

SMALL BITE: **BIG THREAT**

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Epidemiyoloji-Viroloji-Patogenezde Yenilikler



Dr Burcu ÇALIŞKAN DEMİRKIRAN

EKMUD Ankara Günleri

8 Mart 2023



Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

- Viral kanamalı ateş
- Dünya geneli en yaygın kene kaynaklı viral hastalık

2021 WHO Patojenlerin Önceliklendirilmesi

COVID-19

KKKA

Filovirus (Ebola, Marburg)

MERS Co-V & SARS

Lassa ateşi

Nipah ve Henipaviral hastalığı

Rift Vadisi Ateşi

Zika

Hastalık X

Epidemiyoloji

Tarihçe

- 12. yüzyıl, Tacikistan
 - İdrarda, balgamda, karın boşluğunda kan
- Asya Ebola
- Khungribta (kan alma)
- Karakhalak (kara ölüm)

Tarihçe



1944 Kırım

Sovyet Silahlı Kuvvetleri ile Almanya
200 asker, %10 mortalite
Hemorajik sendrom, ateş, şok



1956 Kongo

Demokratik Kongo Cumhuriyeti
Bir çocukta izole



1967 Özbekistan'da Chumakov(Sovyet bilim adamı) virüsü izole eder ve tanımlar



1969 Kongo ve Özbekistan suşlarının antijenik benzerliği tanımlanır

Başlıca Salgınlar

- Eski Sovyetler Birliği (Kırım, Rostov, Astrakhan)
- 1953-1974, Bulgaristan, 1105 vaka
- 1965-1974, Çin, 260 çiftçi
- 1994, Sincan

- Ana salgın bölgeleri Orta Doğu'da (Türkiye ve İran)
- 2002'den günümüze Türkiye'de >10.000 belgelenmiş vaka

- Türkiye ve Bulgaristan
- 1165 koyun, keçi, inek
- Bölgedeki hayvanların seropozitiflik oranı ile insanlarda hastalığın insidansı arasında bir ilişki var
 - Türkiye'nin batı bölgeleride seropozitiflik görülmezken Karadeniz bölgesinde %87

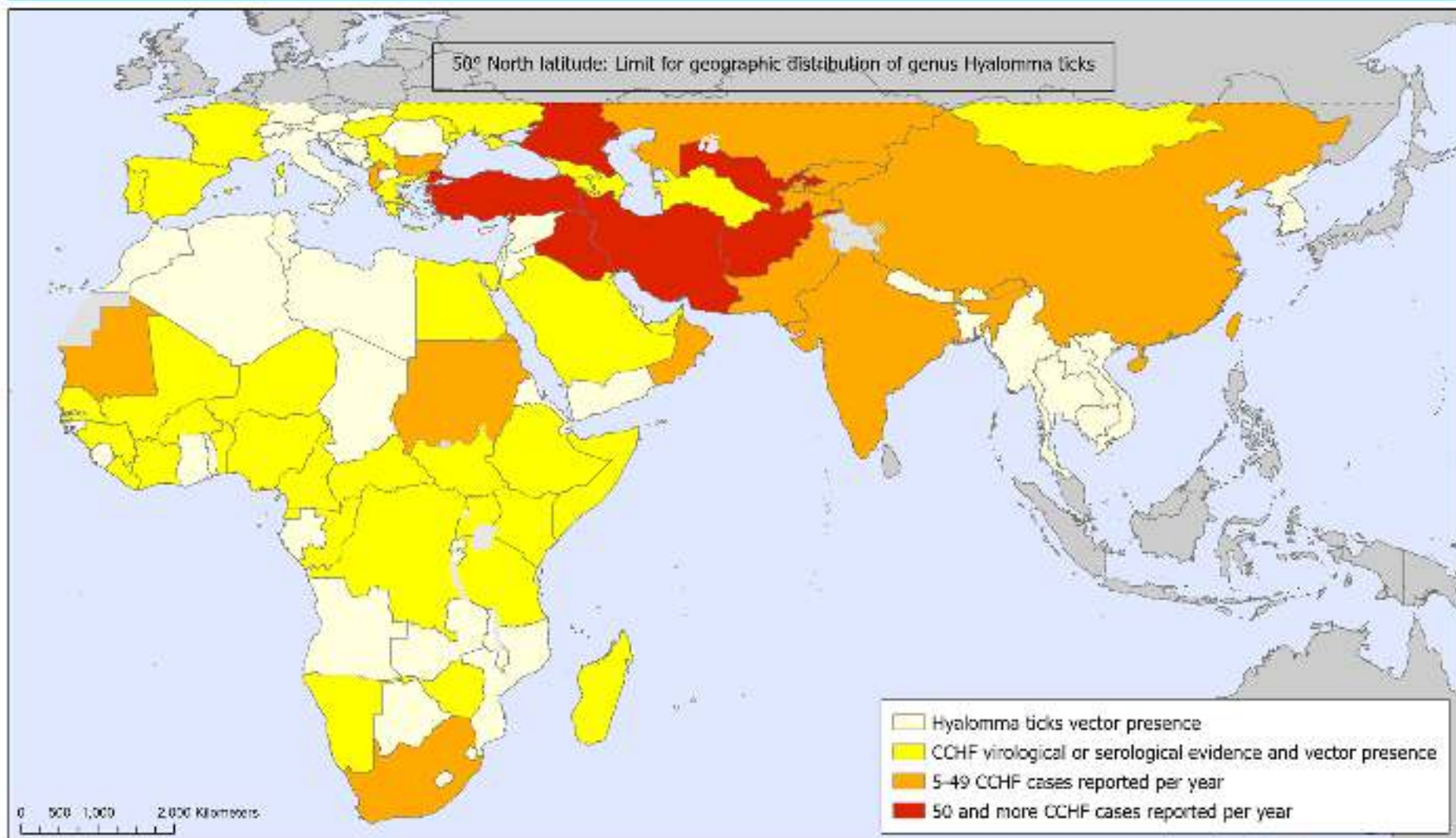


İnsanlarda hastalığa neden olan tüm kene kaynaklı virüsler arasında en yaygın coğrafi dağılım



Tüm arbovirüsler arasında Dang virüsünden sonra en geniş ikinci coğrafi dağılım

Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (2022)



