

OMSK HEMORAJİK ATEŞİ

İLKAY BOZKURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Özet

Omsk Hemorajik Ateş virüsü (OHAV) özellikle Rusya'nın Batı Sibirya Bölgesi'nde görülen bir viral kanamalı ateş etkenidir. *Dermacentor reticulatus* türü keneler başlıca vektördür. İnsanlar enfekte kenelerin tutunması ile veya enfekte hasta veya ölü hayvanların kan, idrar, feçeslerine temasla enfekte olurlar. Hastalık ateş, baş ağrısı, şiddetli kas ağrısı gibi sık görülen nonspesifik yakınmalar ve hemorajik semptomlarla seyreder. OHAV genel olarak ılımlı seyretse de hastalarda pnömoni, nefropati, ensefalit ve kanama gibi komplikasyonlar görülebilir. Etkin bir antiviral tedavi veya aşı yoktur. Tedavi semptomatiktir.

Epidemiyoloji

Omsk Hemorajik Ateşi virüsü (OHAV), Omsk Hemorajik Ateşi (OHA) etkenidir (1). OHAV tespit edilmeden önce 1941 yılında Rusya'nın Omsk şehrinde ateş ve kanama ile seyreden sporadik olgulara sıkça rastlanmıştır (2). Özellikle 1946 yılının Mayıs ayında benzer semptomları görülen olgularda pik yaşanmış ve hastalar genellikle tularemi, tifüs, pulmoner tüberküloz veya tifoid ateş olarak değerlendirilmiştir (3,4). İlk defa 1947 yılında Rusya'daki Omsk bölgesinde hastalık etkeni virüs insan kanından izole edilerek tanımlanmıştır. Ardından kenelerden virüs izole edilmiştir (2). Hastalık sıklıkla batı Sibirya'da yer alan Omsk, Novosibirsk, Kurgan ve Tyumen'de görülür (1). 1946 ile 1958 yılları arasında 1000'den fazla kişinin etkilendiği büyük bir OHAV salgını yaşanmıştır. Takip eden yıllarda insidans azalmış ve 90'lı yıllarda yeniden ortaya çıkmıştır. OHAV 1990'da 29, 1991'de 38 kişide konfirme edilmiştir(1,3). Hastalığın coğrafik dağılım göstermesi, mevsimsel patern izlemesi ve bulaşıcı olmaması en önemli ayırt edici özellikleridir (3)

Viroloji ve Patogenez

OHAV tıpkı Dengue, Batı Nil Ensefaliti, Japon Ensefaliti, St. Louis Ensefaliti virüsleri gibi Filaviridae ailesine mensuptur. Filogenetik olarak kene-kaynaklı ensefalit virüsüne yakın

olup morfolojik ve yapısal özellikleri itibariyle benzerlikler gösterir (3,4). Viral partikül sferik veya poligonaldır. Yaklaşık 40nm çapındadır. Virüsün merkezinde 25nm çapında pozitif, tek sarmallı RNA yapısındaki nükleotid yer alır. OHAV pantropik bir virüstür ancak hematopoetik sistem ve vasküler dokulara afinitesi vardır. Virüs enfekte ettiği hücrenin perinükleer sitoplazmasında viral antijenler bulundurulur ve sitopatik etki gösterir (3). Kupfer hücrelerinde ve karaciğerde hemosiderin birikintileri oluşur. Santral sinir sistemindeki kanama odakları, glial elementlerdeki birikintiler ve perivasküler inflamasyon beyin parankimindeki değişikliklerdir. Sık görülen semptomlardan virüsün vasküler ve sinir sisteminde yaptığı değişiklikler sorumludur (1,3).

