

## Crimean Congo hemorrhagic fever

*Shirin saberyan pour<sup>1</sup>*

1. MSc in Microbiology, Islamic Azad University ,flavarjan,iran

**Corresponding Author:** shirin saberyan pour, MSc in Microbiology, Islamic Azad University ,flavarjan,iran(E-mail: shirin.sabery@yahoo.com)

**Introduction:** Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute febrile zoonotic disease CCHF is caused by Nairovirus, a genus in the family Bunyaviridae. While this disease will not have serious complication for animals, domestic animals can transmit this virus to humans. Most of the infected people are butchers, farmers, veterinarians and hospital staffs. High grade fever, headache, weakness, arthritis and myositis, nausea, abdominal pain and diarrhea are most common features. Causative organism, geographical distribution and the history of CCHF is presented in this review article.

**Methods& materials:** According to the seriousness and longtime history of this disease in Iran, in this report we have tried to evaluate CCHF, particularly in Iran. So, articles, books, and validated internet pages with up-to-date information were used in this article.

**Results:** CCHF has been reported from approximately 30 countries around the world such as Africa, Middle East, east Europe and East Asia. This virus will be transmitted to human by direct tick bite or directly by infected animal or human. Rapid diagnosis of this medical condition is an important issue which is now possible because of widespread of molecular tests.

**Conclusion:** CCHF has been reported from different parts of the world. Iran is a country which has reported cases of CCHF in some provinces such as Sistan and Baluchistan, Isfahan, Fars, Khuzestan by preventing this disease we can guarantee our community health.

**Keywords:** Iran, Crimean Congo hemorrhagic fever

**تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو**

(شیرین صابریان پور)

shirin.sabery@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۰۷/۲۳ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۰۹/۲۴

**مقدمه:** تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو یک بیماری حاد تب دار است که جزء بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان به شمار می‌رود این بیماری به وسیله ویروس نایروویروس از خانواده بونیا ویروس‌ها ایجاد می‌شود در حیوانات باعث ایجاد مشکلات جدی نمی‌گردد اما حیوانات اهلی می‌توانند نقش مهمی را در انتقال این بیماری به انسان داشته باشند. بیشتر مبتلایان به این بیماری را کارکنان کشتارگاه‌ها، کشاورزان، دامپزشکان و کارکنان بیمارستان تشکیل می‌دهند. علائم بیماران معمولاً شامل تب بالا، سردرد، ضعف، درد عضلات و مفاصل، درد عضلانی، تهوع، درد شکم، اسهال در این مطالعه مروری برعامل بیماری پراکندگی جغرافیایی، درمان و سابقه این بیماری در ایران پرداخته می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** با توجه به حاد بودن بیماری تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو و حضور این بیماری از دیر باز در کشور ایران در این مقاله سعی در شناخت و بررسی عامل بیماری تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو به خصوص در ایران شده است. به این منظور در این مقاله مروری از مقالات، کتب و سایت‌های معتبر آموزشی جهت جمع آوری مطالب به روز شده و معتبر استفاده شده است.

**یافته‌ها:** بیماری تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو از حدود ۳۰ کشور دنیا از جمله آفریقا خاورمیانه اروپای شرقی و آسیای شرقی در سراسر دنیا گزارش شده است. این ویروس از طریق گزش کنه و یا به صورت مستقیم از طریق تماس با حیوانات یا انسان‌های آلوده به این ویروس، انتقال می‌یابد تشخیص سریع این بیماری بسیار مهم می‌باشد که خوشبختانه در چند دهه اخیر گسترش تست‌های مولکولی اجازه تشخیص سریع این بیماری فراهم آورده است.

**نتیجه گیری:** بیماری تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو در قسمت‌های مختلفی در دنیا گزارش شده است. ایران یکی از این کشورهاست که در مناطق خاصی از آن از جمله استان‌های سیستان و بلوچستان، اصفهان، فارس و خوزستان ... این بیماری گزارش شده است که با آگاهی و پیشگیری از این بیماری می‌توان سلامت جامعه را تضمین کرد.

