

Report of the first case of Crimean Congo hemorrhagic fever in Qazvin Province (2016)AR. Nikoonejad¹, B. Bijani²¹Department of Infectious Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran²Medical Microbiology Research Centre, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Behzad Bijani, Buali-Sina Hospital, Qazvin, Iran

Tel: +98-28-33332930, Email: Dr.Bijani@gmail.com

Received: 20 Jun 2016; Accepted: 20 Aug 2016

***Abstract**

Crimean Congo hemorrhagic fever is a potentially fatal disease that is reported from Asia, Africa and Europe. In May, 2016 a 42 year-old female is admitted to Buali-Sina hospital with epistaxis and within a few hours got loss of consciousness and shock. The patient was put on supportive care and oral Ribavirin. From the sixth admission day, the general condition of the patient improved and on the eleventh day she was discharged without an important sequela. Consequently, it is necessary to consider this disease in the differential diagnosis of all patients presented with fever and acute bleeding diathesis.

Keywords: Crimean Congo Hemorrhagic Fever, Epistaxis, Ribavirin**Citation:** Nikoonejad AR, Bijani B. Report of the first case of Crimean Congo hemorrhagic fever in Qazvin Province (2016). J Qazvin Univ Med Sci. 2016; 20 (5): 67-73.

گزارش اولین مورد انسانی بیماری تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو در استان قزوین

دکتر علیرضا نیکونزاد^۱، دکتر بهزاد بیژنی^۲

^۱ گروه بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
^۲ مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤؤل: قزوین، بیمارستان بوعلی سینا، بخش عفونی، تلفن ۳۳۳۳۲۹۳۰-۰۲۸
تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۳۱؛ تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۳۰

چکیده

تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو بیماری بازپدید و بالقوه مرگ‌آوری است که از اکثر مناطق آسیا، آفریقا و اروپا گزارش شده است. در این گزارش خانم ۴۲ ساله‌ای معرفی شده است که در اریبهشت ۱۳۹۵ با خونریزی بینی بستری و در مدت چند ساعت دچار اختلال هوشیاری و شوک گردید. بیمار تحت درمان‌های نگه‌دارنده و ریبوویرین خوراکی قرار گرفت. از روز ششم بستری حال بیمار بهبود یافت و در روز یازدهم بدون عارضه مهمی با حال عمومی خوب از بیمارستان ترخیص شد. بنابراین لازم است این بیماری در تشخیص افتراقی تمام بیماران تب‌دار با خونریزی حاد مدنظر قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو، خونریزی بینی، ریبوویرین

مقدمه

است. (۱۱ و ۱۲) با توجه به گزارش موارد بیماری انسانی از استان مجاور (استان البرز) و مواردی از بیماری احشام در استان‌های قزوین و زنجان، (۱۳) در این مقاله نخستین مورد اثبات شده انسانی بیماری تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو از استان قزوین گزارش شده است.

*معرفی بیمار:

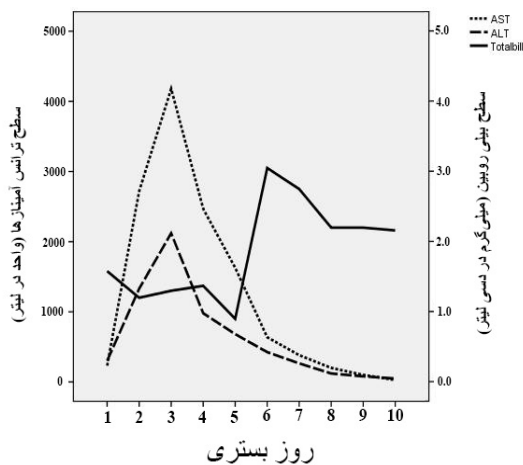
بیمار خانمی ۴۲ ساله، بدون بیماری مزمن و خاص از گذشته و با شکایت اصلی خونریزی حاد و حجیم بینی بود که در اریبهشت ۱۳۹۵ به بیمارستان بوعلی سینای قزوین مراجعه کرد. وی خانه‌دار و دارای تماس مکرر با دام از جمله زبج، دوشیدن شیر و خرد کردن گوشت بود. شوهر ایشان چوپان بود و سابقه‌ای از بیماری قبلی نداشت. در خانواده بیمار و همسرش سابقه‌ای از بیماری مزمن، سرطان و اختلال‌های خونریزی‌دهنده فامیلی یا ژنتیکی وجود نداشت. بیمار سابقه مسافرت، مصرف سیگار یا مواد مخدر و هیچ نوع داروی خاصی را طی چند سال اخیر

تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو بیماری ویروسی مشترک بین انسان و حیوان است که در اکثر مناطق دنیا (آسیا، اروپا و آفریقا) مشاهده شده است. (۱) عامل بیماری، آر آن ای ویروسی کروی با قطر ۸۵ تا ۱۰۰ نانومتر از خانواده بنیاویریده و جنس نایروویروس است. (۲) با وجود شواهد حضور این بیماری از قرن‌های گذشته در ایران، اولین گزارش آزمایشگاهی مثبت در سال ۱۳۴۹ در دام‌های کشتارگاه تهران توسط چوماکف داده شد. (۳) نخستین موارد انسانی اثبات شده تب خونریزی‌دهنده کریمه کنگو و موارد انتقال بیمارستانی آن در ایران که به فوت یک پزشک نیز منجر گردید در سال ۱۳۷۸ توسط مردانی و همکاران از شهرکرد و آذربایجان غربی گزارش شد. (۴) طی سال‌های بعد موارد متعددی از استان‌های سیستان و بلوچستان، خراسان، اصفهان، قم و فارس گزارش شد. (۵-۱۰) علاوه بر انتقال از احشام، مواردی از انتقال خانوادگی و بیمارستانی نیز در سال‌های اخیر در استان‌های سیستان و بلوچستان و خراسان گزارش شده

نداشت.

شوک و تاکی‌کاردی (ضربان قلب ۱۲۰ در دقیقه) رخ داد. طی مشاوره عفونی براساس معیارهای سوانپل،^(۱۴) درمان با ریبویرین خوراکی به میزان ۲۰۰۰ میلی‌گرم دوز اولیه (۱۰ قرص ۲۰۰ میلی‌گرمی) و سپس ۴ دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرمی در فواصل ۶ ساعته و سپس ۶ دوز ۶۰۰ میلی‌گرمی در فواصل ۶ ساعته از طریق گاوژ (با توجه به در دسترس نبودن نوع تزریقی) آغاز و بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شد. طی ساعات‌های بعد، بیمار کم‌کم خواب‌آلود شد و آگاهی به زمان و مکان را از دست داد. بعد از گذشت یک روز، سایر اختلال‌های خون‌ریزی‌دهنده مانند کبودی‌های کوچک و بزرگ پوستی و خون‌مردگی‌های وسیع به‌خصوص در ناحیه شکم و اندام تحتانی نمایان شد. وضعیت بالینی و همودینامیکی وخیم‌تر و اختلال هوشیاری تشدید و بیمار وارد مرحله اغما شد. طی این مدت علائم تحریک‌مننژ وجود نداشت. پاسخ مردمک‌ها به نور، طبیعی و واکنش‌های کف‌پایی به سمت پایین بود. در معاینه ریه، صداهای خشن خفیف بازدمی شنیده شد. طی روزهای بعد، آنزیم‌های کبدی به‌شدت بالا رفت و به بالاتر از ۲۰۰۰ واحد در لیتر و بیلی‌روبین به بالاتر از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- مقایسه میزان ترانس‌آمینازها و بیلی‌روبین بیمار مورد مطالعه طی مدت بستری



* یافته‌های بالینی و پیرابالینی:

وضعیت هوشیاری بیمار در بدو ورود به بیمارستان کاملاً مناسب بود و به زمان و مکان و اشخاص آگاهی کامل داشت. بیمار تب و چندین نوبت لرز و درد عضلانی را از روز گذشته ذکر کرد. علائم حیاتی ثبت شده در بدو مراجعه عبارت بودند از: ضربان نبض ۸۰ در دقیقه، دمای زیرزبانی ۳۸/۱ درجه سلسیوس، تعداد تنفس ۱۸ در دقیقه، فشارخون شریانی ۱۰۰/۸۰ میلی‌متر جیوه و اشباع اکسیژن شریانی ۱۰۰ درصد. بیمار کمی خواب‌آلود بود، ولی به‌درستی به سؤال‌ها پاسخ می‌داد و دوباره به خواب می‌رفت. در معاینه، ترشحات خونی از بینی، قرمزی چشم، برافروختگی صورت و نواحی بالای تنه و خون‌مردگی در کام مشاهده شد. غده لنفاوی متورم پیدا نشد و معاینه تیروئید، ریه‌ها و شکم طبیعی بود. خون‌ریزی واژنی گزارش نشد.

نتایج آزمایش‌ها عبارت بودند از: هموگلوبین ۷/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، تعداد لکوسیت ۴۳۰۰ در میکرولیتر، پلاکت ۹۰۰۰ در میکرولیتر، آلانین آمینوترانسفراز ۳۰۱ واحد در لیتر، آسپاراتات آمینوترانسفراز ۲۳۱ واحد در لیتر، بیلی‌روبین ۱/۵۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، زمان ترومبین ۱۶/۳ ثانیه، زمان نسبی پروترومبین ۶۳ ثانیه، میزان لاکتات دهیدروژناز ۲۹۷۱ واحد در لیتر، کراتین فسفوکیناز ۵۵۶ واحد در لیتر، فیبرینوژن ۱۹۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و اف دی پی ۰/۳ میلی‌گرم در لیتر. سرم‌شناسی هپاتیت بی و سی و اچ آی وی منفی گزارش شد.

حدود ۶ ساعت پس از بستری، بیمار چندین نوبت استفراغ خونی به‌همراه خون‌ریزی از بینی داشت و حال عمومی و هوشیاری وی سیر قهقرایی پیدا کرد. علاوه بر مایع‌درمانی با کریستالوئیدها، تزریق ۴ واحد خون، ۶ واحد پلاسما منجمد تازه و ۵۰ هزار واحد پلاکت برای بیمار انجام شد. در این مرحله، تب همچنان ادامه داشت و اُفت فشارخون سیستولیک شریانی (۵۰ تا ۷۰ میلی‌متر جیوه)،

نمونه‌گیری از نظر تب‌های خون‌ریزی‌دهنده ویروسی انجام و به آزمایشگاه مرجع آربوویروس‌های انستیتو پاستور ایران ارسال گردید که تشخیص قطعی با استفاده از روش آر تی پی سی آر انجام شد.^(۱۵)

*بحث و نتیجه‌گیری:

تب خون‌ریزی‌دهنده کریمه کنگو یک بیماری واگیردار با مرگ و میر نسبتاً بالاست.^(۱۶) بیماری با نهفتگی کوتاه (۱ تا ۳ روز در موارد گزش کنه و ۵ تا ۶ روز در موارد تماس با خون یا گوشت احشام) به‌طور ناگهانی با سردرد شدید، تب بالا، لرز، درد شدید عضلانی، تهوع، استفراغ، سوزش چشم، نورهراسی، درد مفصلی و درد شکم آغاز می‌شود.^(۱۷) شکایت اولیه در بیمار مورد بررسی، خون‌ریزی ناگهانی و بسیار شدید بینی بود ولی به‌دلیل تماس مداوم با گوشت و خون احشام حتی تا روز قبل از بستری، تعیین دوره نهفتگی مقدور نشد.

التهاب ملتحمه، پُرخونی خفیف صورت و نواحی فوقانی قفسه صدری، پُرخونی حلق و پتشی کام در بیماران مبتلا شایع است. در عده‌ای از بیماران، اسهال آبکی و اُفت فشارخون خفیف نیز در این مرحله شایع است.^(۱۸) تمامی این علائم به‌جز اسهال آبکی در بیمار حاضر نیز وجود داشت.

