

Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi

Nazif Elaldı

Giriş

Viral hemorajik ateş (VHA), insanlarda farklı viruslar tarafından oluşturulan, ateş ve kanama ile karakterli bir klinik sendromdur. Günümüzde hemorajik ateş oluşturan viruslar, *Filoviridae* (Marburg virusu ve Ebola virusu, *Arenaviridae* (Lassa virusu ve Junin, Machupo, Sabia ve Guanarito virusları), *Bunyaviridae* (Kırım-Kongo hemorajik ateş virusu [CCHFV], Rift Vadisi ateşi virusu [RVFV] ve Hantavirus) ve *Flaviviridae* (sarı ateş virusu ve dang virusu) gibi RNA viruslarıdır (1). Bu viruslarla olan infeksiyonların seyri sırasında hastalarda ishal, kas ağrıları, öksürük, baş ağrısı, pnömoni, ensefalopati ve hepatit gibi oldukça geniş klinik belirtiler görülmektedir. VHA için hemoraji karakteristik olmasına rağmen, hemoraji olmadan da hastalığın olabileceği unutulmamalıdır. Günümüzde modern yoğun bakım tekniklerine rağmen bu infeksiyonlar önemli oranda ölümle sonuçlanmaktadır. Neredeyse bütün VHA'lar tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olmasına rağmen başta bu bölgelere olan seyahatler nedeniyle dünyanın diğer bölgelerinde de görülebilen hastalıklardır (2,3).

Tarihçe

Kırım-Kongo hemorajik ateşi (CCHF) hastalığının etkeni olan CCHFV, *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsine mensup bir RNA virusudur. Virus, insanlarda diğer hemorajik ateş virusları gibi yaygın ekimoz, mukozal, gastrointestinal ve genitöüriner kanama ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile giden akut bir infeksiyon oluşturmaktadır (4). Bu virusun neden olduğu hemorajik ateş hastalığı ilk kez II. Dünya Savaşı yıllarında, 1944 ve 1945 yaz aylarında Batı Kırım steplerinde çoğunlukla ürün toplamaya yardım eden Sovyet askerleri arasında görülmüş ve 200' den fazla kişiyi etkilemiştir (5-7). O zamanlar hastalığın kene ile ilişkisi belirlenmiş ve hastalığa Kırım Hemorajik Ateşi adı verilmiştir. İlerleyen yıllarda aynı hastalığın eski Sovyetler Birliği'nin özellikle Orta Asya Cumhuriyetleri olmak üzere diğer bölgelerinde de uzun yıllardan bilindiği, yine eski Yugoslavya ve Bulgaristan'da da olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra etken virus, hastalığın akut döneminde kandan ve *Hyalomma marginatum marginatum* yetişkin keneleri ve larval formlardan izole edilmiştir. Başlangıçta izole edilen virusun muhtemelen laboratuvar şartlarında saklanamadığı ve kaybolduğu düşünülmektedir (7,8). Kongo virusu ise 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilmiştir. Aradan geçen 11 yıl sonra 1967 yılında Simpson ve arkadaşları (9), 5'i laboratuvar kaynaklı 12 sarılıklı hasta tanımlamış ve virus, yenidoğan farelere injekte edilerek soyutlanmıştır. Aynı araştırmacılar, 1956 yılında izole edilen virus ile sonradan izole edilen virusların aynı virus olduklarını bildirmişlerdir. 1969 yılında ise

Kongo virusu ile Kırım Hemorajik Ateşi viruslarının biyolojik olarak benzer virus olduğu gösterilmiştir (10). İleri araştırmalar, virusun Afrika'da yalnız Kongo'da değil, Doğu ve Batı Afrika'da da olduğunu göstermiştir. Aynı gruptan olan Hazara virusu ise ilk kez Pakistan'da izole edilmiştir. CCHFV'nin Hazara virusu ve Nairobi koyun virusu ile bağlantılı olduğu laboratuvar çalışmalarından anlaşılmıştır. Günümüzde bu viruslar *Nairovirus* cinsini oluşturmaktadır (8). İlerleyen yıllarda hastalığın Bulgaristan, Pakistan, Irak, Büyük Sahra'nın güneyindeki Afrika ülkeleri, eski Sovyetler Birliği ve Yugoslavya, Yunanistan, Arabistan Yarımadası, Dubai, Kuveyt ve Kuzeybatı Çin'de epidemiler yaptığı bildirilmektedir (11-14).