Bulaş

Kemiriciler OHAV'ın primer konaklarıdır. Virüs enfekte kenelerin tutunmaları ile kemiricilere bulaşır (3). *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus* ve *Ixodes persulcatus* en sık vektör kenelerdir. Tipik olarak nisan-aralık aylarında vakalarda artış görülür. Baharda vaka yoğunluğu *D. reticulatus* aktivitesi ile ilişkili iken, ağustos-eylül aylarındaki hastalık piki *D. marginatus* beslenme aktivitesi ile korelasyon gösterir (1,2). İnsanlar enfekte keneler veya enfekte, hasta veya ölü hayvanların (sıklıkla kemiriciler) kan, idrar, feçeslerine temasla enfekte olurlar. Enfekte besinlerin tüketilmesi veya solunum yoluyla virüsün alınması da insanlar için nadir bulaş yollarıdır (2,3). *Clethrionomys erythrogeus* cinsi sıçanlarda deneysel enfeksiyonu takiben fatal seyir görülmüştür. Benzer şekilde kuşlarda virüsün kontamine gıdalarla alınması sonrası veya subkutan enjeksiyonla virüsün inokülasyonunu takiben enfeksiyon geliştiği ve bir kısmının mortal seyrettiği gözlenmiştir. Kuşlar 60 güne kadar feçesleri ile virüsü atmaya devam eder ve virüsün uzak mesafelere yayılmasında rol oynar (4). Son yıllarda insanlara bulaş genellikle enfekte misk fareleri (*Ondatra zibethicus*) ile temas sonrası gelişmektedir (1). Misk farelerinde prevalans %14'tür, dolayısıyla potansiyel bir konaktır (2). Diğer artropod kaynaklı viral hastalıkların tersine virüs konağı için oldukça patojendir. Özellikle Sibirya'da av mevsimi sırasında Ekim- Kasım aylarında vakalar görülür (1-3).

Mesleki olarak hayvancılıkla uğraşanlar, çiftçiler, avcılar ve ormancılar risk altındadır. Kene ve kemiricilerle direkt teması olmayanlarda da risk olabilir, ki virüs sudan ve suda yaşayan hayvanlardan da izole edilmiştir. Virüs enfekte keçi veya koyunların sütü ile de insanlara

bulaşabilir (4). Laboratuvar kontaminasyonu ile bulaş bildirilmiştir (1). Henüz insandan insana bulaş tespit edilememiştir ve nozokomiyal bulaş rapor edilmemiştir (4).

Klinik

İnkübasyon süresi 3 ile 8 gün arasındadır. Hastaların %80'i asemptomatiktir veya ılımlı semptomlarla hastalığı geçirir (1). Ani başlayan ateş, baş ağrısı, şiddetli kas ağrısı ve kusma başta olmak üzere gastrointestinal yakınmalar görülür. Hastalığın başlangıcında daha nadir olarak yüzde ve boyunda hiperemi, skleral injeksiyon, mukozalarda kuruluk görülebilir (3). Ateş 39-40°C'yi bulur ve tüm hastalarda görülür. Üşüme titreme eşlik edebilir (5). Başlangıç semptomlarından 3-4 gün sonra kanama bulguları görülür(1). Hemorajik semptomlar sıklıkla vasküler kapiller hasara sekonder gelişir. Kanama en sık burun kanaması, diş eti kanaması, metroraji ve hematemez şeklindedir. Kanama sıklıkla ağır değildir ve prognozu etkilemez (1,5). Hipotansiyon ve bradikardi olabilir. Bronkopnömoni ve atipik pnömoni görülebilir (4). Sık rastlanan laboratuvar bulguları ise trombositopeni ve lökopenidir. Hastalığın başlangıcında hemoglobin artabilir. Nötrofili (sola kayma), monositoz görülebilir. Sedimentasyon başlangıçta normalken sonra düşer. Biyokimyasal olarak protein seviyesinde ılımlı azalma, hafif üremi tablosu ile kompleman seviyesinde azalma görülebilir. Albüminüri, silendirüri ve intermittan hematüri hastalığın 5-8. günlerinde başlayarak 15-25. günlere kadar ılımlı olarak devam eder (2,3). Semptomlardan ortalama 1-2 hafta sonra hastaların %30-50'si herhangi bir komplikasyon görülmeden iyileşirken, 3. haftanın başında hastalık bifazik seyredip ikinci dalga semptomlar görülebilir. Bu dönemde semptomlar ilkinden daha ağırdır. En sık ateş ve ensefalit bulguları görülür. İyileşme yavaştır ve uzun süren asteninin ardından hastalar genellikle sekel bırakmadan iyileşir (5). OHAV sekonder bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırır bu nedenle pürülan enfeksiyon açısından hastalar izlenmelidir. Vaka ölüm oranı %0.5-3'tür (2). Nadir görülen komplikasyonları işitme kaybı, saç dökülmesi, davranışsal ve psikolojik sorunlardır (6).

