

Biyolojik Silah Olarak Hemorajik Fever Virusları: Teşhis, Tedavi ve Kontrol

Mehmet KALE* Firdevs MOR**

Geliş Tarihi: 08.02.2006

Kabul Tarihi: 27.02.2006

Özet: Hemorajik Fever Virus (HFV)'ları, zoonotik özellik taşıyıp insanlarda "Viral Hemorajik Fever Sendromu" na neden olurlar. Bu viruslar içinde arenaviruslar, bunyaviruslar, flaviviruslar ve filoviruslar yer almaktadır. HFV'ları, Rusya, Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Kore tarafından biyolojik silah olarak kullanılmıştır.

Bu derlemede, biyolojik silah ajanı olarak kullanılan ve biyoterörizme hizmet edebilecek HFV'ları için çeşitli kamu, özel ve askeri kurum ve kuruluşlarca uygulanan ve yeni geliştirilen teşhis, tedavi ve kontrol yöntemleri açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemorajik fever viruslar, biyolojik silahlar, teşhis, tedavi, kontrol.

Hemorrhagic Fever Viruses as Biological Weapons: Diagnosis, Treatment and Control

Summary: Viral Hemorrhagic Fever (VHF) viruses cause "Viral Hemorrhagic Fever Syndrome" as they had zoonotic characteristic. These group of viruses cover arenaviruses, bunyaviruses, flaviviruses and filoviruses. VHF viruses were used as a biological weapon by the Russia, the United States of America and the North Korea.

In this review, the method of diagnosis, treatment and control, which have been just developed by military and civil foundations, were explained for VHF prepared on the purpose of service for bioterrorism and as biological weapons agent.

Key Words: Haemorrhagic fever viruses, biological weapons, diagnosis, treatment, control.

Giriş

Hemorajik Fever Virus (HFV) enfeksiyonları, ateş ve kan damarlarında sızmaya bağlı kanama ile seyretmektedirler. Bu enfeksiyonlara neden olan viruslar *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* ve *Flaviviridae* aileleri içerisinde yer almaktadırlar¹². *Filoviridae* ailesinde yer alan Ebola ve Marburg, *Arenaviridae* ailesinde yer alan Lassa fever ve Yeni Dünya Arenaviruslar [Arjantin (Junin), Bolivya (Machupo), Venezuela (Guanarito) ve Brezilya (Sabia)],

Bunyaviridae ailesinde yer alan Rift Valley fever, Kırım-Kongo hemorajik fever ve Hantaviruslar, *Flaviviridae* ailesinde yer alan Sarı humma, Omsk hemorajik fever ve Kyasanur forest disease viruslarının önemli biyolojik silahlar olarak kullanıldığı bildirilmiştir⁵.

Hemorajik Fever Virusları RNA karakterinde genoma sahiptirler. Bu virusların büyük bir çoğunluğu artropodlar veya rodentler tarafından taşınır. Ayrıca virus saçılımının hasta ve kadavralarla direkt temas, kan, vücut salgıları veya hava aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir¹¹. Hemo-

* Arş. Gör. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Burdur Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, 15100, Burdur.

** Yrd. Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Burdur Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 15100, Burdur.

rajik Fever Virus enfeksiyonundan şüpheli tüm olgular önce yerel ve bölge sağlık kuruluşlarına, ardından Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezine (CDC) bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), doğal gelişen salgınlar ve ihbar edilmiş olgularda akut HFV sendromunun erken teşhisi için gözetim altına alma standartlarını geliştirmiştir⁴. WHO, sağlık kuruluşlarınca bildirilen herhangi bir akut ateş, hemorajik veya purpurik deri kızarıklıkları, epistaksis, hematezis, hemoptozis, dışkıda kan veya diğer kanamalı semptomlardan herhangi iki tanesinin görülmesini dikkate aldığını belirtmiştir^{4,5}. Bununla birlikte aşırı yorgunluk, ateş, baş ve kas ağrıları, öksürük, kusma, karın ağrısı ve ishal diğer genel klinik bulgular olarak eşlik edebilmektedir^{4,10}.