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

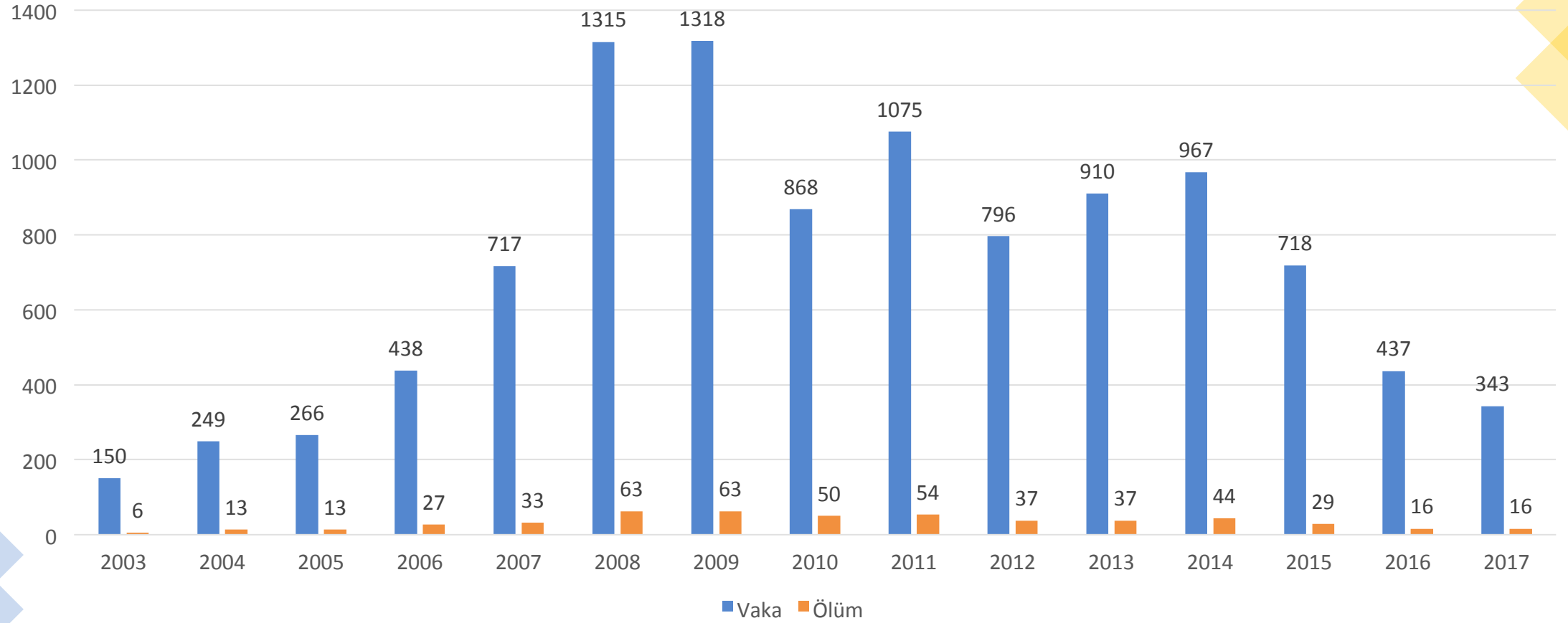
Data Source: WHO - Viral Haemorrhagic Fevers (VHF)
Map Production: Jewgeni Bekler, EYE Secretariat
Map Creation Date: 01 September 2022

3 milyar insan risk altında

500 ölüm/yıl



10.000-15.000 vaka/yıl
Vaka fatalite oranı %5-30
(TR %4-5)



Kırdar, S., & Ertuğrul, M. B. (2009). Kırım-Kongo kanamalı ateşi.

https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoootik-vektorel-hastaliklar-db/zoootik-hastaliklar/1-KKKA/7-Sunumlar/KKKA_Sunum_Hekimlere_Ynelik08.04.2020.pdf

11.06.2020

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Bilim Kurulu Toplandı

A- A+ 

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Bilim Kurulu toplantısı, Sağlık Bakan Yardımcısı Prof. Dr. Emine Alp Meşe başkanlığında gerçekleştirildi. Toplantıda, hastalığın ülkemizdeki mevcut durumu ve kontrolüne yönelik alınan tedbirler değerlendirildi. Hem hayvan hareketliliğinin hem de insan ile hayvan temasının arttığı Kurban Bayramı öncesinde alınacak tedbirler ve stratejiler belirlendi.

Dünya genelinde 30'dan fazla ülkede görülen KKKA, ülkemizde İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşıyor. Diğer ülkelerde hastalığa yakalananların ortalama dörtte biri hayatını kaybediyor. Bazı ülkelerde bu oran yüzde 80'lere kadar çıkıyor. Türkiye'de ise uygulanan tedbirler, sürveyans sistemi ve etkin tedavi yaklaşımıyla ölüm oranı yüzde 4'lerde seyrediyor.

Bu yıl 10 Haziran itibariyle Türkiye genelinde KKKA vaka sayısı geçen yıla göre artış göstererek 480'e ulaştı, 15 kişi ise hayatını kaybetti. KKKA Bilim Kurulunda, bu veriler ışığında alınacak tedbirler ve yürütülecek çalışmalar masaya yatırıldı.

Seroprevalans Çalışmaları

- 1980, Ege bölgesi, IHA ile seroprevalans %9,2
- 2003, Tokat, Ig G seroprevalans %2,5
- 2012, Batı'da Ig G seroprevalans %19,6
 - Kene tutunma öyküsü olanlarda %41,1, olmayanlarda %13

Serter D. Present status of abovirus sero-epidemiology in the Aegean region of Turkey. Zentralbl Bakteriell 1980; 279 (Suppl 9): 155-69.

Ergonul O, Zeller H, Kilic S, Kutlu S, Kutlu M, Cavusoglu S, *et al.* Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. Int J Infect Dis 2006; 10: 465-9.