Tanı

Sıklıkla epidemiyolojik veriler ve klinik bulgular tanısal anlamda önemli anahtar noktalardır. OHAV hücre kültüründe veya PCR gibi moleküler yöntemlerle izole edilebilir (7). ELISA ile virüse karşı oluşan antikor tayini yapılabilir. Hemagglütinasyon-inhibisyon testi, kompleman fiksasyon yöntemi veya nötralizasyon testleri ile serokonversiyon tespit edilebilir (8). Ayırıcı

tanıda; tüberküloz, tifoid ateş, tularemi, leptospiroz, bruselloz ve riketsiyoz gibi hastalıklar düşünülmelidir (3,4).

Tedavi

Spesifik bir tedavisi yoktur. Hasta bazlı yaklaşımla uygun hidrasyon ve kanamaya engel olmak için verilecek destek tedavisi son derece önemlidir (1,4). Tedavideki temel amaçlardan biri kanama kontrolü, diğeri ise komplikasyonları minimize etmektir. Hasta hastaneye yatırılır. Vital bulgularını takip etmek gerekirse monitorize edilir. Uygun mayi ve elektrolit replasmanı yapılır. Beslenmesi desteklenir. Pnömoni ve bakteriyel enfeksiyon gibi bir komplikasyon geliştirse odağa yönelik tedavi başlanır. Ateşi düşürmek için aspirin ve non-steroid antiinflamatuar kullanımından kaçınılmalıdır (3).

Hücre kültürleri ve deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda çeşitli ilaçlar denenmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda ribavirin ile rifastin ve larifan gibi interferon salınımını tetikleyen ilaçların virüsü baskıladığı gösterilmiştir (9). Interferon 2 α hücre kültüründe virüsü tamamen baskılarken larifan en yüksek antiviral etkinliği göstermiş ve farelerde mortaliteyi önemli ölçüde önlemiştir (3).

Önleme

İnsanlar için etkin bir aşısı yoktur ancak Kene-kaynaklı ensefalit için kullanılan aşı özellikle yüksek risk gruplarında kullanılabilir (3,9). Kene kaynaklı temasın önlenmesi ve kemiricilere karşı alınacak tedbirlerle risk azaltılabilir. Özellikle endemik bölgeye seyahat durumunda veya mesleki gerekçelerle maruziyet riski durumunda koruyucu kıyafetler ve repellent kullanımı önerilmektedir (3).

Referanslar

1. Karan LS, Ciccozzi M, Yakimenko VV, Lo Presti A, Cella E, Zehender G, Rezza G,Platonov AE. The deduced evolution history of Omsk hemorrhagic fever virus. J Med Virol. 2014 Jul;86(7):1181-7. doi: 10.1002/jmv.23856.
2. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, Gould EA, Gritsun TS, Heinz FX, Labuda M, Lashkevich VA, Loktev V, Lundkvist A, Lvov DV, Mandl CW, Niedrig M,

Papa A, Petrov VS, Plyusnin A, Randolph S, Süß J, Zlobin VI, de Lamballerie X. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *ClinMicrobiol Infect*. 2004 Dec;10(12):1040-55.

3. Růžek D, Yakimenko VV, Karan LS, Tkachev SE. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2104-13. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61120-8.

4. Dobler G. Zoonotic tick-borne flaviviruses. *Vet Microbiol*. 2010 Jan 27;140(3-4):221-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.08.024.

5. Belov GF, Tofaniuk EV, Kurzhuikov GP, Kuznetsova VG. The clinico-epidemiological characteristics of Omsk hemorrhagic fever in 1988-1992. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1995 Jul-Aug;(4):88-91.

6. Jelínková-Skalová E, Tesarová J, Buresová D, Kouba K, Hronovský V. Laboratory infection with virus of Omsk haemorrhagic fever with neurological and psychiatric symptomatology. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 1974;23(4-5):290-3.

7. Moureau G, Temmam S, Gonzalez JP, Charrel RN, Grard G, de Lamballerie X. A real-time RT-PCR method for the universal detection and identification of flaviviruses. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007 Winter;7(4):467-77.

8. De Madrid AT, Porterfield JS. The flaviviruses (group B arboviruses): a cross-neutralization study. *J Gen Virol*. 1974 Apr;23(1):91-6.

9. Loginova SA, Efanova TN, Koval'chuk AV, Faldina VN, Androshchuk IA, Pistsov MN, Borisevich SV, Kopylova NK, Pashchenko Iul, Khamitov PA, Maksimov VA, Vasil'ev NT. Effectiveness of virazol, realdiron and interferon inductors in experimental Omsk hemorrhagic fever. *Vopr Virusol*. 2002 Nov-Dec;47(6):27-30.