**کلید واژه‌ها:** تب خونریزی دهنده، کریمه-کنگو، ایران

۱. نویسنده مسئول، دانش آموخته کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، ایران، فلاورجان

## مقدمه:

ویروس عامل تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو از گروه آربو ویروس‌ها (ویروس منتقله توسط بند پایان) و خانواده بونیا ویریده، جنس نایروویروس می باشد. این ویروس همانند بقیه‌ی نایروویروس‌ها به عنوان یک ویروس انولوپ دار با RNA تک رشته‌ای شناخته می - شود ژنوم آن از ۳ بخش شامل یک قسمت کوچک (S)، یک قسمت متوسط (M) و قسمت بزرگ (L) است که پروتئین‌های نوکلئوکپسید (NP)، گلیکوپروتئین‌های انولوپ G1, G2 و پلی مرز وابسته به RNA را کد می کنند (۱،۲). این ویروس باعث ایجاد تب خونریزی دهنده حاد همراه با مرگ و میر حدود ۳۰-۵۰ درصد در بین بیماران بیمارستانی می گردد (۳). ویروس CCHF به وسیله گزش کنه Ixodes یا به وسیله تماس با خون یا بافت آلوده به انسان منتقل می شود. به علاوه این ویروس می تواند از شخص به شخص به وسیله تماس با افراد آلوده ایجاد شود (۳۹). راه انتقال بارز این ویروس در ایران تماس مستقیم با بافت و خون چهارپایان آلوده می - باشد. تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو یک بیماری جدی مشترک بین انسان و حیوان می باشد که از کشورهای مختلف آفریقایی، آسیایی، اروپای جنوبی شرقی و خاور میانه گزارش شده است (۴،۵،۶). این بیماری نام‌های متفاوتی از جمله Hungribta, Khunymuny, Karakhalak (مرگ سیاه) و... در قسمت‌های مختلف دنیا شناخته می شود (۱،۷). CCHFV می تواند رنج وسیعی از حیوانات خانگی و وحشی را آلوده کند حیوانات باگزش کنه می توانند به ویروس CCHF آلوده شوند. انواع بسیاری از این کنه اعضای جنس Hyalomma می باشند (۸،۹).

## تاریخچه

بیماری CCHF اولین بار در کریمه روسیه در سال ۱۹۴۴ گزارش گردید در طی این گزارش از حمله بیماری ۲۰۰ مورد از این بیماری جان خود را از دست دادند که بعد از این واقعه به نام تب خونریزی دهنده کریمه شناخته می شد (۱۰). بعد از آن در سال ۱۹۵۶ این ویروس از یک بیمار تب دار در کنگو بلژیک جدا شد که از لحاظ ساختار آنتی ژنی با سویه‌های کریمه تشابه آنتی ژنی داشت به همین دلیل در نهایت این بیماری به نام تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو شناخته شد. اولین مشاهدات ویروس CCHFV در ایران با پژوهش Chumakov و همکارانش در طی ارسال گوسفندانی که از تهران به مسکو در سال ۱۹۷۰ میلادی انجام گرفت که ۴۵ درصد از گوسفندان دارای تست مثبت برای آنتی ژن این ویروس بودند (۱۱). اما اولین گزارش محکم این بیماری در انسان در طی سال‌های ۱۹۷۴-۱۹۷۵ با انجام مطالعات سرولوژیکی گسترده‌ای به خصوص در نیمه شمالی ایران انجام گرفت (۱۲).

## اپیدمیولوژی و توزیع جغرافیایی

پراکنندگی جغرافیایی این بیماری وابسته به پراکنندگی ناقل کنه Hyalomma می باشد. این ویروس از حدود ۳۰ کشور آفریقایی، اروپای شرقی، خاور میانه و آسیا گزارش شده است (۱۳). از بین کشورهای آفریقایی می - توان به اوگاندا، سودان، نیجریه، موریتانیا، سنگال، آفریقای جنوبی، جمهوری دموکراتیک کنگو اشاره داشت. در دهه گذشته کمتر از ۱۰۰ مورد در قاره آفریقا برای ابتلا به این بیماری گزارش شده است که بیشتر آن‌ها در آفریقای جنوبی اتفاق افتاده است. در سال ۲۰۰۳ طغیانی از بیماری در موریتانیا اتفاق افتاد و در سال ۲۰۰۸

این ویروس RNA تک رشته ای حدود 2/19 kb طول دارد این ژنوم از ۳ قسمت (بزرگ)، (متوسط) و (کوتاه) که به ترتیب قسمت بزرگ ۱۶۶۷bp، متوسط ۵۳۹۶bp، 12166b کوچک طول دارند (۲۶). قسمت کوچک (S) یک پروتئین نوکلئوکپسید را کد می کند، قسمت کوچک گلیکو پروتئین precursor و در نهایت قسمت بزرگ ژنوم که یک RNA پلی مرز وابسته به RNA را کد می کند (۱، ۲۷، ۲۸). عامل بیماری در قسمت مقدمه به طور کامل بیان نشده بود.