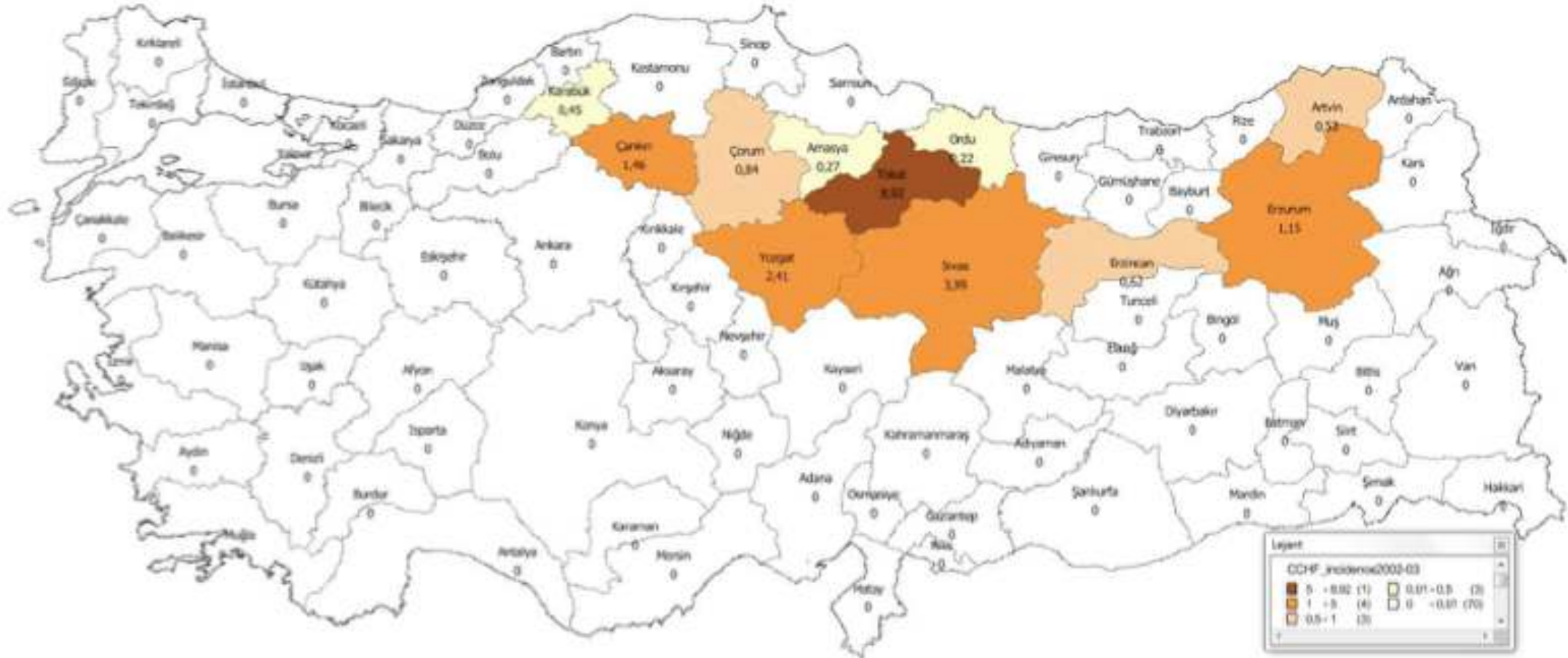
Ertugrul B, Kirdar S, Ersoy OS, Ture M, Erol N, Ozturk B *et al.* The seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever among inhabitants living in the endemic regions of Western Anatolia. Scand J Infect Dis 2012; 44(4): 276-81.

Seroprevalans Çalışmaları

- 2014, KKKA hastalarının yakın temaslıları arasında Ig G pozitifliği yok
 - Solunum ve fiziksel temas ile çok kolay bulaşmıyor
- 2009, kırsal bölgelerde prevalans daha yüksek (%12 - %2)
 - Hayvancılık, çiftçilik

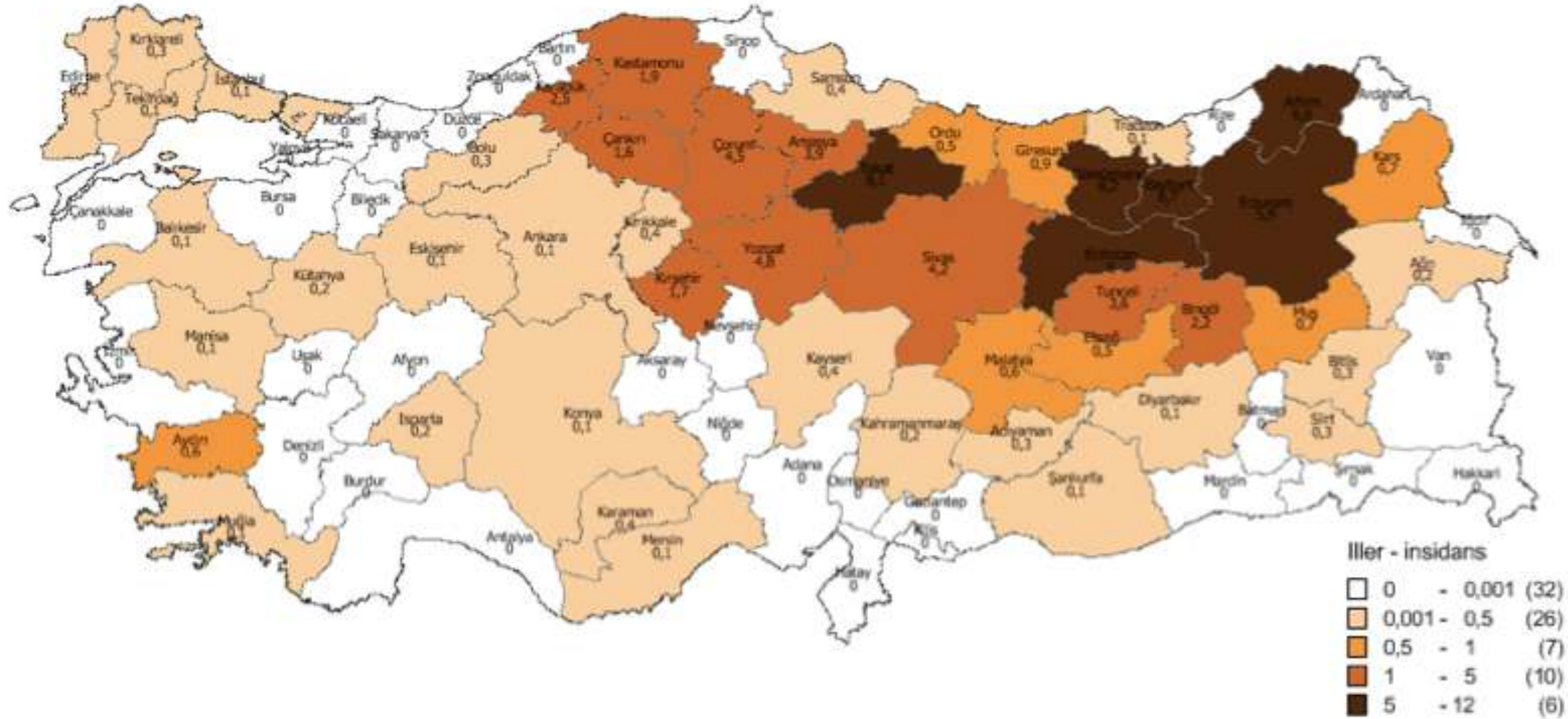


Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2002-2003)