Bulaşma

CCHFV, insanlara başlıca vektör olan *Hyalomma* cinsi keneler ile bulaşıp zoonotik infeksiyon oluşturmaktadır. Günümüzde yaklaşık 850 tür kene tanımlanmıştır. Bu kenelerin vahşi hayvanlarda olduğu kadar evcil hayvanlarda da olabildiği bilinmektedir (15,16). CCHFV, daha önce aralarında *Hyalomma truncatum*, *Hyalomma marginatum rufipes*, *Hyalomma impeltatum*, *Hyalomma impressum*, *Amblyomma variegatum* ve *Boophilus decoloratus* türü de olan 30 civarında keneden izole edilmiştir. Etken virus aynı şekilde sığır, koyun, keçi, yabani tavşan ve tilki gibi hayvanlardan da izole edilmiştir (4,8,17). Virus, genelde insanlara ya infekte kenelerin ısırması ile, ya da viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokulara temas ile bulaşmaktadır (18). Başka bir bulaşma yolu ise nozokomiyal bulaşmadır (9,12,16,19-26). Bir araştırmada 123 CCHF olgusunda predispozan faktörler incelenmiş, 54 (%44)'ünde kene ısırığı öyküsü, 45 (%37)'inde hayvan teması ile birlikte kene ısırığı ve 7 (%6)'sinde hastanede CCHF hastası ile temas (nozokomiyal bulaşma) öyküsü bulunduğu bildirilmiştir. Geri kalan 17 (%13) olguda predispozan faktör belirlenememiş olmakla birlikte kene ısırığı olabileceği bildirilmektedir (27). Güney Afrika Cumhuriyeti'nde oluşan CCHF olguları incelendiğinde kene ısırığı hikayesi, kene bulunulan ortamlarda yaşanması, potansiyel infekte hayvanlara ait organ teması veya infekte hastalar ile temasın bulaşmada önemli olduğu görülmektedir (28). Hastalığın inkübasyon dönemi, kene ısırığından sonra 2-12 gün arasında değişmektedir (7,29). Hastane personeli arasında indeks olguyu takiben gelişen olgularda (nozokomiyal infeksiyonlar) ise 3-10 (ortalama 5.6) gündür (12, 20, 29).

CCHFV, kenelere deneysel şartlarda intra-anal yoldan inoküle edildikten 36 saat sonra replike olmaya başlar ve 3-5 gün sonunda maksimum virus seviyesine ulaştıktan sonra azalarak aylarca kenelerde bulunabilmektedir (30). Vektör kenelerin larval ve nimfal fazı, Güneydoğu Avrupa ve Güney Afrika arasında göç eden göçmen kuşlar da dahil olmak üzere kuşlar üzerinde bulunabildiği gösterilmiştir. Bu kuşların virusun iki

Tablo 1. Irak' da Yıllara Göre CCHF Olguları ve İnsidans (1/100 000) (38)

Yıllar	Olgu sayısı	İnsidans
2001	4	0.02
2000	4	0.02
1999	2	0.01
1998	2	0.01
1997	11	0.05
1996	48	0.22
1995	48	0.23
1994	39	0.19
1993	48	0.24
1992	65	0.34
1991	196	1.00
1990	42	0.22
1989	38	0.21

kıta arasında taşınmasına yol açabildiği düşünülmektedir (8). Virus, sığır ve koyun gibi *Hyalomma* türü keneler için konak olan hayvanlarda belirtisiz infeksiyon ve bir hafta kadar süren geçici viremi oluşturmaya rağmen insanlarda hastalığa neden olmaktadır (17). İnfekte keneler arasında trans-stadial ve trans-ovariyal geçiş olduğu bilinmektedir. Kenelerin nimf ve larva formları için küçük memeli hayvanlar ve kuşlar, erişkin formları için ise büyük memeli hayvanlar konaktır. Virus, küçük memeli hayvanlarda da viremi ve hafif infeksiyon oluşturmak suretiyle bu hayvanları keneler için kaynak haline getirebilmektedir (15). Yabani kuşlarda CCHFV antikorlarına rastlanmasına rağmen daha önceleri kuş ve kümes hayvanlarının CCHFV'ye dirençli olduğu kabul ediliyordu. Daha sonra 1987 yılında devekuşlarındaki CCHF prevalansının diğer yabani kuşlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18). Nitekim Kasım 1996'da Güney Afrika'da bir devekuşu çiftliğindeki mezbahada çalışan 17 olguya CCHF tanısı konmuştur. Devekuşlarının diğer kuşlar gibi CCHF'ye dirençli olduğu bilinmesine rağmen yoğun kene ısırıklarına maruz kalması ile infekte oldukları düşünülmektedir (19). Bir bölgede virus bulaşmasını başlıca vektör kenelerin yoğunluğu ve vektörleri infekte edecek olan konağın bolluğu gibi faktörler de etkilemektedir (6).

Risk Grupları

Hastalık için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar (çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri), veterinerler, hasta hayvan ile teması olanlar ve akut hastalarla temas olasılığı olduğundan endemik bölgelerde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ile deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır. Epidemisi sırasında muhtemelen evcil hayvanlar konak hacmini genişletmektedir (7,15,28, 31,32).