### علائم بالینی

ویروس CCHFV باعث ایجاد خونریزی شدید در انسان می گردد و این بیماری دارای یک دوره ۴ مرحله ای شامل دوره کمون، پیش خونریزی یا مقدماتی، مرحله خونریزی دهنده و مرحله نقاهت می باشد (۲۹، ۳۰). طول دوره کمون به راه ورود ویروس به بدن بستگی دارد و به دنبال گزش کنه ۱-۳ روز و حداکثر تا ۹ روز متغیر می باشد انتقال ویروس از طریق تماس با خون و بافت باعث تب، لرز، درد عضلانی (مخصوصاً پشت پاها)، گیجی، درد و قرمزی چشم، ترس از نور، گیجی و... می شود (۳، ۱۳). معمولاً بعد از ۳-۶ روز پس از شروع بیماری خونریزی شروع می شود که معمولاً خونریزی بیشتر در مخاطها و پوست (به خصوص نواحی بالای بدن) اتفاق می افتد. میانگین مرگ و میر اغلب ۵۰-۳۰ درصد می باشد (۲۵، ۲۹، ۳۰). دوره خونریزی کوتاه و معمولاً بین ۲-۳ روز می باشد بهبودی با کم رنگ شدن ضایعات پوستی نمایان می شود. بهبودی معمولاً بدون عارضه می باشد ولی التهاب عصبی ممکن است تا چند ماه در بیمار وجود داشته باشد. بیماران بستری در بیمارستان به شدت برای دیگران آلوده

طغیان بیماری CCHF در سودان مشاهده شد (۴، ۶، ۱۳). در ایران بالاترین وقوع بیماری در ماه های آگوست و سپتامبر اتفاق افتاده است (۱۵). تغییرات آب و هوایی یکی از فاکتورهایی است که بر روی بیماری و ابتلا به آن تاثیر گذار است (۱۶، ۱۷).

### انتقال

این ویروس از طریق گزش کک Ixodes یا به وسیله تماس با خون آلوده به انسان انتقال می یابد (۱۸). به علاوه این ویروس می تواند از طریق شخص به شخص با تماس نزدیک با فرد بیمار به شخص سالم منتقل گردد (۱۹، ۲۰). پراکندگی جغرافیایی عامل CCHF رابطه خیلی نزدیکی با پراکندگی ناقل کک این بیماری دارد گونه های کک Ixodes، Hyalomma قابلیت انتقال ویروس CCHF را دارا می باشد. انواع متفاوت از حیوانات اهلی (گوسفند، بز، گاو...) می توانند به این بیماری مبتلا شوند. که اگر در دوره ویرمی دام زبح شود و یا در جریان مواردی مانند وضع حمل دام، تماس با خون، ترشح یا بافت آلوده پیدا شود می تواند موجب انتقال به انسان می گردد. البته بیشترین خطر انتقال در هنگام تماس خون و گوشت تازه مطرح می باشد (۲، ۲۱). انتقال انسان به انسان و ویروس از طریق تماس مستقیم با خون و بافت آلوده صورت می گیرد (۲۲). انتقال بیمارستانی در پاکستان، عراق، امارات متحده عربی، آفریقای جنوبی و ایران گزارش شده است (۲۳، ۲۴).

### عامل بیماری

CCHFV یک جنس از نایروویروس ها متعلق به خانواده بونیا ویریده می باشد (۱۳). این ویروس یک ویروس انولوپ دار با قطر تقریباً ۱۰۰ نانومتر می باشد (۲۵). ژنوم

Enzyme linked (Fluorescence assay(IFA و immunosorbent(ELISA برای یافتن آنتی بادی- های IgG و IgM حل شده است (۱۳،۲۵). IgG و IgM در روزهای ۷-۹ بیماری به وسیله روش غیر مستقیم FIA قابل تشخیص می‌باشند IgM تا ۴ ماه و IgG تا ۵ سال بعد از بیماری باقی خواهد ماند اما سطح IgG به مرور زمان کاهش خواهد یافت (۲۶،۳۷،۲۰). روش‌های مولکولی تشخیصی همانند RT-PCR یک روش پیشگام در شناسایی ویروس CCHF می‌باشد. متدهایی که بر پایه PCR حساس، اختصاصی و سریع می‌باشند که بدون نیاز به کشت ویروس انجام می‌پذیرند (۲۵،۳۸). روش real-time PCR یکی از روش‌های معمول برای جستجو این ویروس می‌باشد این روش می‌تواند برای مواقعی که میزان آلودگی پائین می‌باشد مفید واقع شود. چندین روش real-time PCR برای جستجوی این ویروس از جمله Taqman، syber green وجود دارد (۳۹،۴۰).