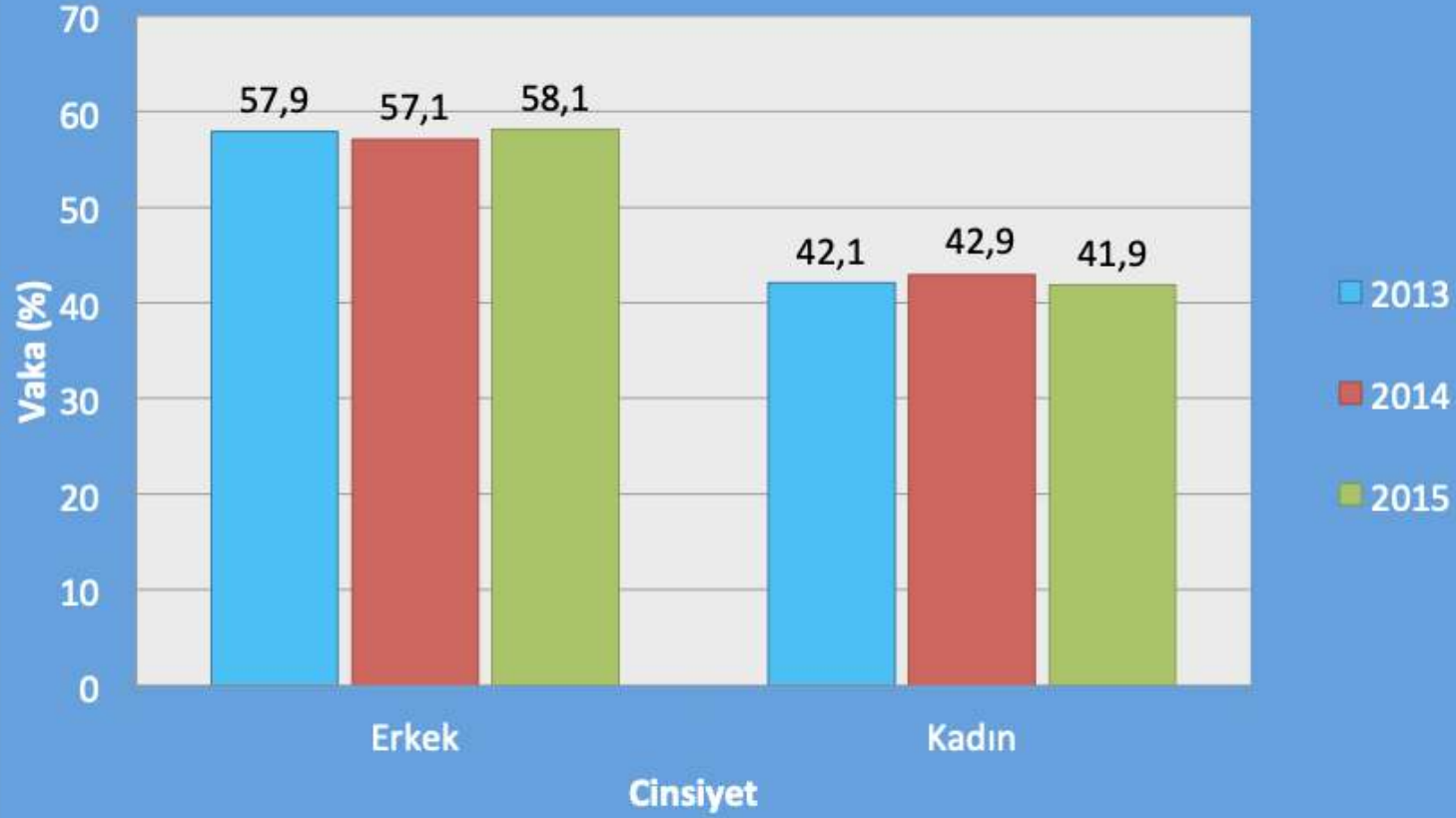


Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası (Türkiye, 2017)