Dünyada Yıllara Göre CCHF Epidemileri

Doğu Avrupa ve Asya'daki CCHF epidemilerinin genellikle insanlar tarafından oluşturulan çevresel şartlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Kırım'daki ilk epideminin, İkinci Dünya Savaşı yıllarında kene ile infekte olmuş bölgelerin tari-

ma açılması nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Daha sonra eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'da olan epidemilerde ise zirataçlılık ve hayvancılıktaki değişmelere bağlıdır (18). Bulgaristan'da ortalama yıllık 25 CCHF olgusu geliştiği bildirilmektedir (33).

Hastalık mevsimsel özellik göstermektedir. Eski Sovyetler Birliği'nde Haziran ve Temmuz aylarında olgu sayısı açısından en yüksek sayıya ulaşılmaktadır (7). Güney Afrika Cumhuriyeti'nde olguların çoğu ilkbahar ve sonbaharda ortaya çıkmaktadır (15). Genel olarak hastalığın Haziran-Eylül arasındaki aylarda ortaya çıktığı bildirilmektedir (16). Bununla birlikte bölgeye göre değişmekte ve Ocak ayında da görülebilmektedir (34).

Daha önce 1944-1945 yıllarında eski Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'daki epidemilere ilaveten Çin'de ilk olgu Çin'in kuzeybatısında 1965 yılında tanımlanmış, daha sonra 1965-1994 yılları arasındaki yaklaşık 30 yıllık süre içinde görülen 260 CCHF olgusundan 54 (%21)'ünün ölüm ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Aynı ülkede aynı bölgede 1997 yılında 45 gün süren bir epidemide 26 olgudan 5 (%20)'i ölümlerle sonuçlanmıştır (35). Hastalık Balkan ülkelerinden Makedonya'da 1976 yılında küçük bir epidemiyi yapmış ve bu epidemide 10 olgu görülmüştür (36).

Ortadoğu ülkelerinden Irak'ta 1979 yılında sekizi kadın ikisi erkek yaşları 18 ile 60 yıl arasında değişen 10 CCHF olgusundan 7'sinin öldüğü bildirilmiştir. Bu epidemiyi Irak'tan bildirilen ilk epidemidir. Bunlardan ikisinin sağlık personeli ve bulaşmanın nozokomiyal olduğu bildirilmektedir (37). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yakın zamanda hastalığın 1989-2001 yılları arasında bu ülkedeki insidansını yayımlamıştır (Tablo 1). Buna göre yıllık insidans 0.01/100 000 ile 1/100 000 arasında değişmektedir. İnsidansın en yüksek olduğu 1991 yılında 196 olgu bildirimini yapmıştır (38).

Güney Afrika'da 1981 yılına kadar 123 CCHF olgusu tanımlanmış, bu olgulardan 27 (%22)'si fatal seyretmiştir (27). Güney Afrika Cumhuriyeti'nde Ekim 1994'te 400 kişinin çalıştığı bir devekuşu çiftliğinde 17 CCHF olgusu bildirilmiş, bunlardan biri ölümlerle sonuçlanmıştır (18).

Pakistan'da majör CCHF epidemilerinin 1975, 1986, 1996, 1998, 1999 ve 2000 yıllarında oluştuğu bildirilmektedir. Bu ülkede en son 2002 yılında Rawalpindi'de bir doktor ve hastasının hemorajik ateş nedeniyle öldükten sonra aynı bölgede yüzden fazla kişinin karantina altına alındığı kaydedilmektedir (39). Aynı ülkede batıda Belucistan bölgesinde 2000 yılı Eylül ayındaki bir salgında ikisi sağlık personeli olmak üzere toplam 8 kişinin hemorajik ateş nedeniyle, muhtemelen de CCHF nedeniyle öldüğünün sanıldığı belirtilmiştir (40). Pakistan'da 1976-2000 yılları arasında Pakistan Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen resmi rakamlara göre toplam 101 CCHF olgusu tanımlandığı ve bu olgulardan %40'ının hastalık nedeniyle öldüğü şeklindedir (Tablo 2) (41). WHO ise aynı ülkede 2001 yılı içinde 40'tan fazla yeni CCHF olgusu geliştiğini bildirmektedir (42).