### درمان

استفاده خوراکی ریباویرین در موارد مشکوک با تب‌های خونریزی دهنده توصیه شده است. ریباویرین یک آنالوگ گوانوزین است که بر علیه CCHFV به صورت خوراکی و تزریقی مفید واقع شده است (۱۶). تنظیم آب و الکترولیت که یک حلقه پورین ناقص را دارا می‌باشد (۴۲،۴۱) در برخی موارد تب لاسا، تب خونریزی دهنده بولیویایی و تب همراه با سندرم کلیوی ویروس هانتا استفاده خوراکی و تزریقی از ریباویرین می‌تواند مفید واقع شود. داروی ریامیدین دارای فعالیتی پایین‌تر از ریباویرین می‌باشد (۴۳،۴۴،۴۵) و درمان اختلال انعقادی درون رگی در طی درمان بیماران از اهمیت ویژه‌ای

کننده است، عفونت‌های بیمارستانی بعد از آلودگی با خون و یا ترشحات بیماران شایع می‌باشند (۳۱،۳۹). روش‌های تشخیص آزمایشگاهی به منظور حفظ جان بیمار و جلوگیری از انتقال بیماری، تشخیص زود هنگام این بیماری ضروری می‌باشد شاخص‌های عفونت مشکوک به CCHF تب خونریزی، سابقه گزش با کنه، سفر به منطقه اندمیک بیماری و تماس با مواد آلوده می‌باشد. این بیماری بایستی از بیماری‌هایی که همراه تب‌های خونریزی دهنده می‌باشد همانند مالاریا، تب زرد، لپتوسپیروزیس و... افتراق داده شود (۱۵،۳۱). متد شناسایی ویروس CCHF ایزوله شده شامل روش‌های ایمونولوژی همانند روش‌های تشخیص مولکولی همانند RT-Transcription polymerase chain reaction می‌باشد (۳۳). ویروس CCHFV می‌تواند از خون، پلاسما، و بافت عفونی بیماران جداسازی شود (۳۱). کشت‌های سلولی می‌توانند برای این ویروس استفاده شوند اما کشت سلولی فقط در مواقعی که میزان ویروس بالا و در طی ۵ روز اول بیماری مفید می‌باشد (۲۶). به طور کلی تاثیرات سیتوپاتیک کم یا ناچیزی دارد که به وسیله ی روش میکرو ایمونوفلورسنس یا استفاده از آنتی بادی منونوکلنال مشاهده نمود (۲۶). در روزهای ابتدایی بیماری معمولاً پاسخ آنتی بادی قابل اندازه گیری موجود نمی‌باشد بنابراین تست‌های سرولوژیکی در هفته دوم بیماری قابل استفاده می‌باشند (۳۴،۳۵). تست‌های سرولوژی متنوعی برای شناسایی CCHFV وجود دارد که مرسوم‌ترین آن‌ها شامل فیکساسیون کمپلمان، ممانعت از هماگلو تیناسیون می‌باشند. اما این تست‌ها حساسیت کافی را برای تشخیص دارا نمی‌باشند بنابراین این مسئله با جایگزینی تست‌های Indirect Immuno