KKKA Vakalarının Cinsiyete Göre Yüzde Dağılımı, 2013-2015





Viroloji



Alem

- Orthornavirae

Şube

- Negarnaviricota

Sınıf

- Ellioviricetes

Takım

- Bunyavirales

Aile

- Nairoviridae

Cins

- Orthonairovirus

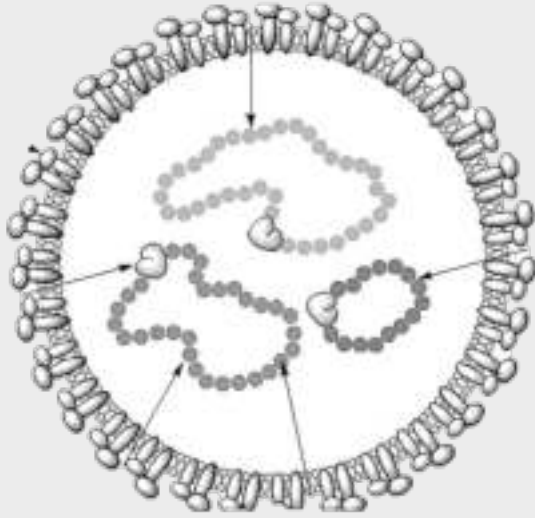
Tür

- Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus

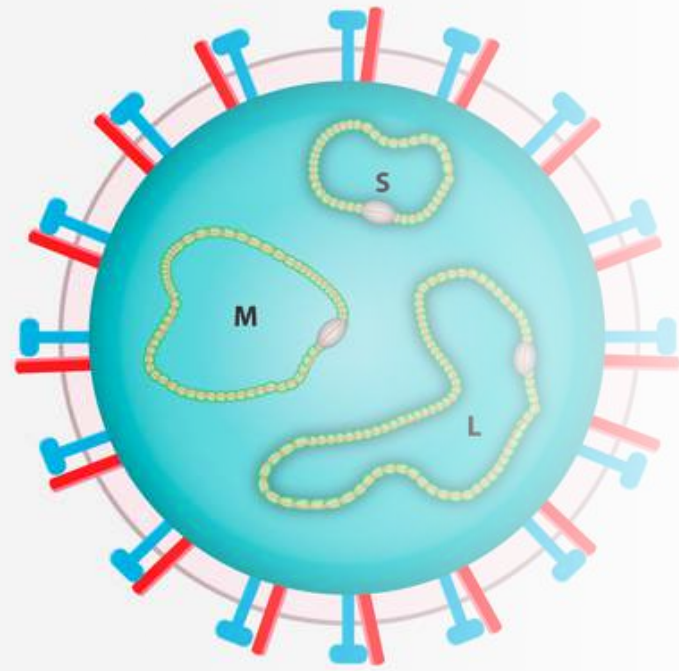
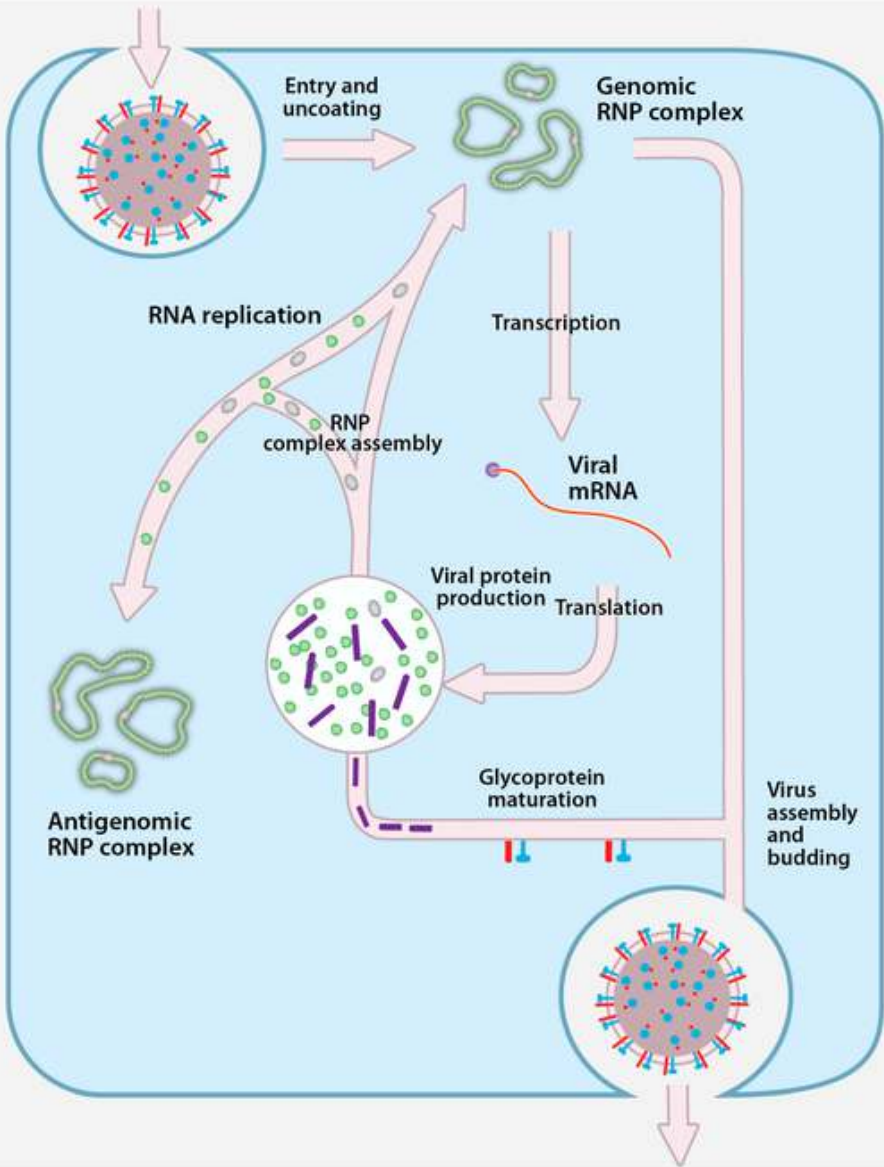
KKKA Virusu

- Zarflı, negatif polariteli, tek sarmallı RNA virusu

Typical member:	Dugbe virus [S segment: AF434161; M segment: M94133; L segment: U15018], species <i>Dugbe orthonairovirus</i> , genus <i>Orthonairovirus</i> .
Virion	Enveloped, spherical virions 80–120 nm in diameter with heterodimer surface spikes
Genome	Three single-stranded, negative-sense RNA molecules, S, M, and L of about 2 kb, about 5 kb, and about 12 kb, respectively
Replication	Cytoplasmic. The nucleocapsid protein (N) encapsidates the genomic RNA forming ribonucleoprotein (RNP) complexes with the viral RNA-directed RNA polymerase (RdRP)-containing large protein (L). Anti-genomic RNAs are generated and serve as templates for synthesis of nascent RNP complexes containing genomic RNA
Translation	From capped mRNAs that lack poly(A) termini. The 5'-cap structure is derived from cellular mRNAs via cap-snatching
Host range	Birds, humans, rodents, hares, shrews, ruminants, bats, ticks (<i>Orthonairovirus</i>); spider vector (<i>Shaspivirus</i>) or water strider vector (<i>Striwavirus</i>) with unknown host range
Taxonomy	Realm <i>Riboviria</i> , phylum <i>Negarnaviricota</i> , class <i>Ellioviricetes</i> , order <i>Bunyavirales</i> ; several genera and >15 species



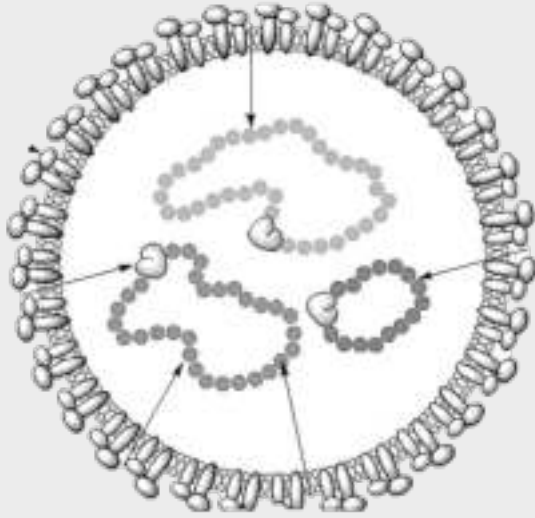
- Dış ortama nispeten dayanıksız
- Konak dışında uzun süre yaşayamaz
- Ultraviyole ile hızla ölür
- 56°C'de 30 dakikada inaktive olur
- %1 Sodyum hipoklorit ve %2 gluteraldehide duyarlı
- Ortam pH'sına duyarlı (düşük pH'da inaktif)
- Hücre kültürlerinde üretilebilir
- Ribavirine in-vitro duyarlı



