup>[26]</sup>. İlk tanımlamalarda genellikle şiddetli olgular seçilmiş olabileceğinden ölüm oranları yüksek çıkmış olabilir. Daha sonraki olgularda AHFV'nin hafif seyirli hatta asemptomatik olarak meydana gelebileceği de gösterilmiştir. Örneğin 2010 yılında ülke çapında belgelenen 81 olgu içinden yalnızca iki ölüm bildirilmiştir<sup>[28]</sup>. Bu da olgu seçiminin daha belirleyici olması için yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

### TANI

AHFV'nin hızlı ve doğru tanısı klinik tedaviyi ve enfeksiyonun kontrolünü uygun hale getirir ancak zordur. Çünkü olgu tanımı henüz tam olarak standardize edilememiştir ve dolayısıyla erken tanı yöntemleri ve ileri araştırmalar etkili yapılamamıştır<sup>[27]</sup>. Birkaç *Flavivirus*'un aynı anda endemik olduğu bölgelerde klinik olgulara sebep olan *Flavivirus*'un teşhisi güç olmaktadır. *Flavivirus* cinsi üyeleri serolojik olarak birbirleriyle ilişkilidir,

**Tablo 1. Alkhurma hemorajik ateş virüsünün şüpheli, olası ve kesin olgu tanımları<sup>[24]</sup>**

Olgu tanımı	Kriterler
Şüpheli	Klinik ve maruz kalma kriterlerine uygun
Olası	Klinik laboratuvar verileriyle (örn. trombositopeni, lökopeni, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, yükselmiş CPK veya LDH) şüphelenilen bir durum ve ELISA ile tespit edilen IgM
Kesin	Olası olgulara eklenmiş laboratuvar kriterleri
<b>Klinik kriterleri</b>	
Açıklanamayan akut ateşli hastalık (ateş > 38°C) ve eşlik eden en az bir kriter	
Yaralanma ile ilişkili olmayan hemorajik belirtiler (cilt altı kanamalar, iç organlarda veya vücut açıklıklarında kanama)	
Karaciğer tutulumu (sarılık, hepatomegali)	
Nörolojik tutulum (şiddetli baş ağrısı, değişmiş mental durum ve/veya nöbetler)	
<b>Laboratuvar kriterleri</b>	
Aşağıdaki laboratuvar bulgularından biri veya daha fazlası:	
Gerçek zamanlı veya konvansiyonel RT-PCR ile tespit edilen AHFV RNA'sı	
Hücre kültürü veya deney hayvanları kullanarak virüs izolasyonu/identifikasyonu	
Eşleştirilmiş serum örneklerinde ELISA veya IFA kullanılarak antikor (IgG) titresinde 4 kat yükselme	
Nötralizasyon testi	
<b>Maruz kalma kriterleri</b>	
Belirtilerin başlamasından önce aşağıdaki maruz kalmalardan biri veya daha fazlası:	
Hayvan, kan ya da diğer hayvansal ürünlerle olan temas	
Kene tarafından son zamanlarda maruz kalma veya ısırılma	
İnsan olgusunun kanı veya vücut sıvısı ile temas	
AHFV numunelerini/izolatlarını işleyen bir laboratuvarında çalışma	

bu da capraz reaksiyon riskini ortaya çıkarmaktadır<sup>[24]</sup>. Mısır'da yapılan bir çalışmada bir hastanın serolojik tetkiklerinde Batı Nil Virüsü ve Dang Virüsü IgM pozitif bulunmuştur ama cins spesifik bir *Flavivirus* primeri kullanılarak yapılan RT-PCR amplicon ürünü dizilendirilme sonucu GenBank'taki AF331718 ile yüksek homoloji göstermiştir<sup>[29]</sup>.

AHFV'nin doğru tanımlanması uygun olmayan numune etiketlenmesinden, saklanması ve gönderilmesinden de etkilenmektedir. Şu an için tanıda kullanılan onaylı bir test bulunmamaktadır. Ayrıca, viremik evre belirlenmemiştir ve hastalığın farklı evrelerinde alınan örneklerdeki infeksiyonu belirlemek için uygun testlerin yeterliliği bilinmemektedir. Tanı bu nedenlerden dolayı daha çok klinik olarak konulmaktadır. Tablo 1'de AHFV'nin şüpheli, olası ve kesin olgu tanımları yapılmıştır<sup>[24]</sup>.