CCHF از ۲۳ درصد از کنه‌های جمع آوری شده از استان چهارمحال و بختیاری یافت شد (۴۸). در سال ۲۰۰۴ مطالعه‌ای در استان سیستان و بلوچستان انجام گرفت که از بین ۲۸۵ نفر داوطلب ۶۳ درصد از نظر آزمایشات سرولوژیکی برای CCHF مثبت بودند. در طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۵ آزمایشی انجام گرفت که نشان داد تقریباً ۵۶ درصد از احشام با استفاده از تست‌های سرولوژیکی در اصفهان برای CCHFV مثبت بوده‌اند (۴۸). از دیگر کارهای انجام گرفته در ایران می‌توان به جداسازی و آنالیز ژنوم CCHF به منظور ردیابی رابطه‌ی تکاملی سویه‌های ویروسی اشاره داشت در سال ۲۰۰۶ آنتی ژن نوترکیب CCHF به وسیله ویروس Semliki forest virus تولید شد که این آنتی ژن نوترکیب در روش الیزا برای ردیابی سرولوژیکی CCHF مفید می‌باشد. در سال ۲۰۱۰ چینیکار و همکاران مطالعه‌ای در مورد پراکندگی جغرافیایی تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو در ایران انجام دادند که در این بررسی شهرهای سیستان و بلوچستان، اصفهان، فارس، تهران، خراسان و خوزستان بالاترین آمار ابتلا به عفونت را نشان می‌دادند که از بین آن‌ها سیستان و بلوچستان بالاترین آمار را داشت (۲،۱۲،۱۳،۴۹).

#### بحث:

تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو یک بیماری ویروسی مشترک بین انسان و حیوان می‌باشد که حیوانات نقش مهمی در انتقال ویروس به انسان را دارا می‌باشند و اشخاص در ارتباط با حیوانات در معرض خطر بالای ابتلا به این بیماری می‌باشند این بیماری به جز ایران در مناطقی از کشورهای آسیای میانه ( تاجیکستان، ترکمنستان، ازبکستان و قزاقستان) نیز گزارش شده است (۳،۲۵،۴۸).

برخوردار است. ایمنو تراپی غیر فعال با استفاده از ایمنو گلوبولین اختصاصی CCHF در درمان CCHF مفید گزارش شده است (۱۶).

#### پیشگیری

بهترین راه برای پیشگیری از تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو استفاده شخصی از وسایل، جلوگیری از نیش کک و محدود کردن تماس با حیوانات می‌باشد (۹،۲۱). برای استفاده از حیوانات بایستی قبل از کشتار و صادرات نکات بهداشتی از جمله پوشیدن لباس ایمنی و استفاده از دافع حشرات برای جلوگیری از گزش کک توصیه شده است شیر غیر پاستوریزه و گوشت غیر پخته نیز بایستی مصرف گردد. انتقال عفونت از انسان به انسان معمولاً به وسیله تماس خون آلوده یا بافت آلوده صورت می‌گیرد که در نتیجه استفاده از لباس محافظ، دستکش، عینک ایمنی و ماسک صورت به منظور کاهش تماس توصیه شده است (۴۶). دامپزشکان، محققان و کارکنان کشتارگاه بایستی به منظور کاهش تماس با موارد مشکوک احتیاط‌های لازم را رعایت کنند و بعد از یک تماس با ریسک بالای ابتلا به بیماری، داروهای پیشگیری کننده را مصرف نمایند (۳۳،۴۷).

تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو در ایران

مطالعات پراکنده‌ای در مورد ویروس CCHF در ایران از سال ۱۹۷۰ انجام شده بود اما تا سال ۱۹۹۹ به خاطر حمله‌ی این بیماری، این بیماری جزء مشکلات سلامتی عمومی شناخته نشده بود در سال ۲۰۰۰ چینیکار و همکاران درصد عفونت را در کل ایران تعیین کردند که استان‌های سیستان و بلوچستان، اصفهان، فارس و خوزستان بیشترین آمار عفونت را در مقایسه با سایر استان‌ها داشتند. در سال ۲۰۰۲ ژنوم ویروس

در طی یک دهه گذشته شده است. تشخیص زود هنگام این بیماری برای پیش گیری از انتشار آن در میان افراد سالم بسیا مهم می باشد. درمان با ریبویرین ممکن است در مراحل اولیه بیماری مفید باشد (۵۰).

اما به صورت واضح مشخص است که کنترل جمعیت کنه ها نقش مهمی را در کنترل این بیماری دارد (۱۹). تغییرات آب و هوایی در ایران و کشورهای همسایه همچون خشکسالی و گرم شدن هوا باعث افزایش جمعیت کنه ها و در نتیجه افزایش آمار ابتلا به این ویروس