Suudi Arabistan'ın Mekke şehrinde 1989-1990 yılları arasında mezbaha çalışanları arasında 40 CCHF olgusu tanımlanmış, bunlardan 12 (%30)'si ölmüştür. Daha sonra 1991-1993 yılları arasında o bölgede hayvanlardan toplanan başta *Hyalomma* türleri olmak üzere çeşitli tür kenelerden virus araştırıl-

Tablo 2. Pakistan'da CCHF Epidemileri (1976-2000) (41)

Yıllar	Bölge	Olgu sayısı	Ölen sayısı
1976	Rawalpindi	13	3
1978	Baluchistan	9	8
1987	Quetta	6	2
1994	Sibi	4	1
1995	Kohlu	6	4
1998	Kohlu	5	1
1999	Peshawar	6	2
2000	Sibi/Quetta	7	3
2000	Laki Marwat	2	1
2000	Peshawar	1	0
2000	Loaralai/Quetta	37	12
2000	Karachi	5	3
Toplam		101	40

miş, ama virusa rastlanamamıştır. Bu ülkeye CCHFV'nin konuy ithalatı ve infekte keneler ile bölgeye girdiği ve artık burada endemik olduğu düşünülmektedir (43). Birleşik Arap Emirliği'nde 1994 Kasım'ında ülkenin Sağlık Bakanlığı tarafından kasaplar ve mezbaha çalışanları arasında hemorajik ateş olgularının olduğunu bildirilmesi üzerine aynı ülkede Kasım 1994 ile Mart 1995 arasında CCHF şüpheli olgular taranmış ve 16'sı et ve et ürünleri satan market işçisi, mezbaha işçisi ve deri fabrikası işçisi olmak üzere 35 olgu CCHF olarak tanımlanmıştır. Bu olgular arasındaki mortalite %62 olarak verilmiştir (31).

Umman'dan 1995-1996 yılları arasında 4 olgu (34), Afganistan'dan 1998 yılı Mart ayı içinde 12 (%64)' si fatal 19 olgu (44), Kazakistan'dan 1999 yılı Mart ayı içinde 2'si fatal 10 olgu (45), Rusya'nın Stavropol bölgesinden 1999 yılı Temmuz ayında 6 (%9)'sı fatal 65 olgu (46-48), Kosova'dan 2001 Haziran ayı içinde 69 olgu (18'inde tanı kesin, 6'sı fatal) bildiri yapılmıştır (49).

Ocak 2001 ile Ekim 2002 arasındaki yaklaşık 2 yıllık süreçte İran'dan 140'tan fazla sporadik CCHF olgusu rapor edilmiştir (50). Başka bir kaynağa göre ise Ocak 2000'de 50 CCHF şüpheli (22'si doğrulanmış) olgudan 4'ü ölmüştür. Nisan-Ekim 2001'de 36 olgudan 4 (%11)'i ölüm ile sonuçlanmıştır. Ocak-Temmuz 2002 arasında oluşan 41 olgudan 6 (%15)'sının öldüğü bildirilmektedir (38). Dünyada en son epidem Moritanya'dan rapor edilmiş ve Mart 2003'te 35 olgudan 6 (%17)'sının öldüğü belirlenmiştir (46).

Nozokomiyal CCHF Epidemileri

CCHFV'nin, başlıca bulaşma yolu olan kene ısırığına ila ve olarak ilerlemiş kliniği olan hastalara ait kan ve/veya kanlı sekresyonlarla direkt temas ve hava yolu ile bulaşabildiği de açıktır. Literatürde infekte hastalar ile temastan sonra gelişen nozokomiyal CCHF epidemileri de bulunmaktadır. Bu epidemilerde mortalite oranları kene ısırığından sonra gelişmiş CCHF olgularına göre yüksektir. Esasında nozokomiyal bulaşmanın olduğu, hastalığın tanımlandığı 1944 yılında da bilinmesine rağmen nozokomiyal bulaşmayı sonraki epidemiler

doğrulamıştır. Bulgaristan'da 1960'lı yıllardaki bir epidemide 14 sağlık çalışanından %40'ının CCHF nedeniyle öldüğü rapor edilmiştir (16).

Pakistan'ın Rawalpindi bölgesinde 1976 yılında gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle opere edilen ve sonradan CCHF tanısı alan bir hastayı ameliyat eden 4 sağlık personelinin 2'sinin CCHF nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (20). Yine başka bir nozokomiyal epidemide de Suudi Arabistan'da bir hastanenin acil kliniğinde bir olgunun resüsitasyonundan sonra 7 ikincil olgu ortaya çıktığı şeklindedir. CCHFV'nin laboratuvar laboratuvar personeline de bulaşabildiği bilinmektedir. 1967 yılında Güney Afrika Cumhuriyeti'nde 5 laboratuvar kaynaklı olgu bulunmaktadır (9, 19). Irak'ın Bağdat şehrinde 1979 yılında bir indeks CCHF olgusunun takibi sırasında 2 sağlık personelinin hastalanarak öldüğü rapor edilmiştir (21).

Dubai'de bir hastanede 1979 yılı Kasım ayında bir indeks CCHF olgusunu takiben gelişen hastane epidemisinde olgunun takibini üstlenen 5 sağlık personeline CCHF gelişmiş ve bu olgulardan 2'si CCHF nedeniyle kaybedilmiştir (12).