Sivil biyolojik savunma uzmanları HFV'lerinin insanlar üzerinde kullanıldıklarında ciddi tehlikeler oluşturabileceğini ifade etmişlerdir¹². Bu tehlikeleri aşağıdaki başlıklarda toplam mümkündür: Yüksek düzeyde hastalığa yakalanma ve ölüm oranı, kişiden kişiye yaygın bulaşma, hava yoluyla bulaşma, etkili olabilecek aşılardan yoksunluğu veya sınırlı olması, halk sağlığı çalışanlarında muhtemel korku ve endişe yaratması, etkenin patojen ve toksin olması, fazla oranda üretilebilme uygunluğu, doğada kalıcı olması, HFV salgınlarının sporadik seyirli olup kolaylıkla tespit edilememeleri, araştırma ve geliştirme programlarında öncelikli biyolojik silah olarak kullanılmalarıdır¹. Bu nedenlere bağlı olarak, HFV'leri üzerinde her türlü çalışmaların yapılabileceği özel hazırlanmış biyogüvenlik seviyesi yüksek laboratuvar sistemleri kurulmuştur^{7,29}.

Rusya, Marburg virusu silah olarak üretmiş ve Ebola, Lassa fever, Rift Valley fever, Sarı humma ve Yeni Dünya Arenavirüsleri üzerine araştırmaları devam ettirmiştir. Birleşik Devletler biyolojik silah araştırmalarında Lassa fever, Rift Valley fever, Sarı humma ve Yeni Dünya Arenavirüsleri üzerinde çalışmaktadır. Kuzey Kore, Sarı humma virusu silah olarak üretmiştir²⁰.

Teşhis

Biyoterörist saldırılarının olduğu bir yerde, etkenin yayıldığı kişilerde öncelikli olarak teşhis için yüksek düzeyde şüphe göstergeleri aranmalıdır. Biyoterörist kaynaklı olmayan ve doğal olarak gelişen HFV olgularında hastalık bulaşmasının seyahat (Afrika veya Asya'ya), enfekte hay-

van karkasları, enfekte insan veya hayvanlarla temas ve enfekte artropod ısırıkları ile gerçekleştiği ifade edilmiştir²⁷. Bu etkenlere bağlı hastalıklarda klinik semptomlardaki değişkenlikler teşhisi zorlaştırmaktadır. Dünya'da, Klinik Mikrobiyoloji ve Halk Sağlığı laboratuvarları bu virüslerden herhangi birini hızlı teşhis eden ekipmana sahip olmadığı için CDC ve Amerika Birleşik Devletleri Askeri Tıp Enfeksiyon Araştırma Merkez (USAMRIID)'lerinin özel 2D seviyesindeki laboratuvarları kurulmuştur²⁵.

Amerika Birleşik Devletlerinde, herhangi bir biyoterörist saldırı durumunda klinik teşhis testlerinin koordinasyonu için Laboratory Response Network (LRN) sistemi geliştirilmiştir. Bu laboratuvarlarda biyoterörist ajanları test etmek için tüm metotlar standardize edilmiştir. Bu sistemdeki laboratuvarlar 3 seviyeye ayrılmıştır:

a-LRN nöbetçi laboratuvarları: A seviyesindedir. Bu klinik laboratuvarların biyogüvenlik seviyesi-2 (BSL-2)'dir. Bu laboratuvarların görevi, ilk tanıma laboratuvarları olup; "tanıma, ortaya çıkarma ve sevk" işlevi görürler.

b-LNR referans laboratuvarları: B ve C seviyesindedir. Bu klinik laboratuvarların biyogüvenlik seviyesi-3 (BSL-3)'tür. Bu laboratuvarların görevi, devletle ilişkisi olmayan test protokolü ve içeriklerini incelemektir. "Sevk ve ortaya çıkarma" görevleri vardır.

c-LNR ulusal laboratuvarları: D seviyesindedir. Bu klinik laboratuvarların biyogüvenlik seviyesi-4 (BSL-4)'tür. Günümüzde bu laboratuvarlar yalnızca CDC ve USAMRIID'de vardır. Bu ulusal laboratuvarların görevi, Biyoteröizm'de kullanılan ajanların "onaylama, geçerlilik ve arşivleme" işlemini yapmaktır^{3,7}.