#### منابع:

1. Chinikar S, Persson SM, Johansson M, Bladh L, Goya M, Houshmand B, et al. Genetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran. *J Med Virol*, 2004;73:404–11.
2. Chinikara S., Ghiasia, S.M., Hewsonc R., Moradia M., Haeri A., Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran and neighboring countries, *Journal of Clinical Virology*, 2010,47 :110–114
3. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, McGillivray GM, ErasmusMJ, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1987;36:120–32.
4. Mardani M, Bijani B. Clinico-epidemiologic features and outcome analysis of hemorrhagic forms of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Iran. 41st Annual Meeting of IDSA, October 9-12, 2003; San-Diego, United States: 763.
5. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JA, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, et al. Congo-Crimean hemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet*, 1980;2:939–41.
6. Zavitsanou, A., Babatsikou, F. and Koutis, C. Crimean Congo Hemorrhagic fever: an emerging tick-borne disease. *Health Science Journal*, 2009,3(1):10-18.
7. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal The Center for Food Security & Public Health. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. [http://www. Cfsphiastate.edu/Factsheets/pdfs/crimean\\_congo\\_hemorrhagic\\_f ever.pdf](http://www.Cfsphiastate.edu/Factsheets/pdfs/crimean_congo_hemorrhagic_fever.pdf). Accessed on 20-05-2013.
8. World Health Organization (2013) WHO Fact Sheet No. 208. WHO, Geneva, Switzerland
9. Maltezou, H.C., Andonova, L., Andraghetti, R., Bouloy, M., Ergonul, O., Jongejan, F., Kalvatchev, N., Nichol, S., Niedrig, M., Platonov, A., Thomson, G., Leitmeyer, K. Zeller, H. (2010) Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness

10. Moradi AR, Chinikar S, Oshaghi MA, Vatandoost H, Houlakoui Naeini K, Zahirnia AH, et al. Molecular detection of Crimean–Congo Hemorrhagic Fever (CCHF)(virus in ticks (Ixodidae, Argasidae) of Hamedan Province, Iran. *Biochem Cell Arch* 2008;8(1):119–23.
11. Chinikar S, Goya MM, Shirzadi MR, Ghiasi SM, Mirahmzdi R, Haeri A, et al. Surveillance & Laboratory Detection System of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Iran. *Transbound Emerg Dis*, 2008;55(5–6):200–4.
12. Hoogstraal, H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol*, 1979,15: 307–417.
13. Mardani M, Bijani B. Clinico-epidemiologic features and outcome analysis of hemorrhagic forms of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Iran. 41st Annual Meeting of IDSA, October 9-12, 2003; San-Diego, United States: 763.
14. Chinikar S. Seroepidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever in human and domestic animals in Iran by analyzing the quantities of specific IgM and IgG against the virus of the disease by ELISA method. *J Vet Org* 2003;3:69–73.
15. Estrada-Pena A. Forecasting habitat suitability for ticks and prevention of tick-borne diseases. *Vet Parasitol*, 2001, 98:111-32.
16. Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, Patz JA. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector- and rodent-borne diseases. *Environ Health Perspect*, 2001, 109: 223-33.
17. Camicas JL, Cornet JP, Gonzalez JP, Wilson ML, Adam F, Zeller HG. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Senegal. Latest data on the ecology of the CCHF virus. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994,87:11–6.
18. Fisherhoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khourshid M, McCormick JB. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*, 5-1995,346:474.
19. Garcia S, Chinikar S, Coudrier D, Billecocq A, Hooshmand B, Crance JM, et al. Evaluation of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus recombinant antigen expressed by Semliki Forest Suicide virus for IgM and IgG antibody detection in human and animal sera collected in Iran. *J Clin Virol*, 2006,35:154–9.
20. Ergonul, O. Crimean-Congo hemorrhagic fever *Lancet Infect Dis*, 2006,6: 203-14.
21. Bajpai, S. and Nadkar, M.Y. () Crimean Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 2011, 193: 941 – 944.
22. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1969,131: 233-36.
23. Mardani M. Nosocomial Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran, 1999-2000. *Clin Microbiol Infec* 2001; 7 (suppl 1):213.