Bu epidemide olgular irdelenirse,

- İlk hasta bir ameliyat hemşiresi, indeks olgunun kan ve vücut salguları ile temasa ilaveten ölmeden önce hastaya ağızdan-ağıza resüsitasyon yapmış (eksitus);
- İkinci hasta bir anestezi uzmanı, indeks olguyu ölmeden önce intübe etmiş (yaşıyor);
- Üçüncü hasta bir tercüman, indeks olgu ile temas öyküsü yok, sadece hasta ile aynı ortamda bulunmuş (yaşıyor);
- Dördüncü hasta bir öğrenci hemşire, indeks olgu ile direkt teması var, olgunun ölmesini takiben morga gönderilmeden önce örtülerle sarıp hazırlanmış (eksitus);
- Beşinci hasta bir doktor, indeks olgu ile direkt temas etmiş (yaşıyor).

Gerçekte olguların ve epideminin geniş şekilde incelendiği başka bir nozokomiyal epidemide de Güney Afrika Cumhuriyeti'nde Cape Town'daki Tygerberg Hastanesi'nde 1984 Eylül ayında oluşmuştur. Bu nozokomiyal epidemide bir indeks olguyu takiben 7 sağlık personeline CCHF bulaşması olmuş, bunlardan biri ölmüştür (22).

Bu epidemideki olgular da irdelenirse,

- İlk hasta bir doktor, hasta ile teması yok, sadece hastanın bulunduğu odayı ziyaret etmiş (eksitus);
- İkinci hasta altı hemşireden ilki, servis sorumlusu, indeks olgu ile teması yok (yaşıyor);
- İkinci hemşire indeks olgu ile temas etmiş, eline iğne batmış (yaşıyor);
- Üçüncü hemşire indeks olgu ile temas etmiş, eline iğne batmış (yaşıyor);
- Dördüncü hemşire indeks olgu ile temas etmiş (yaşıyor);
- Beşinci hemşire indeks olgu ile temas etmemiş, sadece hastanın bulunduğu odanın açıldığı koridorda görev yapmış, hasta odasına girmemiş, indeks olguya ait atık torbası ile temas etmiş (yaşıyor);
- Altıncı hemşire, indeks olguya ilaveten nozokomiyal olguların hepsi ile temas etmiş, eline iğne batmış (yaşıyor).

Bu nozokomiyal epidemide hastalık bulaşmasının bariyer yöntemleri uygulanmasıyla kontrol altına alındığı bildirilmiştir (22). Bu hastanedeki epidemide sırasında indeks olgu ile birlikte toplam 8 CCHF olgusu takip edilmiş, epidemiyolojik araştırmalar sırasında sağlık personeli arasında 3'ü iğne batması olmak üzere toplam 9 yaralanma saptanmış, bu yaralanmalardan 3'ünde CCHF gelişmiştir. Buna göre iğne batmasının oluşturduğu morbidite 3/9 (%33)'ten fazla değildir. Aynı araştırmada hemoraji gelişen hastalar ile toplam 46 temas öyküsü saptanmış, bunlardan 4'ünde CCHF gelişmiştir. Buna göre infektivite oranı 4/46 (%8.7)'dir. Hemoraji gelişen ve gelişmeyen hastalar ile olan toplam 459 temas öyküsü saptanmış olup, yaklaşık infektivite oranı 7/459 (%1.5) olarak hesaplanmıştır. Hasta ile temasın olmadığını ifade eden beşinci hemşire sonradan atık torbası ile temas ettiğini ifade etmesi ile CCHFV'nin hem direkt temas ile geçebileceğinin ve hem de CCHF hastalarına ait atık torbalarının potansiyel bulaşma kaynağı olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (25).

Pakistan'da Karaçi'deki Ağa Han Üniversite Hastanesi'nde 1994 Aralık ayında Belucistan'dan gelen bir indeks olguyu gastrointestinal kanama nedeniyle opere eden ikisi cerrah biri anestezi 3 sağlık personeline CCHF bulaştığı bildirilmektedir (23). Yine aynı ülkede Karaçi'deki bir hastanede 2000 yılı Kasım ayında Belucistan'dan gelen bir hasta ile bir sağlık görevlisinin CCHF nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (19). İran'da yakın zamanda farklı tarihlerde ve farklı hastanelerde gelişen 3 nozokomiyal kaynaklı CCHF olgusundan ikisinin öldüğü rapor edilmiştir (24). Bu konudaki son nozokomiyal CCHF epidemisi 2002 yılında Pakistan'ın Rawalpindi bölgesinde gelişmiştir. Bu epidemide de bir indeks olguyu takiben 2 sağlık personeline bulaşma olmuş, bir sağlık personeli bulaşmadan sonraki 13. günde kaybedilirken, diğeri ise ribavirin ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir (26).