Hemorajik fever virus etkenleri ile enfekte hastalardan laboratuvar örneklerinin (hava geçirilmeyen tüp sistemleri-Triton X-100) dikkatle alınması, çift koruma poşetlerine geçirilmesi, testte kullanılan aletlerle kontaminasyonun önlenmesi, örnek nakillerinin koruyucu ekipmana sahip eğitim görmüş laboratuvar uzmanları tarafından gerçekleştirilmesi gereklidir^{2,9}.

Ebola ve Marburg viruslarının teşhisi erken dönemde nazal swablardan ve solunum akıntularından yapılmaktadır. Teşhiste; Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), ELISA, elektron mikroskopi ve virus izolasyonu kullanılmaktadır⁶. RT-PCR metodu ile Ebola, Marburg, Dengue, Kırım-Kongo, Rift Valley fever ve Sarı humma viruslarının RNA miktarı ve hızlı tespiti yapılabilmektedir⁵.

Arenaviruslardan Lassa Fever (Eski Dünya grubu), Arjantin ve Bolivya viral hemorajik viruslarının teşhisi için kan, idrar veya boğaz çalkantı sıvısı alınmaktadır. ELISA, Immunofloresans Testi (IFA), RT-PCR ve virus izolasyonu kullanılmaktadır. Lassa ve Sarı humma viruslarının kontrolünde duyarlı ve hızlı sonuç verdiği için IFA veya ELISA testleri kullanılmaktadır. Aynı durum Lenfositik Choriomeningitis virus, Yeni Dünya hemorajik fever virusları içinde geçerlidir. Rift Valley Fever Virus ve Sarı humma virusu için de benzer yöntemler kullanılmaktadır⁵.

İmmunohistokimyasal metotlar ile hasta örneklerinden direkt çalışılabildiği, yöntemin hassas, hızlı ve spesifik olduğu açıklanmıştır. Örneklerin formalin ile fikze edilerek Ebola, Marburg ve diğer hemorajik fever virus tespitlerinin yapılabildiği ifade edilmektedir³⁶.

Elektron mikroskopi ile serum, lökosit ve dokular kullanılarak HFV'lerinin hızlı teşhisinin yapılamadığı bildirilmiştir²⁹.

Hücre kültür metodu virus izolasyonu için gereklidir. Ancak HFV etkenleri son derece tehlike arz etmesi nedeniyle sadece BSL-4 laboratuvarlarında yapılabilmektedir. Birçok hemorajik fever virusu Vero ve diğer memeli hücre kültürlerinde çoğaltılabilmektedir. Hemorajik fever virusları ve viral antijen varlığı lökosit veya herhangi enfekte dokudan hücre kültürlerinde kontrol edilmektedir⁵. Bu hücre kültürlerinde oluşan sitopatolojik effekt (CPE) 2-3 gün içinde gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, virusların identifikasyonu için PCR testinin yapılması tavsiye edilmektedir²⁰.

Tedavi

Hemorajik Fever Virus enfeksiyonlarında, destekleyici tedavi önem arz etmektedir. Bunun için; vücudun sıvı-elektrolit dengesine, kan dolaşımına ve basıncına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir¹⁶. Bazı durumlarda, intravenöz sıvının geri dönüşümü olmayan hipotansiyona ve akciğer ödeme neden olduğu gözlenmiştir¹⁶. Bu enfeksiyon durumunda erken dönemde vazopressor sistemi destekleyiciler, mekanik ventilasyon ve renal dializ uygulamalarına ihtiyaç duyulabileceği açıklanmıştır²⁰. Ancak intramuskuler enfeksiyonlarda; aspirin, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve antikoagulant terapilerin sakıncalı olduğu ifade edilmiştir^{3,20}.

Hemorajik fever virus enfeksiyonunun tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış antiviral ilaçların mevcut olmadığı bildirilmiştir. Bir nükleosit analogu olan Ribavirinin, arenaviruslar ve bunyaviruslara karşı bazı in vivo ve in vitro ortamlarda etkinliği varken, filoviruslar veya flaviviruslara karşı hiçbir etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir²¹.