### TEDAVİ ve KONTROL

Halen AHFV'yi önlemek ya da tedavi etmek için aşı ya da antiviral ilaç yoktur. Olgular semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Çoban-

lar, kasaplar ve kesimhane çalışanları yüksek risk taşıyan bireylerdir. Çiğ ve pastörize edilmemiş süt içenlerin de risk altında olduğu düşünülmektedir<sup>[19]</sup>. Özellikle bu kişiler ve halk için yeterli bilinçlendirme ve korunma materyali sağlanmalıdır. Kene bulaşına dikkat etmeleri ve kenelerin yoğun olduğu alanlardan veya hayvanlardan kaçınılması önerilir. Çiftlik, ev ve mezbahada hayvanlar veya hayvansal ürünlerle uğraşırken uygun kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır<sup>[24]</sup>. Hasta teması ile sağlık çalışanları arasında henüz insandan insana bulaşma rapor edilmemiştir. Bununla birlikte gerekli infeksiyon kontrol tedbirleri sağlık kuruluşlarında alınmalıdır. AHFV gibi zoonotik hastalıkların kontrolü için halk sağlığı uzmanı, klinisyenler, veteriner hekimler ve diğer araştırmacılar arasında işbirliği yapılması önemlidir<sup>[30]</sup>. Tedavide etkin antiviral ilaçlar olmadığından ve ekonomik açıdan değerli hayvanlar ve insanlarda hastalığı önlemek için etkin tarama ve aşı geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>[7]</sup>.