- G_N ve G_C proteinlerini içeren lipit zarf
- 3 segmentten oluşan viral genom
- Large(L): RNA bağımlı RNA polimeraz
- Medium(M): G_N ve G_C glikoproteinleri
- Small(S): Nükleokapsid protein

Legend

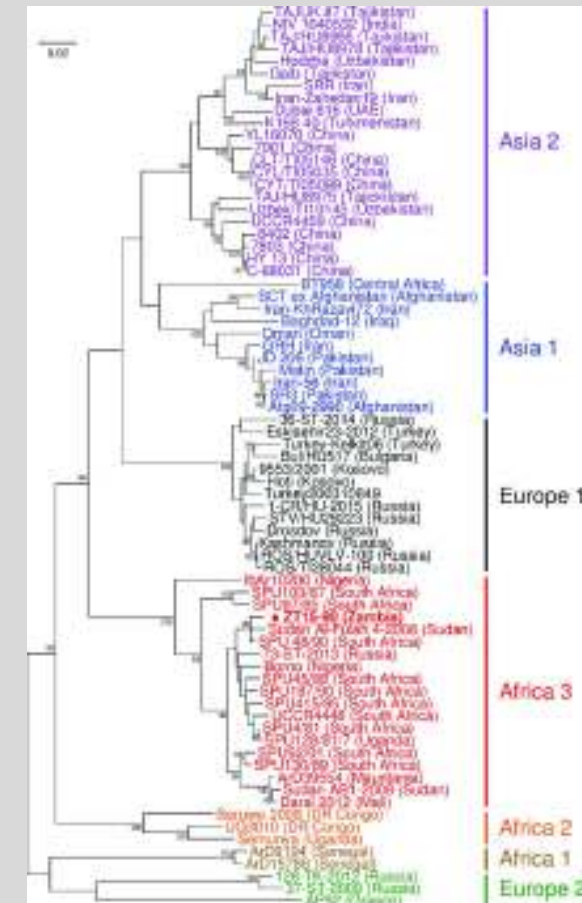
Snatched cap	RNA-dependent RNA polymerase (L)
Nucleocapsid protein (NP)	Mature glycoprotein Gn
RNA	Mature glycoprotein Gc
Glycoprotein precursor (GPC)	