Seroepidemiolojik Araştırmalar

CCHFV, vertebralılar arasında sadece insanlarda şiddetli ve fatal infeksiyon oluşturmaktadır. İnsanlarda belirtilen infeksiyonun belirtisiz infeksiyona oranı bilinmemekte ise de yaklaşık 1/5 olarak tahmin edilmektedir (51). Geçmişte CCHF olgularının bildirildiği bölgelerde yaşayan insan ve hayvanlarda CCHFV'ye özgül antikorların ve kenelerde CCHFV'nin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

Kuveyt'te 1982 yılında CCHF dışında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan 502 hastanın 17 (%3.4)'sinin serum örnekleri CCHFV açısından pozitif bulunmuştur (52). Irak'ta 1980 yılında 2005 evcil hayvan arasında yapılan bir sero-epidemiolojik araştırmada 769 koyundan 443 (%58), 562 keçiden 279 (%50), 411 sığırdan 122 (%29), 252 attan 148 (%23) ve 99 dededen 23 (%23)'ünde serum örnekleri CCHFV antikorları açısından yüksek bulunduğu bildirilmiştir (53). Buna ek olarak aynı ülkede hayvan yetiştiricileri arasında yapılan bir çalışmada ise %29 oranında seropozitiviteye rastlanmıştır (54). Bu ülkenin özellikle kuzey kısmında prevalansın yüksek olduğu ve bunun da savaşların veya tarım uygulamalarındaki yeniliklerin yarattığı çevresel değişikliklere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (16). Başka bir serolojik araştırmada ise Birleşik Arap Emirliği'nde 1994-1995 yılları arasında 291 hayvan yetiştirici ve mezbaha işçisinden 12 (%4)'sinde ve 268 büyükbaş hayvandan

19 (%7)'ünde ELISA ile CCHFV-IgG pozitif bulunmuştur. Aynı süre içinde hayvanlardan toplanan 182 keneden 4'ünde CCHFV antijeni pozitif bulunmuştur (31).

Umman'da yakın zamanda evcil büyükbaş hayvanlar, risk grubunu oluşturan insanlar ve keneler arasında yapılan bir sero-epidemiolojik araştırmada 29 sığırdan 1 (%3), inde, 225 keçiden 61 (%27)'inde, 126 koyunun 29 (%23)'ünde, toplam 489 hayvandan 108 (%22)'inde ELISA ile CCHFV-IgG'nin pozitif olduğu gösterilmiştir (34). Aynı araştırmada risk grubunu oluşturan 41 Umman vatandaşından 1 (%2.5)'inde, Umman vatandaş olmayan 241 kişiden 73 (%30)'ünde ELISA CCHFV-IgG pozitif bulunmuştur. Aralarında çoğunlukla *Hyalomma* türlerinin bulunduğu 243 kene havuzundan 19 (%7.8)'ünde ELISA ile CCHFV antijeni pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle kasaplardaki seropozitivite diğerlerine göre anlamlı olarak yüksektir ki bu da kasapların diğerlerine göre daha yüksek oranda taze hayvan eti ve kanı ile teması ile açıklanabilmektedir (34). Hayvan kesildikten sonra eti bekletildiğinde veya işlendiğinde dokudaki pH'nin düşmesine bağlı olarak virusun infektivitesinin kaybolduğuna inanılmaktadır. Dolayısıyla bu etler bir tehlike arz etmemektedir (55). Aynı şekilde İran'daki sığırların yaklaşık %30'unun CCHFV ile infekte olduğu ve bunda büyük oranda İran'a komşu ülkeler olan Afganistan ve Pakistan'dan gelen ithal hayvanların rol oynadığı bildirilmektedir (56).

CCHF'nin dünyadaki dağılımı konusunda anlatılanlar toparlanırsa; günümüze kadar CCHF hastaları şu ülkelerde kanıtlanmıştır: Arnavutluk, Bulgaristan, Sırbistan-Karadağ, Rusya, Orta Asya Cumhuriyetleri, Batı Çin, Pakistan, Irak, Suudi Arabistan, Dubai, Umman, Moritanya, Senegal, Uganda, Güney Afrika, Kenya, Zaire. CCHFV ise şu ülkelerde izole edilmiştir: Yunanistan, İran, Nijerya, Orta Afrika Cumhuriyeti, Kenya, Yukarı Volta, Madagaskar ve Etiyopya. Şu ülkelerde virusun varlığına ait deliller bulunmaktadır: Mısır, Etiyopya, Moritanya, Senegal, Burkino-Faso, Benin, Nijerya, Orta Afrika Cumhuriyeti, Zaire, Kenya, Uganda, Tanzanya, Madagaskar, Zimbabve, Namibya, Güney Afrika, Kuveyt, Dubai, Çin, eski Sovyetler Birliği ülkeleri, Bulgaristan, Türkiye, Macaristan, eski Yugoslavya ve Avrupa Birliği'ne göre Yunanistan, Fransa ve Portekiz. Bu ülkelerden Fransa, Türkiye ve Portekiz'deki bilgiler sınırlıdır (18).