Lassa fever ve Yeni Dünya Arenavirusları ile enfekte olmuş hastalarda Ribavirin ile yapılan bazı denemelerde mortalite oranının azaldığı görülmüştür²⁴. Ancak Ribavirin beyine iyi yerleşmediğinden bu patojenlerin sinir sisteminde etkisini devam ettirdiği açıklanmıştır²².

Hemorajik fever virusları için lisanslı bir aşı yoktur. Ancak endemik bölgelere giden kişilere yüksek etkinliğe sahip "Sarı humma canlı attenüe 17D" aşısı uygulanmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır. Sarı humma canlı aşısının üretimi sınırlı düzeyde yapılmaktadır. Bu aşı hastalığın 3-6 günlük kısa periyodu ve aşılama sonrası nötralizan antikorların gelişmesi nedeniyle koruyuculuk sağlamamaktadır²⁷.

Yeni Dünya grubu (Arjantin, Bolivya, Brezilya ve Venezuela) viral hemorajik virus enfeksiyonlarında aşılar canlı ve attenüe özelliktedir. Bu aşılar USAMRIID (301-619-2833) tarafından kullanıma sunulmuştur. Bu enfeksiyon için konvalesans plazma içerisine hastalık başlangıcının 8. gününde 2 veya daha fazla ünite nötralizan antikorların verilmesi tavsiye edilmektedir²³.

Dengue virus enfeksiyonunda yeni bir tetra-valan aşı üretmek en önemli hedefdir. Çünkü virusun 4 alt tipi vardır. Kemirgen ve maymunlarda başarılı olmasına rağmen insanlarda etkin bir aşı bulunamamıştır³⁴. Monovalan ve tetra-valan Dengue canlı attenüe aşıları günümüzde test edilmiştir²⁶. Ancak bu virusun subtipleri arasındaki farklılıklar aşılarda koruyucu etkisini sınırlandırmaktadır.

Ebola aşıları maymunlarda, Kobay ve farelerde test edilmiştir. Geisbert ve arkadaşları¹⁸ maymunlarda yaptıkları denemelerde başarılı olduklarını açıklamışlardır. Yapılan bir başka araştırmada da Ebola virus glikoproteinini ve nükleoproteinlerinin bir DNA aşısı kullanımı ile Kobaylarda immunité sağlandığı ifade edilmiştir³⁵. Ebola ve Marburg hemorajik fever viruslarında, aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Primatlara Ebola glikoprotein kodlaması yapılmış aşının ilk dozu verildiğinde 28 gün boyunca pri-

matların Ebola virusuna karşı korunduğu rapor edilmiştir³². Eğer bu aşı girişimi hızlandırılabilirse, insanlarda Ebola hemorajik fever salgınlarının kontrolü için de önemli bir aşılama stratejisi oluşturulabileceği düşünülmektedir³².

Kobaylarda Ebola ve Lassa fever viruslarına karşı bivalan aşı geliştirilmiştir³¹. Maymunlarda Lassa fever virus glikoproteinleri test edilmiş, glikoproteinlerin (G₁ ve G₂) iki alt tipinde immunité sağlanmış ve nükleoprotein kullanımı ile aşı geliştirilmiştir¹⁵. Bazı insan olmayan primatlarda, filovirus ve Lassa fever virusları için üretilen aşuların başarı sağladığı da tespit edilmiştir^{15,31}.

Marburg virusuna karşı immunité birkaç yolla oluşturulabilmiştir. Özellikle bu durumlar için DNA aşısı veya alfavirus RNA replikasyonu ile inaktive Marburg virus, canlı attenüé Marburg virus ve Marburg virus glikoprotein kullanılmıştır³¹.

İnsanlarda geçerli olmasına rağmen, fare ve maymunlarda Rift Valley fever virusuna karşı tedavi ve korunma için çeşitli immunomodülatörler test edilmiştir³³. Koyun ve sığırlarda Rift Valley fever virusun mutajen attenüé suşunun güvenli ve etkili olduğu tespit edilmiştir²⁸. Yaygın olarak kullanılmamasına rağmen USAMRIID, formalinle inaktive ettiği Rift Valley fever virus aşısını (TSI-GSD-200) yaklaşık 600 kişiye uygulamış ve iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir¹². Rift Valley fever virusu için 2 aşı mevcuttur. Bunlardan biri formalin ile inaktive edilmiş ve laboratuvar çalışanlarına verildiğinde güvenilir ve etkili olduğu gözlenmiştir³⁰.