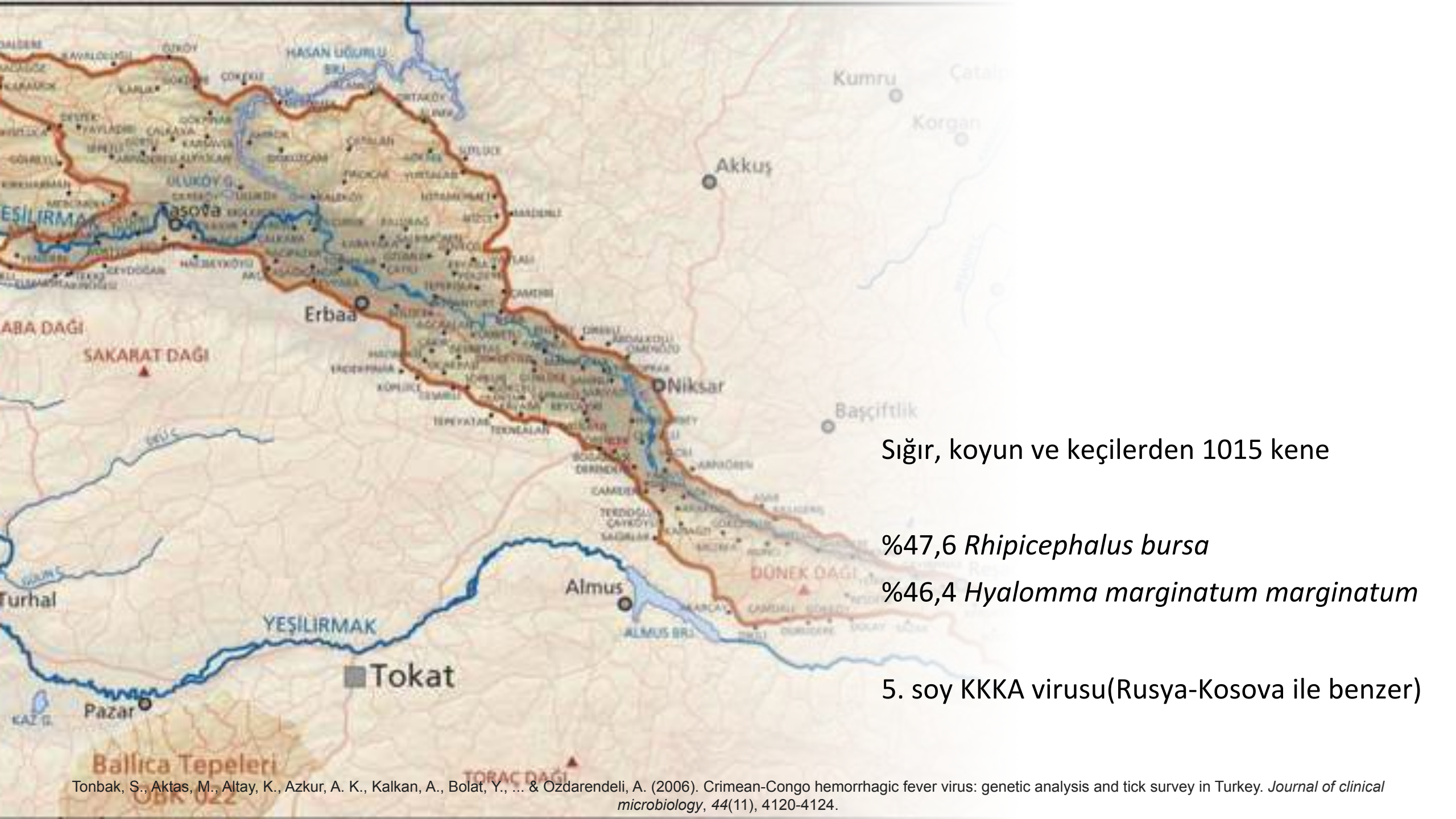


- Virus duyarlı olduğu hücreye yapışır ve endositozla hücre içine alınır
- Sitoplazmada replikasyon gerçekleşir
- Vezikül içindeki ortamın asitleşmesiyle GP'in üç boyutlu yapısı değişir ve virusle vezikül membranının füzyonu gerçekleşir
- Nükleokapsid sitoplazmaya serbestlenir
- Viral RNA polimeraz konak hücre mRNA'larını kullanarak mRNA oluşturur
- mRNA'lardan ilgili proteinler oluşturulur
- Oluşan virionlar vezikül içinde hücre yüzeyine taşınıp serbest hale geçer

Viral RNA Sekanslama ile 7 farklı genetik soy

- 1: Avrupa (Balkanlar, Türkiye, Rusya)
- 2: Yunanistan (AP92, daha az patojenik)
- 3: Orta Asya (Kazakistan, Tacikistan, Özbekistan, Çin)
- 4: Pakistan, Madagaskar, İran
- 5,6,7: Afrika





Sığır, koyun ve keçilerden 1015 kene

%47,6 *Rhipicephalus bursa*

%46,4 *Hyalomma marginatum marginatum*

5. soy KKKA virusu(Rusya-Kosova ile benzer)



Patogeneez



- Keneler hastalığın doğadaki esas taşıyıcısı ve rezervuarı
- Evcil ve yabani hayvanlarda 7-10 gün kadar kalır
- KKK virusu kenelerde ömür boyu (1-1.5 yıl), hatta nesiller boyu (transovaryal + transstadial geçiř) kalmakta ve çođalmakta



- KKKA virusu izole edilmiş >30 kene
- Vektör? Gerçek vektör?

Gerçek Vektör Keneler

- *Amblyomma variegatum*
- ***Hyalomma marginatum marginatum*** → Kırım, Kafkas, Balkan
- *Hyalomma marginatum rufipes* → Afrika
- ***Hyalomma anatolicum anatolicum*** → İran, Pakistan, Türkmenistan
- *Hyalomma asiaticum asiaticum* → Orta Asya, Çin
- *Hyalomma truncatum*
- *Hyalomma impeltatum*
- ***Dermacentor marginatus***
- *Rhipicephalus rossicus*

Gerçek Vektör

**Transstadial nakil
(Horizontal)**



Larva ve/veya nimf döneminde kan emdiği viremik bir konaktan virusu alabilmesi

Gömlek değiştirdikten sonra, erişkin döneminde bunu duyarlı başka konaklara verebilmesi

**Transovarial nakil
(Vertikal)**



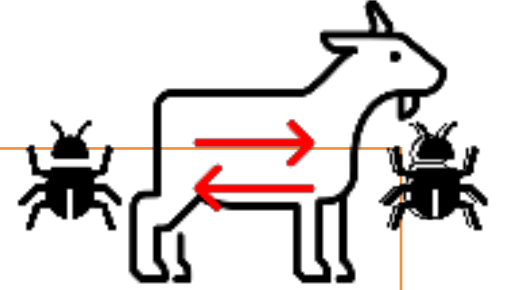
Erişkin dönemde enfekte konaklardan kan emen bir dişi kenenin virusu yumurtalarına aktarabilmesi



Viremik Konak Olmaksızın Yayılım

Non-viremik yayılım

- Enfekte olmayan bir konaktan kan emen enfekte kenelerin virusu aynı konakta kendileri ile eşzamanlı kan emen enfekte olmayan kenelere aktarması



Venereal yayılım

- Erkek ve dişi keneler arasında venereal yolla bulaş



Vektör Dinamiği

Abiyotik

- İklım, çevre
 - Kurak bozkır iklimi
 - İkbaharda ortalama günlük ısı 10.5°C 'yi aştığında aktifleşir