RİFT VADİSİ ATEŞİ

İLKAY BOZKURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Özet

Rift Vadisi Ateş virüsü birincil olarak çiftlik hayvanlarında hastalığa yol açan insanları da etkileyerek viral kanamalı ateşe yol açan bir etkidir. Hastalık hem insanlarda hem de hayvanlarda ölümcül seyredebilir. Sıklıkla sahra altı Afrika ülkelerinde görülür. Sivrisineklerin ısırması veya enfekte hayvanın kan ve vücut sıvılarına temas ile bulaşır. Hastaların en sık semptomları ateş, baş ağrısı, kanama, halsizlik, kas-eklem ağrısı, sırt ağrısı ve kusmadır. Genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte nörolojik, oküler ve hemorajik komplikasyonlara yol açabilir. İnsanlarda henüz etkin bir tedavisi ve rutin kullanım için onay almış bir aşısı yoktur. Temel tedavi destek tedavisidir.

Epidemiyoloji

Rift Vadisi Ateş Virüsü (RVAV) hem insanlarda hem de hayvanlarda Rift Vadisi Ateşi (RVA)'ne neden olur (1). Özellikle koyun, keçi, sığır gibi çiftlik hayvanlarında hastalık oluşturabilir. Enfekte koyunlarda mortalite %90'ı bulmaktadır (2).

RVAV 1931 yılından beri doğu, batı ve güney Afrika ile Arap yarımadasında salgınlara neden olmuştur. İlk defa bir epidemi sırasında Kenya'da Rift vadisinde koyunlardan izole edilmiştir (1, 3). Özellikle Sahra altı ülkelerde görülen RVAV, 1977 yılında enfekte çiftlik hayvanları aracılığı ile yayıldığı bildirilen önemli bir salgına neden olmuştur. 1997-1998 yıllarında Kenya, Somali ve Tanzanya'da El-Nino kasırgası ve takip eden su baskınlarının ardından büyük bir salgın görülmüştür. Yaklaşık olarak 89 000 insan salgından etkilenmiş ve 473 kişi hayatını kaybetmiştir (3). Eylül 2000'de ilk defa Afrika dışında ülkelerde; Suudi Arabistan ve Yemen'de salgına yol açmıştır (4,5). Takip eden yıllarda özellikle Afrika'da salgınlar görülmüştür (6). 2006'da Kenya, Somali ve Tanzanya'daki salgından 1062 kişi etkilenmiş ve 394 kişi hayatını kaybetmiştir. Son olarak 2016'da Nijer'deki RVA salgınında etkilenen 105 kişiden 28'i yaşamını yitirmiştir. Salgınlar sıklıkla kırsal kesimlerde görülürken kentsel bölgelerden salgın bildirilmemiştir (2).

Viroloji

RVAV, tıpkı Kırım Kongo Kanamalı Ateş ve Hantavirüs gibi Bunyaviridae ailesine mensuptur. Filebovirüs genusunda yer alır (7). Sfereik görünümde 80-120nm çapındadır. Üç segmentli genom içeren negatif sarmallı RNA virüsüdür. Segmentlerden L ve M negatif, S segmenti ambisenstir. L segmenti viral RNA polimerazı kodlarken, M segmenti Gn ve Gc glikoproteinleri ile yapısal olmayan Nsm1 proteinini kodlar. S segmenti ise nükleoproteini eksprese eder. İki tabakalı lipid zarf çift viral glikoprotein çıkıntılarla sarılmıştır (8).