Kyasanur Forest Disease virus aşısı formalinle inaktive edilerek hücre kültürlerinde üretilmiş ve hastalığın endemik olduğu Hindistan'da test edilmiştir¹³.

Kontrol ve Önlemler

Hemorajik fever viruslarına karşı geliştirilen aşuların ve etkili terapilerin yetersiz olması nedeniyle hastalıktan korunma yollarını izlemek gerekmektedir. Şüpheli HFV olgularında derhal hastane enfeksiyon uzmanına, yerel veya bölge sağlık kuruluşlarına ihbar yapılmalıdır. Enfeksiyon kontrol uzmanı diğer klinik laboratuvar uzmanlarıyla koordinasyon kurmalıdır¹⁴.

Hemorajik fever virus enfeksiyonlarında korunma sağlanabilmiş olsa da, bugün için en

büyük eksikliğin salgın hastalık durumunda yeterli miktarda stok aşuların bulunmadığı ifade edilmektedir²⁷. Bu enfeksiyonlarda koruyucu aşuların ve etkili ilaç tedavisinin eksikliği nedeniyle de HFV'larına karşı spesifik koruyucular kullanılmalıdır. Hava yoluyla bulaşmada virusun solunum sisteminde yüksek etkinliğe sahip olmasından ötürü, hasta negatif basınçlı bir odaya yerleştirilmeli, saatte 6 ile 12 kez hava değişimi sağlanmalı, solunan hava direkt ortamdan uzaklaştırılmalı veya tekrar sirkülasyon öncesi yüksek etkinliği olan HEPA filtrelerden geçirilmeli ve kapı izolasyonu sađlanmalıdır¹⁷. Bu ortamların sağlanması genellikle zordur. Bu nedenle hastaların bulunduğu odalar hastanenin bir bölümünde ayrı olarak bulundurulmalıdır. Hastane çalışanları, aile üyeleri ve diğer hastalar için de gerekli tedbirler alınmalı, giriş-çıkışlar sınırlandırılmalıdır. Bütün sağlık çalışanları ve laboratuvar personelinin filovirus veya arenavirus ile enfekte hastalarla ilişkiye girmemesi gerekmektedir. Bu virusların bazıları klinik iyileşmeyi izleyen dönemde uzun bir süre vücut sıvılarında görülebilir ve hastanın iyileşme döneminde hastalık riski devam etmektedir. Üstelik bu hastalar klinik iyileşme sonrası 3 ay boyunca seksüel aktivitelerden kaçınılmalıdırlar¹⁶.

Postmortem Uygulamalar

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Kontrol Merkezi (CDC) ölüm sonrası standart önlemlerin alınmasının gerekli olduğunu vurgulamıştır. Buna göre; kullanılan alet ve gereçlerin temizliği ve dezenfeksiyonu yapılmalı, tüm şüpheli otopsilerde güçlendirilmiş hava saflaştırıcı maskeler (N-95, PAPRs ve HEPA) kullanılmalı, otopsiler negatif basınçlı odalarda yapılmalı, kadvralar uzmanlarca önlem alınarak sınırlı bir temas içinde taşınmalı, HFV ile enfekte kadvralar mumyalanmadan yakılmalı veya kadvra sızıntı yapmayan taşıyıcılara (gaz, sıvı, buhar ve kokuların dışarıya sızmasını engelleyen çoklu aliminyum yapraklardan yapılmış) konmalıdır¹⁹.

Hemorajik Fever Virus ajanlarından kaynaklanan kontaminasyonun ortadan kaldırılması (dekontaminasyon) protokolü:

Hemorajik Fever Virus ile enfekte veya şüpheli hasta elbiselerinin hava ve su geçirmez plastik torbalara konulması, şüpheli hastaların

sabunlu su ile yıkanması ve çevresel dezenfeksiyon için çamaşır suyu kullanılması (standart kullanım: % 6-6.15 Sodyum hipoklorit veya fenol, 9 kısım suya 1 kısım çamaşır suyu konulur) önerilmektedir. Özellikle Ebola ve Marburg enfeksiyonlarında hastaya ait tüm yatak örtüleri ve giysilerin otoklavlanması veya sıcak su ve çamaşır suyu ile yıkanması, sağlık çalışanlarının özel koruyucu elbiseler (PPE) kullanmasının gerekli olduğu açıklanmıştır. Bu enfeksiyonlardan ölen kişilere mumyalama işleminin yapılmamasının ve defin veya yakma işlemlerinde enfekte hasta ile kontakt ilişkisinin minimal düzeye indirilmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir⁸.