پس از مدت کوتاهی، مرحله دوم بیماری با ظهور علائم خون‌ریزی آغاز و در نیمی از بیماران تب به‌طور موقتی قطع می‌شود.^(۱۹) که در بیمار حاضر تب قطع نشد. در این مرحله ماهیت خون‌ریزی‌دهنده بیماری با خون‌ریزی اعضای مختلف مثل بینی، لثه، دستگاه گوارشی، دستگاه ادراری، محل‌های سوزن زدن و خون‌مردگی‌های پیش‌رونده پوست مشهود می‌شود. بیماران از تشنگی و کم‌درد شدید، دل‌درد و استفراغ شاکی هستند.^(۲۰) تمامی علائم ذکر شده به‌جز خون‌ریزی رحمی در بیمار حاضر دیده شد. در عده‌ای از بیماران درگیری اعصاب مرکزی با علائم بی‌قراری و مشکلات گفتاری و گاهی گیجی و خواب‌آلودگی نمایان می‌شود. در عده کمی

طی روزهای دوم تا چهارم بستری علی‌رغم اقدام‌های انجام شده، خون‌ریزی بیمار تشدید و خون‌ریزی‌های پوستی به‌شکل کبودی‌های بزرگ و کوچک و خون‌مردگی در سراسر بدن ایجاد شد. در سونوگرافی، خون‌مردگی وسیع در سمت راست و پایین شکم و تجمع خفیف مایع در فضای جنبی سمت چپ گزارش گردید. در بررسی از نظر بیماری‌های خود ایمنی، نتایج آنتی‌بادی ضد هسته‌ای، آنتی‌بادی ضد دی‌ان‌ای دو رشته‌ای و آنتی‌اس‌ام، منفی گزارش گردید. از نظر التهابات عروقی، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضدنوتروفیل پیرامون هسته‌ای و سیتوپلاسمی منفی و سطح کرایوگلوبولین‌های سرم طبیعی گزارش شد.

جهت رد موارد بدخیم خونی، اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان انجام و نمونه برای کشت ارسال شد که در بررسی آسیب‌شناسی اسپیراسیون، سلول نابه‌هنجار مشاهده نشد. در سونوگرافی شکم و سی‌تی‌اسکن قفسه صدری نیز شواهدی از لنفادنوپاتی پارا آئورت یا ناف ریه مشاهده نشد. جهت رد تب مالت آزمایش‌های راییت و کومس‌رایت انجام شد که منفی بود. با توجه به میزان کراتین فسفوکیناز و نبود امکانات در سطح استان، آزمایش سرم‌شناسی از نظر لپتوسپیروز ارسال نشد. چندین نوبت اکوکاردیوگرافی و کشت خون جهت رد اندوکاردیت حاد به‌عمل آمد. سرولوژی از نظر هپاتیت‌های ویروسی انجام شد و آنتی‌بادی علیه ویروس اِپشتن‌بار و سایتومگال نیز از رده آی‌جی‌ام منفی گزارش گردید.

بیمار تا روز پنجم بستری ناپایدار بود، ولی تب وی در روز ششم قطع و در روز بعد، حال عمومی او بهتر و خون‌ریزی قطع شد. در روز دهم بستری بیمار با حال عمومی خوب و بدون مشکل خاص و عارضه مهمی و تنها با مختصر بی‌حالی و ضعف عمومی از بیمارستان مرخص شد. پس از ترخیص، بیمار در روزهای ۷، ۱۴ و ۳۰ معاینه مجدد شد که عارضه مهمی به‌جز ریزش مو در بیمار وجود نداشت.

لازم به ذکر است در روز دوم بستری برای بیمار

بیمارستان ترخیص گردید.

نکته قابل توجه در این بیماری، انتقال به کارکنان بهداشتی- درمانی و اطرافیان بیمار است. انتقال داخل بیمارستانی در بیش‌تر کشورهای مجاور و ایران گزارش شده^(۲۶،۱۲) و لازم است در مورد ابتلای کارکنان بهداشتی اقدام‌های پیشگیرانه اطلاع‌رسانی شود.