## SONUÇ

Ülkemize hem coğrafik konum itibarıyla yakınlığı hem de özellikle hac ibadeti için Suudi Arabistan'a giden ve sonrasında geri dönen önemli sayıda vatandaşımız aracılığıyla bu virüsün ülkemize taşınması riskine karşı da dikkatli olunmalıdır. Halkımız yeterli düzeyde bilgilendirilmeli ve olası risklere karşı önlem alması sağlanmalıdır. Enfekte sığırların naklinin kontrolü için de sıkı denetim ve kontrollere uyulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. 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;91:179-81.
2. Madani TA, Azhar EI, Abuelzein el-TM, Kao M, Al-Bar HM, Abu-Araki H, et al. Alkhurma (Alkhurma) virus outbreak in Najran, Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *J Infect* 2011;62:67-76.
3. Carletti F, Castilletti C, Di Caro A, Capobianchi MR, Nisii C, Suter F, et al. Alkhurma hemorrhagic fever in travelers returning from Egypt, 2010. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1979-82.
4. Andayi F, Charrel RN, Kieffer A, Richet H, Pastorino B, Leparc Goffart I, et al. A sero-epidemiological study of arboviral fevers in Djibouti, Horn of Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:3299.
5. Alzahrani AG, Al Shaiban HM, Al Mazroa MA, Al-Hayani O, MacNeil A, Rollin PE, et al. Alkhurma virus, subtype of Kyasanur forest disease virus, was described for the first time in 1995 in Saudi Arabia e response to Dr. Madani's letter. *Intervirology* 2012;55:77-8.
6. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2012.
7. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Alkhurma hemorrhagic fever virus. *Microbes and Infection* 2017;19:305-10.
8. Koraka P, Martina BE, Osterhaus AD. Bioinformatics in new generation flavivirus vaccines. *J Biomed Biotechnol* 2010;17.
9. Rauscher S, Flamm C, Mandl CW, Heinz FX, Stadler PF. Secondary structure of the noncoding region of flavivirus genomes: comparative analysis of base pairing probabilities. *RNA* 1997;3:779-91.
10. Murphy F. Togavirus morphology and morphogenesis. In: Schlesinger RW (ed). *The Togaviruses: Biology, Structure, Replication*. New York: Academic Press, 1980:241-316.
11. Charrel RN, Zaki AM, Attoui H, Fakeeh M, Billoir F, Yousef AI, 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;287:455-61.
12. Diamond M, Pierson T, Fremont D. The structural immunology of antibody protection against West Nile virus. *Immunol Rev* 2008;225:212-25.
13. Russell PK, Brandt WE, Dalrymple JM. Chemical and antigenic structure of flaviviruses. In: Schlesinger RW (ed). *The Togaviruses: Biology, Structure, Replication*. New York: Academic Press, 1980.
14. Jacobs SC, Stephenson JR, Wilkinson GW. High-level expression of the tick-borne encephalitis virus NS1 protein by using an adenovirus-based vector: protection elicited in a murine model. *J Virol* 1992;66:2086-209.
15. Madani TA, Abuelzein E, Jalalah SM, Abu-Araki H, Azhar EI, Hassan AM, et al. Electron microscopy of Alkhurma hemorrhagic fever virus. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2017;17:195-9.
16. Madani TA, Abuelzein E-TME, Azhar EI, Al-Bar HMS, Hassan AM, Ksiazek TG. Growth characteristics of Alkhurma hemorrhagic fever virus in mammalian cell lines. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16:722-7.
17. Charrel RN, Zaki AM, Attoui H, Fakeeh M, Billoir F, Yousef AI, 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;287:455-61.
18. Monath TP, Heinz FX. Flaviviruses. In: Fields (ed). *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:961-1034.
19. Charrel RN, Zaki AM, Fakeeh M, Yousef AI, de Chesse R, Attoui H, et al. Low diversity of Alkhurma hemorrhagic fever virus, Saudi Arabia, 1994-1999. *Emerg Infect Dis* 2005;11:683-8.
20. Mansfield KL, Johnson N, Phipps P, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus—a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol* 2009;90:1781-94.
21. Diab FM, Hoogstraal H, Wassef HY, Al Khalifa MS, Al Asgah NA. Hyalomma (Hyalomma) arabica: nymphal and larval identity and spiny mouse hosts in Saudi Arabia (Acarina: Ixodoidea: Ixodidae). *J Parasitol* 1985;71:630-4.
22. Hoogstraal H, Wassef HY, Buttiker W. Ticks (Acarina) of Saudi Arabia family Argasidae, Ixodidae. In: Wittmer W, Buttiker W (eds). Vol 3. *Fauna of Saudi Arabia*. Basel: Ciba Geigy, 1981:25-110.
23. Sidi G, Davidovitch N, Balicer RD, Anis E, Grotto I, Schwartz E. Tick borne relapsing fever in Israel. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1784-6.
24. Memish ZA, Fagbo SF, Assiri AM, Rollin P, Zaki AM, Charrel R, et al. Alkhurma viral hemorrhagic fever virus: proposed guidelines for detection, prevention, and control in Saudi Arabia. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:1604.
25. Fareez MM, Mahmood LS, Al-Sieni A. Alkhurma virus: A zoonotic butcher in the Middle East? Concerns and consideration. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* 2013;8:12-7.
26. Gaw ZR, Assiri AM, Ali AO, Farhat GN. A newly emergent viral hemorrhagic fever in Saudi Arabia: descriptive epidemiology of alkhurma hemorrhagic fever 2016.
27. Madani TA. Alkhurma virus infection, a new viral hemorrhagic fever in Saudi Arabia. *J Infect* 2005;51:91-7.
28. Alzahrani AG, Al Shaiban HM, Al Mazroa MA, Al-Hayani O, MacNeil A, et al. Alkhurma hemorrhagic fever in humans, Najran, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1882-8.

29. Carletti F, Castilletti C, Di Caro A, Capobianchi MR, Nisii C, et al. Alkhurma hemorrhagic fever in travelers returning from Egypt, 2010. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1979-82.
30. Lani R, Moghaddam E, Haghani A, Chang LY, AbuBakar S, Zandi K. Tick-borne viruses: a review from the perspective of therapeutic approaches. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5:457-65.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Uzm. Dr. Semra ÖZ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Sakarya-Türkiye

E-posta: drsemragurel@hotmail.com