Sonuç

Hemorajik fever virus enfeksiyonlarının insandan-insana bulaşma mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Açıkçası hava yolu ve kontakt ilişkiyle bulaşma önemlidir. Tüm hemorajik fever virus enfeksiyonlarının teşhisi için hızlı teşhis metotlarının geliştirilmesi ve bunun için de özel hazırlanmış BSL koşullarında çalışılması gerekmektedir.

Hemorajik fever virus enfeksiyonlarına karşı tedavi amaçlı yeni aşı ve ilaçlar geliştirilmiştir. Ribavirin şu an için kullanılabilen FDA onaylı tek etkili ilaçtır. Bu ilaç HFV'larının tümüne etkili olmayıp geniş kullanım alanı da yoktur. Fakat yine de ribavirin stoklarının artırılması ve üzerinde bir çok araştırma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, HFV'larının tedavileri için hedefe yönelik yeni antiviral ilaçlar da geliştirilmelidir. Ayrıca, kontrol programları hakkında tüm sivil ve askeri sağlık ve savunma uzmanlarının eğitilip bilinçlendirilmesi de önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. ALIBEK K, HANDELMAN S. Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World, Told From the Inside by the Man Who Ran It. Delta Random House, New York, 319,1999.
2. ANONYMOUS. Management of Patients with Suspected Viral Hemorrhagic Fever-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 475-479. Erişim Tarihi: 03.01.2006.
3. ANONYMOUS. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Category A agents, January 10, 2002. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp>. Erişim Tarihi: 03.01.2006.
4. ANONYMOUS. <http://www.bt.cdc.gov/Agent/VHF/VHF.asp> Erişim Tarihi: 03.01.2006.
5. ANONYMOUS. <http://www.cbwinfo.com/Biological/Viruses.html>. Erişim Tarihi: 03.01.2006.
6. ANONYMOUS. <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl4/bmbl4s3.htm>. Erişim Tarihi: 03.01.2006.
7. ANONYMOUS. <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl4/b4aa.htm> Erişim Tarihi: 03.01.2006.
8. ANONYMOUS. <http://www.unc.edu/depts/spice/bioterrorism>. Erişim Tarihi: 03.01.2006.
9. ARMSTRONG LR, DEMBRY LM, RAINEY PM. Management of a Sabia Virus-Infected Patients in a US Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 176-182.
10. BRAY M. Defense Against Filoviruses Used as Biological Weapons. Antivir Res 2003; 57: 53-60.
11. BORIO L, INGLESBY T, PETERS CJ, SCHMALJOHN AL, HUGHES JM, JAHRLING PB, KSIAZEK T, JOHNSON KM, MEYERHOFF A, O'TOOLE T, ASCHER MS, BARTLETT J, BREMAN JG, EITZEN EM, HAMBURG M, HAUER J, HENDERSON DA, JOHNSON RT, KWIK G, LAYTON M, LILLIBRIDGE S, NABEL GJ, OSTERHOLM MT, PERL TM, RUSSELL P, TONAT K. Hemorrhagic Fever Viruses as Biological Weapons. J A M A 2002; 287: 2391-2405.
12. CONNELL N, DATTILO P. Smallpox and Hemorrhagic Fever Viruses: Agents of Bioterrorism. Curr Treat Opt in Infect Dis 2003; 5: 3-9.
13. DANDAWATE CN, DESAI GB, ACHAR TR, BANERJEE K. Field Evaluation of Formalin Inactivated Kyasanur Forest Disease Virus Tissue Culture Vaccine in 3 Districts of Karnataka State. Indian J Med Res 1994; 99: 152-158.
14. DOWELL SF, MUKUNU R, KSIAZEK TG, KHAN AS, ROLLIN PE, PETERS CJ. Transmission of Ebola Hemorrhagic Fever: A Study of Risk Factors in Family Members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999; 179: 87-91.
15. FISHER-HOCH SP, HUTWAGNER L, BROWN B, McCORMICK JB. Effective Vaccine for Lassa Fever. J Virol 2000; 74: 6777-6783.
16. FRANZ DR, JAHRLING PB, FRIEDLANDER AM. Clinical Recognition and Management of Patients Exposed to Biological Warfare Agents. J A M A, 1997; 278: 399-411.