Bulaş

İnsanlar sıklıkla enfekte hayvanların kan ve dokularına direkt veya indirekt temasla enfekte olurlar (8). Koyun, keçi, sığır gibi çiftlik hayvanlarında hastalık oluşturabilir. RVA ile enfekte hayvanlar özellikle sığır ve koyunlar oldukça viremiktir (9). Virüs enfekte hayvanın kesimi, etlerinin doğranması esnasında veya doğum asiste edilirken bulaşabileceğinden kasaplar, veterinerler, çobanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadır (1,10). Özellikle bütünlüğü bozulmuş derinin enfekte dokularla teması, virüs ile kontamine bıçakla yaralanma veya hayvanın kesimi esnasında ortaya çıkan viral partikül içeren aerosollerin inhalasyonu ile de bulaşabilir. İnsanlara pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile de bulaşabileceğine dair bulgular vardır (9). Bulaş ayrıca *Culex* veya *Aedes* cinsi sivrisineklerin ısırması ile de olabilir. Sivrisineklerde transovaryan bulaş vardır ve sivrisinek yumurtaları toprakta yıllarca canlı kalabilir. Uygun şartlarda; sıklıkla yoğun yağışlı mevsimleri takiben, sel ve su baskınları sonrası sivrisinek popülasyonu artar ve sivrisineklerle ilişkili salgınlar görülebilir. İnsandan insana veya nozokomiyal bulaş henüz bildirilmemiştir (9,10).

Klinik

RVA klinik seyri itibariyle iki gruba ayrılabilir. Hafif ve ağır seyirli RVA (1).

1. Hafif seyirli RVA: Hastaların çoğu hafif seyirlidir. İnkübasyon süresi 2-6 gündür. Grip benzeri semptomlar; ateş, yaygın kas-eklem ağrısı, baş ağrısı olur. Bazı hastalarda başlangıç semptomu olarak ense sertliği, ışığa karşı hassasiyet, baş dönmesi, iştahsızlık ve kusma görülebilir ve menenjitte karışabilir (9). Genellikle kendini sınırlar ve 4-7 günde klinik bulgular düzelir. Ateş bifazik seyredebilir, 3-4 günlük semptomatik dönemi takiben 1-3 gün ateşsiz

dönem ardından ateşin tekrar yükseldiği ikinci evre görülür (11). Ateşin düşmesini takiben baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, karında rahatsızlık hissi birkaç hafta devam edebilir. İyileşeme aylar alabilir (11,12).

2. Ağır seyirli RVA: Hastaların $\lt; 5\%$inde ağır bir klinik tablo ortaya çıkar. Gelişen komplikasyonlar hastalarda, retinopati, meningoensefalit ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olur (8). Oküler komplikasyon %0.5-2 oranda görülmektedir. İlk semptomlardan yaklaşık 1-3 hafta (bazen birkaç ay) sonra hastalarda görme bozukluğu, bulanık görme ve santral görme kaybı olur. Bir veya her iki göz birden etkilenebilir. Makülopati ve retinopati gelişebilir. Sıklıkla semptomlar 10-12 hafta sonra düzelmekle birlikte makülada tutulum olan hastaların yarısında kalıcı görme kaybı gelişebilmektedir (1,6,8). Meningoensefalit tablosunda ise baş ağrısı, hafıza kaybı, halüsinasyonlar, konfüzyon, oryantasyon kaybı, konvülsiyon, vertigo, letarji ve koma görülebilmektedir. Nörolojik tutulumu rağmen mortalite düşüktür (11). Hemorajik ateş geliştiğinde ise mortalite %50 civarındadır. Başlangıç semptomlarından 2-4 gün sonra kanama bulguları ortaya çıkar. Diş eti kanaması, burun kanaması, hematemez, metroraji ve hematokezya şeklinde kanama görülebilir (10). Hipotansiyon, diyare, sarılık, hepato-splenomegali eşlik edebilir. Mortal seyir halinde semptomlar başladıktan 3-6 gün sonra ölüm görülürken nadiren 12-17 gün sonra görülür. Hemorajik komplikasyonlardan daha nadir de olsa koroner tromboz gibi trombotik komplikasyonlar da görülebilmektedir (11).

Tanı

RVA'nın spesfik semptomu olmadığı için klinik olarak tanı koymak mümkün değildir. Hastalığın sıkça görüldüğü coğrafyada başta diğer hemorajik ateş virüsleri olmak üzere sıtma, tifoid ateş, sarı humma gibi başka hastalıklardan ayırt edilmesi oldukça güçtür (1,13). Özellikle hemorajik formda laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde ve laktat dehidrogenazda artış ile platelet ve hemoglobin düzeylerinde düşme görülebilir. Kesin tanısı referans laboratuvarlarca konur. Vero ve BHK21 hücre kültürleri kullanılarak virüs izole edilebilir. İmmünofloresan, nötralizasyon testi, reverz transkriptaz PCR kullanılarak veya genom sekanslama ile virüs belirlenebilir. Virüs izolasyonu altın standart olsa da hem zordur hem de duyarlılığı oldukça düşüktür (10, 13,14). ELISA ile hızlı, duyarlı ve spesifik olarak IgM ve IgG antikor tayini yapılabilir (10). Ateşli dönemde virüs kandan izole edilebilirken

nötralizan antikorların çıkması 4 günü bulacağından erken dönemde serolojik testlerin negatif çıkabileceği hatırdta tutulmalıdır (8).