24. Whitehouse, C. A. (2004) First Crimean-Congo Hemorrhagic fever. *Antiviral Res*, 64: 145–160.54. Drosten, C., Kummerer, B.M., Schmitz, H. and Gunther, S. (2003) Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers *Antiviral Res*, 57: 61–87.
25. Yadav, P.D., Cherian, S.S., Zawar, D., Kokate, P., Gunjekar, R., Jadhav, S., Mishra, A.C. and Mourya, D.T. Genetic characterization and molecular clock analyses of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human and ticks in India, 2010–2011. *Infection, Genetics and Evolution* 14: 223–231.
26. Marriott AC, Nuttall PA. Comparison of the S RNA segments and nucleoprotein sequences of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Hazara and Dugbe viruses.
27. *Virology*, 1992, 189:795–9.
28. Marriott AC, Polyzone T, Antoniadis A, Nuttall PA. Detection of human antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus using expressed viral nucleocapsid protein. *J Gen Virol*, 1994;75:2157–61.
29. Ergonul O, Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever a global perspective. Netherlands: Springer; 2007.
30. Nichol ST. Bunyaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, vol.2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1603–33.
31. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis*, 1989 11: S794–800.
32. Van Eeden PJ, Joubert JR, Van de wal BW, King JB, De kock A, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part 1, clinical features. *S Afr Med*, 1985;68:711–7.
33. The Center for Food Security & Public Health. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. [http://www.Cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/crimean\\_congo\\_hemorrhagic\\_fever.pdf](http://www.Cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/crimean_congo_hemorrhagic_fever.pdf). Accessed on 20-05-2013.
34. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Exp Biol Med*, 1969, 131:233–6.
35. Mardani, M. and Jahromi, M.K. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Archives of Iranian Medicine*, 2007, 10(2): 204 – 214.
36. Chumakov MP, Belyaeva AP, Voroshilova MK, Butenko AM, Shalunova NV, Semashko IV, et al. Progress in studying the etiology, immunology, and laboratory diagnosis of Crimean hemorrhagic fever in the USSR and Bulgaria. In: *Mater 15 Nauchn Sess Inst Polio Virus Entsefalitov*, 1968, 3:100–3.

37. Donets, M.A., Rezapkin, G.V., Ivanov, A.P. and Tkachenko E.A. Immunosorbent assays for diagnosis of Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF). *Am J Trop Med Hyg*, 1982, 31:156–162.
38. Drosten, C., Kummerer, B.M., Schmitz, H. and Gunther, S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers *Antiviral Res*, (2003) ,57: 61–87.
39. Garrison, A.R., Alakbarova, S., Kulesh, D.A., Shezmukhamedova, D., Khodjaev, S., Endy, T.P. and Paragas, J. (2007) Development of a TaqMan–Minor Groove Binding Protein Assay for the Detection and Quantification of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Am J Trop Med Hyg*, 77(3): 514–520
40. Wölfel, R., Paweska, J.T., Petersen, N., Grobbelaar, A.A., 68:711–717. Leman, P.A., Hewson, R., Georges-Courbot, M.C., Papa, 42. Palomar, A.M., Portillo, A., Santibáñez, P., Mazuelas, D., A., Günther, S. and Drosten, C. (2007) Virus Detection and Monitoring of Viral Load in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Hemorrhagic Fever Virus Patients. *Emerg Infect Dis*, 13(7):1097-1100.
41. Wray SK, Gilbert BE, Knight V. Effect of ribavirin triphosphate on primer generation and elongation during influenza virus transcription in vitro. *Antiviral Res*. 1985;5: 39 – 48.
42. Wray SK, Gilbert BE, Noall MW, Knight V. Mode of action of ribavirin: effect of nucleotide pool alterations on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res*. 1985; 5: 29 – 37
43. Fisher-Hoch SP, Khan AJ, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*. 1995; 346: 472 – 475.
44. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986; 314: 20 – 26.
45. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with
46. Morikawa, S., Saijo, M. and Kurane, I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 30: ticks and prevention of tick-borne diseases. *Vet Parasitol*, 2007, 375-89.
47. Christova, I., Di Caro, A., Papa, A., Castilletti, C., Andonova, L., Kalvatchev, N., Papadimitriou, E., Carletti, F., Mohareb, E., Capobianchi, M. R., Ippolito, G. and Rezza, G. (2009) Crimean-Congo hemorrhagic fever, southwestern Bulgaria. *Emerg Infect Dis*, 15:983–985.
48. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ghazi R, Amer T. A sero-epidemiological survey for Bunyaviridae and certain other arboviruses in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ,1983,77:446–50.

49. Chinikar S, Goya MM, Shirzadi MR, Ghiasi SM, Mirahmzdi R, Haeri A, et al. Surveillance & Laboratory Detection System of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Iran. *Transbound Emerg Dis*, 2008;55(5-6):200-4.
50. Mardani M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Mortazavi-Tabatabaei SA, ed. *Important Zoonoses in Iran*. Tehran: Ministry of Health and Education. 2005;219-220