17. GARNER JS. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53-80.
18. GEISBERT TW, PUSHKO P, ANDERSON K. Evaluation in Nonhuman Primates of Vaccines Against Ebola Virus. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 503-507.
19. INGLESBY TV, DENNIS DT, HENDERSON DA. For the Working Group on Civilian Biodefense. Plague as a Biological Weapon. *JAMA* 2000; 283: 2281-2290.
20. JAHRLING P. Viral Hemorrhagic Fevers. In: *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Falls Church, Virginia: Office of the Surgeon General, 591-602, 1989.
21. KENYON RH, CANONICO PG, GREEN DE, PETERS CJ. Effect of Ribavirin and Tributylribavirin on Argentine Hemorrhagic Fever (Junin Virus) in Guinea Pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 521-523.
22. KILGORE PE, KSIAZEK TG, ROLLIN PE. Treatment of Bolivian Hemorrhagic Fever with Intravenous Ribavirin. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 718-722.
23. MAIZTEGUI JI, McKEE KT, BARRERA ORO JG. Protective Efficacy of a Live Attenuated Vaccine Against Argentine Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis* 1998; 177: 277-283.
24. McCORMICK JB, KING IJ, WEBB PA. Lassa Fever: Effective Therapy with Ribavirin. *N Engl J Med* 1986; 314: 20-26.
25. McKEE KT, ORO JG, KUEHNE AI, SPISSO JA, MAHLANDT BG. Candid No. 1 Argentine Hemorrhagic Fever Vaccine Protects Against Lethal Junin Virus Challenge in Rhesus Macaques. *Intervirology* 1992; 34: 154-163.
26. MILLER J, ENGELBERG S, BROAD WJ. *Germs: Biological Weapons and America's Secret War*. Simon & Schuster, New York, 352, 2001.
27. MONATH TP. Yellow Fever: An Update. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 11-20.
28. NIKLASSON B, PETERS CJ, BENGTSSON E, NORRBY E. Rift Valley Fever Virus Vaccine Trial. *Vaccine* 1985; 3: 123-127.
29. PETERS CJ, JAHRLING PB, KHAN AS. Patients Infected with High-Hazard Viruses. *Arch Virol* 1996; 11: 141-168.
30. PITTMAN PR, LIU CT, CANNON TL. Immunogenicity of an Inactivated Rift Valley Fever Vaccine in Humans. *Vaccine* 1999; 18: 181-189.
31. PUSHKO P, GEISBERT J, PARKER M. Individual and Bivalent vaccines Based on Alphavirus Replicons Protect Guinea Pigs Against Infection with Lassa and Ebola Viruses. *J Virol* 2001; 75: 11677-11685.
32. SULLIVAN NJ, SANCHEZ A, ROLLIN PE, YANG ZY, NABEL GJ. Development of a Preventive Vaccine for Ebola Virus Infection in Primates. *Nature* 2000; 408: 605-609.
33. SWANEPOEL R, SHEPHERD AJ, LEMAN PA. Epidemiologic and Clinical Features of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-132.
34. SWANEPOEL R, COETZER JA. *Rift Valley Fever: Infectious Diseases of Livestock With Special Reference to Southern Africa*. Oxford University Press, New York, 688-717, 1994.
35. XU L, SANCHEZ A, YANG Z. Immunization for Ebola Virus Infection. *Nat Med* 1998; 4: 37-42.
36. ZAKI SR, SHIEH WJ, GREER PW. A Novel Immunohistochemical Assay for The Detection of Ebola Virus in Skin. *J Infect Dis* 1999; 179: 36-47.