Tedavi

Genellikle hastalık ılımlı seyreder ve kendini sınırlar. Bu durumda sıklıkla tedaviye gereksinim olmaz (6). Ancak ağır seyirli olgularda da verilebilecek spesifik bir tedavi yoktur. Destek tedavisi tedavinin temelini oluşturur. İnsanlar için deneysel etkinliği gösterilmiş aşı olmakla birlikte henüz FDA tarafından onaylanmamıştır (13).

Önleme

Özelikle salgın döneminde hayvansal gıda tüketiminde dikkatli olmak ve hayvan vücut sıvıları ve çıkartıları ile temastan kaçınmak gerekir. El hijyeni tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi ilk kuraldır. Risk durumuna göre koruyucu ekipman kullanılmalı, solunum yolu ile bulaş riski varsa maske takılmalıdır. Hayvanlar aşılanarak salgınların önüne geçilebilir. Tek doz canlı aşı ile uzun süre bağışıklık sağlanabilir. Hayvanlarda kullanılan inaktif aşı çoklu doz gereksiniminden dolayı özellikle salgın döneminde avantajlı değildir.

Referanslar

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rift Valley fever Outbreak Kenya, November 2006-January 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Feb 2;56(4):73-6.
2. de St Maurice A, Nyakarahuka L, Purpura L, Ervin E, Tumusiime A, Balinandi S, Kayondo J, Mulei S, Namutebi AM, Tusiime P, Wiersma S, Nichol S, Rollin P, Klena J, Knust B, Shoemaker T. Notes from the Field: Rift Valley Fever Response - Kabale District, Uganda, March 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Nov4;65(43):1200-1201.
3. Métras R, Collins LM, White RG, Alonso S, Chevalier V, Thurairam-McKeever C, Pfeiffer DU. Rift Valley fever epidemiology, surveillance, and control: what have models contributed? Vector Borne Zoonotic Dis. 2011;11(6):761-71.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rift Valley Fever--East Africa, 1997-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Apr 10;47(13):261-4.

5. Anyamba A, Chretien JP, Formenty PBH, Small J, Tucker CJ, Malone JL et al. Rift Valley fever potential, Arabian peninsula. *Emerg Inf Dis*. 2006; 12(3): 518-20.
6. WHO. Outbreaks of Rift Valley fever in Kenya, Somalia and United Republic of Tanzania, December 2006–April 2007. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 May 18;82(20):169-78.
7. Aradaib IE, Erickson BR, Elageb RM, Khristova ML, Carroll SA, Elkhidir IM, Karsany ME, Karrar AE, Elbashir MI, Nichol ST. Rift Valley fever, Sudan, 2007 and 2010. *Emerg Infect Dis*. 2013 Feb;19(2):246-53. doi: 10.3201/eid1902.120834.
8. Boshra H, Lorenzo G, Busquets N, Brun A. Rift Valley Fever: Recent Insights into Pathogenesis and Prevention. *J Virol*. 2011 Jul; 85(13): 6098–6105. doi: 10.1128/JVI.02641-10.
9. Balkhy HH, Memish ZA. Rift Valley fever: an uninvited zoonosis in the Arabian peninsula. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Feb;21(2):153-7.
10. Chevalier V, Pépin M, Plée L, Lancelot R. Rift Valley fever--a threat for Europe? *Euro Surveill*. 2010 Mar 11;15(10):19506.
11. Ikegami T, Makino S. The pathogenesis of Rift Valley fever. *Viruses*. 2011 May;3(5):493-519.
12. Hassan OA, Ahlm C, Sang R, Evander M. The 2007 Rift Valley fever outbreak in Sudan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Sep;5(9):e1229.
13. Bird BH, McElroy AK. Rift Valley fever virus: Unanswered questions. *Antiviral Res*. 2016 Aug;132:274-80.
14. Linthicum KJ, Britch SC, Anyamba A. Rift Valley Fever: An Emerging Mosquito-Borne Disease. *Annu Rev Entomol*. 2016;61:395-415.