به‌طور کلی، ضروری است پزشکان (حتی در مناطقی که تاکنون بیماری گزارش نشده است)، این بیماری را در تشخیص افتراقی بیماران تبار حاد با شواهد خون‌ریزی‌دهنده مدنظر قرار دهند. اطلاع‌رسانی مناسب و به‌موقع در خصوص علایم بیماری و راه‌های پیشگیری به عموم جامعه باعث می‌شود حساسیت نسبت به بیماری بالا رود و افراد به محض شروع علایم به مراکز درمانی مراجعه کنند تا از تأخیر در درمان بیماری و مرگ و میر پیشگیری گردد. همچنین پیشنهاد می‌شود برنامه‌های آموزشی و بازآموزی جهت معرفی بیماری به پزشکان و کارکنان بهداشتی در تمام استان‌های کشور برگزار شود.

*مراجع:

1. Samudzi RR, Leman PA, Paweska JT, Swanepoel R, Burt FJ. Bacterial expression of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and its evaluation as a diagnostic reagent in an indirect ELISA. *J Virol Methods* 2012 Jan; 179 (1): 70-6. doi: 10.1016/j.jviromet.2011.09.023.
2. Carroll SA, Bird BH, Rollin PE, Nichol ST. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Mol Phylogenet Evol* 2010 Jun; 55 (3): 1103-10. doi: 10.1016/j.ympev.2010.01.006.
3. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012 Sep; 12 (9): 722-6. doi: 10.1089/vbz.2011.0769.

از بیماران، یرقان در هفته دوم بیماری ایجاد می‌شود.^(۲۱) درگیری شدید اعصاب مرکزی و خون‌ریزی شدید و کم‌خونی غیرقابل جبران، ادم ریه و علایم درگیری کلیه و کبد به نفع پیش‌آگهی بد هستند و بیماران بدحال در تابلوی شوک و نارسایی قلبی- عروقی می‌میرند. چنانچه بیمار از این مرحله جان سالم بدر برد، ناگهان تب، خون‌ریزی و علایم گوارشی خوب می‌شوند. علایم عروقی (برافروختگی، کندی ضربان قلب، اُفت فشارخون) طی یک هفته بهبود می‌یابند. در دوران نقاهت ممکن است بیمار دچار ریزش مو شود. عوارضی چون سرخی گره‌ای نیز در این دوره گزارش شده‌اند.^(۲۲) در بیمار مورد مطالعه تا ۴ هفته شواهدی از سرخی گره‌ای وجود نداشت ولی ریزش موی شدید سه هفته پس از شروع بیماری آغاز شده بود. ممکن است اختلال اعصاب محیطی، خشکی دهان و ضعف عمومی تا مدت‌ها باقی بماند، ولی به‌طور معمول عارضه مهمی باقی نخواهد ماند.

در تشخیص افتراقی علاوه بر بیماری‌های اتوایمیون، واسکولیت‌ها و بدخیمی‌های خونی و لنفاوی، بعضی از بیماری‌های عفونی مانند تب مالت، تب شلتوک، عفونت قلب حاد، هپاتیت‌های حاد و عفونت حاد با ویروس اپشتن‌بار و سایتومگال نیز قرار می‌گیرند که همگی در بیمار معرفی شده رد شدند.

در موارد غیرمرگ‌زا، آنتی‌بادی‌های ضدویروس از روز ۷ تا ۹ بیماری در خون با روش‌های الایزا یا ایمونوفلورسنت آنتی‌بادی قابل کشف هستند.^(۲۳) امکان تجسس ژنوم ویروس در سرم با روش‌های ملکولی نیز وجود دارد که کاملاً اختصاصی است و به سرعت پاسخ می‌دهد.^(۲۴) بیمار مورد مطالعه نیز با استفاده از روش آر تی پی سی آر مورد تشخیص قطعی قرار گرفت.^(۸) این بیماری بالقوه مرگبار است به طوری که در صورت عدم تشخیص سریع، با بهترین اقدام‌های نگه‌دارنده، مرگ و میر در موارد هموراژیک این بیماری تا ۵۰ درصد است.^(۲۵) البته خوشبختانه مورد گزارش شده با وجود ورود به مرحله هموراژیک بیماری، نجات یافت و بدون عارضه مهم از

4. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979 May 22; 15 (4): 307-417.
5. Keshtkar-Jahromi M, Sajadi MM, Ansari H, Mardani M, Holakouie-Naieni K. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Antiviral Res* 2013 Oct; 100 (1): 20-8 .doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.007.
6. Ansari H, Shahbaz B, Izadi S, Zeinali M, Tabatabaee SM, Mahmoodi M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. *J Infect Dev Ctries* 2014 Jun 11; 8 (6): 749-57. doi: 10.3855/jidc.4020.
7. Bokaie S, Mostafavi E, Haghdoost A, Keyvanfar H, Gooya M, Meshkat M, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever in northeast of Iran. *J Animal Vet Adv* 2008; 7 (3): 354-61.
8. Chinikar S, Ghiasi SM, Naddaf S, Piazak N, Moradi M, Razavi MR, et al. Serological evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans with high - risk professions living in enzootic regions of Isfahan province of Iran and genetic analysis of circulating strains. *Vector - Borne Zoonotic Dis* 2012 Sep; 12 (9): 733-8. doi: 10.1089/vbz.2011.0634.
9. Farzinnia F, Saghafipour A, Telmadarraiy Z. Study of the epidemiological status of Crimean-Congo hemorrhagic fever disease in Qom province, 2011, Iran. *J Qom Univ Med Sci* 2013; 7 (4): 42-8. [In Persian]
10. Raoofi R, Pourahmad M, Nazer MR, Pournia Y, Chinikar S. Case series of Crimean-Congo disease: an outbreak in south of Fars, Iran. *J Babol Univ Med Sci* 2012; 14 (5): 96-100. [In Persian]
11. Izadi S, Salehi M, Holakouie - Naieni K, Chinikar S. The risk of transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human cases to first-degree relatives. *Jpn J Infect Dis* 2008 Nov; 61 (6): 494-6.
12. Naderi HR, Sarvghad MR, Bojdy A, Hadizadeh MR, Sadeghi R, Sheybani F. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 2011 Jun; 139 (6): 862-6. doi: 10.1017/S0950268810002001.
13. Mostafavi E, Haghdoost A, Khakifirouz S, Chinikar S. Spatial analysis of Crimean Congo hemorrhagic fever in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 2013 Dec; 89 (6): 1135-41. doi: 10.4269/ajtmh.12-0509.
14. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989 May-Jun; 11 Suppl 4: S794-800.
15. Farhadpour F, Telmadarraiy Z, Chinikar S, Akbarzadeh K, Moemenbellah-Fard MD, Faghihi F, et al. Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in ticks collected from infested livestock populations in a New Endemic Area, South of Iran. *Trop Med Int Health* 2016 Mar; 21 (3): 340-7. doi: 10.1111/tmi.12667.
16. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008 Jul; 12 (4): 374-9.
17. Prakash A, Singh NP. Crimean Congo haemorrhagic fever: an overview. *Ind J Med Spec* 2011; 2 (1): 1-4.
18. Metanat M, Sharifimood B, Salehi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a reemerging disease. *Arch Clin Infect Dis* 2014 Jan; 9 (1): e20568. doi: 10.5812/archcid.20568.

19. Whitehouse CA. Crimean - Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004 Dec; 64 (3): 145-60.
20. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 2013 Oct; 100 (1): 159-89. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.006.
21. Ture Z, Ulu Kılıç A, Celik I, Tok T, Yağcı-Çağlayık D. Crimean-Congo hemorrhagic fever with hyperbilirubinemia and ascites: An unusual presentation. *J Med Virol* 2016 Jan; 88 (1): 159-62. doi: 10.1002/jmv.24295.
22. Bijani B, Mardani M, Toosi P. Erythema nodosum in the course of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct* 2010 Apr; 40 (2): 123-4. doi: 10.1258/td.2009.090359.
23. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989 May-Jun; 11 Suppl 4: S801-6.
24. Johnson N, Voller K, Phipps LP, Mansfield K, Fooks AR. Rapid molecular detection methods for arboviruses of livestock of importance to northern Europe. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 719402. doi:10.1155/2012/719402.
25. Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. USA: Elsevier Saunders; 2012. 2147-56.
26. Appannavar SB, Mishra B. An update on crimean congo hemorrhagic fever. *J Glob Infect Dis* 2011 Jul; 3 (3): 285-92. doi: 10.4103/0974-777X.83537.