CCHFV ve Biyoterörizm

Bunyaviridae ailesine mensup CCHFV, RVFV ve Hantavirus ile birlikte ABD'de National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) tarafından potansiyel biyoterörizm ajanları listesine alınmıştır. RVFV ve hantaviruslar bu kuruluşun listesinde A kategorisinde, CCHFV ise C kategorisindedir (57). Buna karşın Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin potansiyel biyoterörizm listesinde CCHFV, RVFV ile birlikte B kategorisinde yer almaktadır (58). Bütün Bunyaviridae ailesi, askeri operasyonlarda potansiyel etkili ajanlardır (16). 1990 yılı başlarında Irak'ta CCHFV'nin biyolojik silah olarak geliştirildiğine inanılmaktaydı. Fakat virusun yayılım için biyolojik vektör gereksinimi nedeniyle biyolojik silah olarak kullanılmasına ihtimal verilmemiştir. Yakın zamanda virusun aerosolize halde yayılabileceğinin gösterilmesi virusun biyolojik silah olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (59,60).

Sonuç olarak, CCHF, dünyada her geçen gün bildirilen olgu sayısı ile seropozitif hayvan sayısının artması nedeniyle problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Le Guenno, B. Emerging viruses. *Sci Am* 1995; 273: 56-64
2. Drosten C, Götting S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Günther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (7): 2323-30
3. Schwarz TF, Jager G, Gilch S, Pauli C, Eisenhut M, Nitschko H, Hegenscheid B. Travel-related vector-borne virus infections in Germany. *Arch Virol Suppl* 1996;11: 57-65
4. Watts DM, Ksiazek TG, Linthicum KJ, Hoogstraal H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Monath TP, ed. *The Arboviruses, Epidemiology and Ecology*. CRC Press: Boca Raton FL, 1988: 177-222
5. Chumakov MP, Butenko AM, Chalunova NV *et al*. New data on the virus causing Crimean hemorrhagic fever. *Vop Virusol* 1968; 13: 377
6. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean/Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417
7. Simpson DIH. Viral hemorrhagic fevers of man. *Bull Wld Hlth Org* 1978; 56: 819-32
8. Anonymous. Zaire 1956. <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cchf56.html>
9. Simpson IH, Knight EM, Courtois G, Williams MC, Winbren MP, Kibukamusoke J. Congo Virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolation-clinical notes. *East Afr Med J* 1967; 44: 87-92
10. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131: 233-6
11. Burney MI, Ghafoor A, Saleen M, Webb PA, Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 941-7
12. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, Satti AG, Platt GS, Bowen ET, Simpson DI. Congo/Crimean hemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet* 1980; 2: 939-41
13. Al-Makib W, Lloyd G, El-Mekki A, Platt G, Beeson A, Southee T. Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo/Crimean virus infection. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1984; 78: 474-6
14. Nichol S. Bunyaviruses. In: Knipe D, *et al.*, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1603-33
15. LeDue JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 11): 730-5.
16. Oldfield EC 3rd, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL. Endemic infectious diseases of the Middle East. *Rev Infect Dis* 1991;13 (Suppl 3): 199-217
17. Zeller HG, Cornet JP, Diop A, Camicas JL. Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks (Acari: Ixodidae) and ruminants: field observations of an epizootic in Bandia, Senegal (1989-1992). *J Med Entomol* 1997; 34 (5): 511-6
18. Capua I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathology* 1998; 27 (2): 117-20
19. Anonymous. USSR 1944-1945. <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cchf44.html>
20. World Health Organization. Viral hemorrhagic fever, Pakistan. *Wkly Epidemiol Rec* 1976; 51 (33): 261-2
21. World Health Organization. Viral hemorrhagic fever in Iraq confirmed as Congovirus. *Wkly Epidemiol Rec* 1979; 54: 46
22. 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 I. Clinical features. *S Afr Med J* 1985; 68 (10): 711-7
23. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, *et al*. Outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health* 1998; 3 (2): 878-82
24. Mehrabi-Tavana A, Chinikar S, Mazaheri V. The seroepidemiological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever in three health workers: a report from Iran. *Archives of Iranian Medicine* 2002; 5 (4): 255-8
25. van de Wal BW, Joubert JR, van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985; 68 (10): 729-32
26. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, *et al*. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69 (3): 284-7
27. Anonymous. South Africa 1981. <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cchf81.html>
28. Gear JH. Clinical aspects of African viral hemorrhagic fevers. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 4): 777-82
29. 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 (Suppl 4): 794-800
30. Gonzalez JP, Cornet JP, Wilson ML, Camicas JL. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication in adult *Hyalomma truncatum* and *Amblyomma variegatum* ticks. *Res Vir* 1991; 142(6): 483-8
31. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, *et al*. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57 (5): 519-25
32. Emond RT. Viral hemorrhagic fevers. *J Infect* 1986; 13(2): 103-6
33. Vassilenko MS, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet* 1990; 335: 791-2
34. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR *et al*. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health* 2000; 5 (2): 99-106
35. Papa A, Ma B, Kouidou S, *et al*. Genetic characterization of the mRNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains, China. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 50-3
36. Vesjenjak-Hirjan J, Punda-Polic V, Dobe M. Geographical distribution of arboviruses in Yugoslavia. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1991; 35(2): 129-40
37. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, *et al*. Congo/Crimean hemorrhagic fever in Iraq. *Bull World Health Organ* 1981; 59 (1): 85-90
38. World Health Organization 2003. Communicable Disease profile Iraq. Updated 19 March 2003. Communicable Disease Working Group on Emergencies, HQ Division of Communicable Disease Control, EMRO WHO Office, Baghdad
39. Rizvi M. Pakistan: Congo fever outbreak shows fear, shows lack of capacity. http://gateway.proquest.com/openurl?ctx_ver=z39.88-2003&res_id=xri:pqd&rft_val_fmt=ori:fmt:kev:mtx:journal&genre=article&rft_id=xri:pqd:did=00000270278991&svc_da
40. Ahmad K. Outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Pakistan. *Lancet* 2000; 356 (9237): 1254
41. Anonymous. Country Report Pakistan. Vector-borne diseases in Pakistan. Inter-country workshop on developing a regional strategy for integrated vector management for malaria and other vector-borne diseases, Khortoum, Sudan, January 21-23, 2003
42. World Health Organization. Media reports of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Pakistan. 4 October 2001. http://www.who.int/disease-outbreak-news/n2001/october/CCHF_Pakistan.html
43. El-Azazy OM, Scrimgeour EM. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91 (3): 275-8
44. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Afghanistan. Disease outbreaks reported 8 May 1998. <http://www.who.int/disease-outbreak-news/n1998/may/n8may1998a.html>
45. World Health Organization. Two die of tick-borne fever in south Kazakhstan. <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cchf99.html>
46. World Health Organization. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Russian Federation (update), 26 July 1999. <http://www.who.int/disease-outbreak-news/n1999/july/n26july.html>
47. Bazhenova A. 17 with hemorrhagic fever in Stavropol area, two die.

- Itar-Tass News wire. Jun 15 2000. http://gateway.proquest.com/openurl?ctx_ver=z39.88-2003&res_id=xri:pqd&rft_val_fmt=ori:fmt:kev:mtx:journal&genre=article&rft_id=xri:pqd:did=00000055310149&svc_dat=xri:pqil:fmt
48. Anonymous, Unknown illness in the Russian Federation. <http://www.angelfire.com/punk/lymedisease/cchfRF.html>
 49. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in Kosovo - update 5. 29 June 2001. <http://www.who.int/disease-outbreak-news/n2001/june/29june2001.html>
 50. Mardani M. Nosocomial Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran (1999 - 2000). *Clin Microbiol Infect* 2002; 7 (suppl 1): 2201-13
 51. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Resnikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 92: 260-4
 52. Al-Nakib W, Lloyd G, El-Mekki A, Platt G, Beeson A, Southee T. Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo/Crimean virus infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78 (4): 474-6
 53. Tantawi HH, Shony MO, Al-Tikriti SK. Antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in domestic animals in Iraq: a seroepidemiological survey. *Int J Zoonoses* 1981; 8 (2): 115-20
 54. Al-Tikriti SK, Hassan FK, Moslih IM, Jurji F, Mahmud MIA, Tantawi HH. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Iraq: A seroepidemiologic survey. *J Trop Med Hyg* 1981; 84: 117-20
 55. Swanepoel R. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. In: Beron GW and Steele JH, eds. *Handbook of Zoonoses*, Section B. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 1994: 149-60
 56. Anonymus. Tick-borne haemorrhagic fever in Iran. *Trends in Parasitol* 2002; 18 (8): 344
 57. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). NIAID Category A, B & C Priority Pathogens. http://www.niaid.nih.gov/dmid/biodefense/bandc_priority.htm
 58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Biological agents and Diseases. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp>
 59. Zilinskas RA. Iraq's biological weapons: the past as future? *J Am Med Assoc* 1997; 278: 418-24
 60. Bronze MS, Huycke MM, Machado LJ, Voskuhl GW, Greenfield RA. Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci* 2002; 323: 316-25