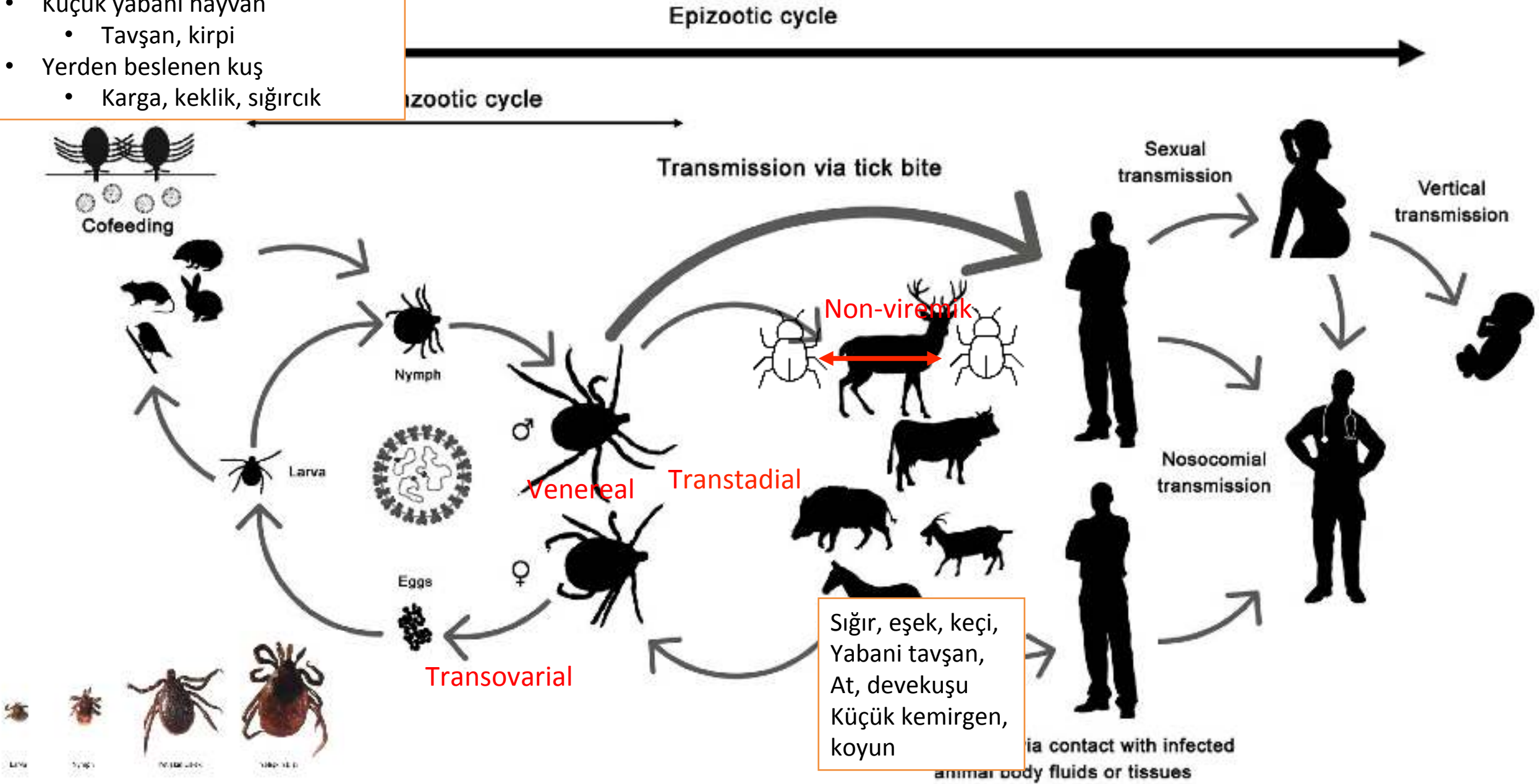
Biyotik

- Konak hayvan
 - Avlanma yasağı
 - Tavşan ve yabani domuzda artış
 - Koyun ve keçide azalma
 - Göç ile tarım alanlarının azalması bitki örtüsünde değişiklik

TTB Birliği, . Kirim kongo kanamalı ateşi bilimsel değerlendirme raporu.2010

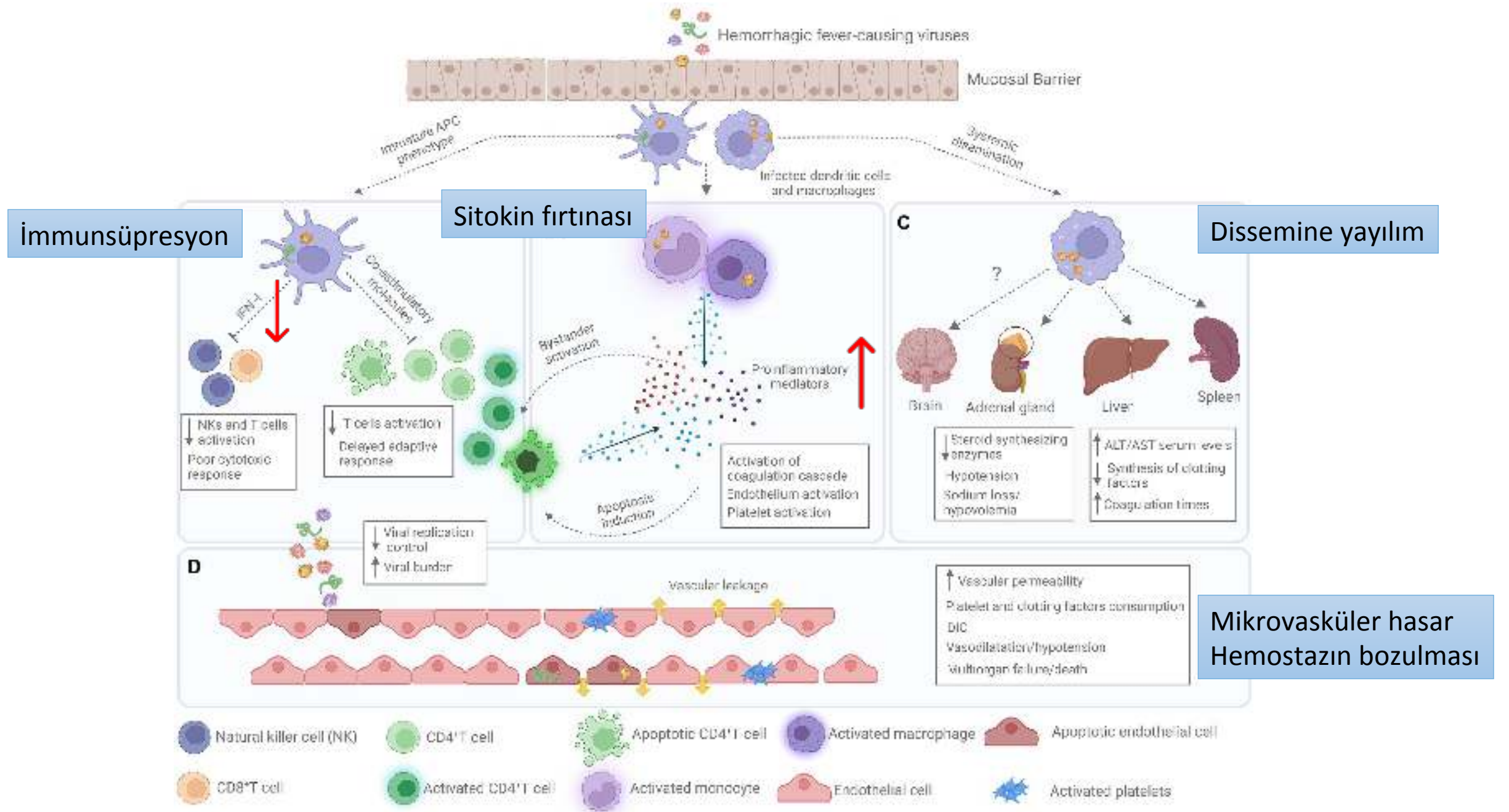
Dreshaj S, Ahmeti S, Ramadani N, Dreshaj G, Humolli I, Dedushaj I. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union? Travel Med Infect Dis 2016;14(2):81–91.

- Küçük yabani hayvan
 - Tavşan, kirpi
- Yerden beslenen kuş
 - Karga, keklik, sığırcık



Nazokomiyal Yayılım

- TR, 2002-2014
- 9 Merkez
- 51 sağlık bakımı ilişkili maruziyet
 - 32(%62,7) enjektör nedenli
 - 25(%49) KKKA enfeksiyonu, 4(%16) ölüm



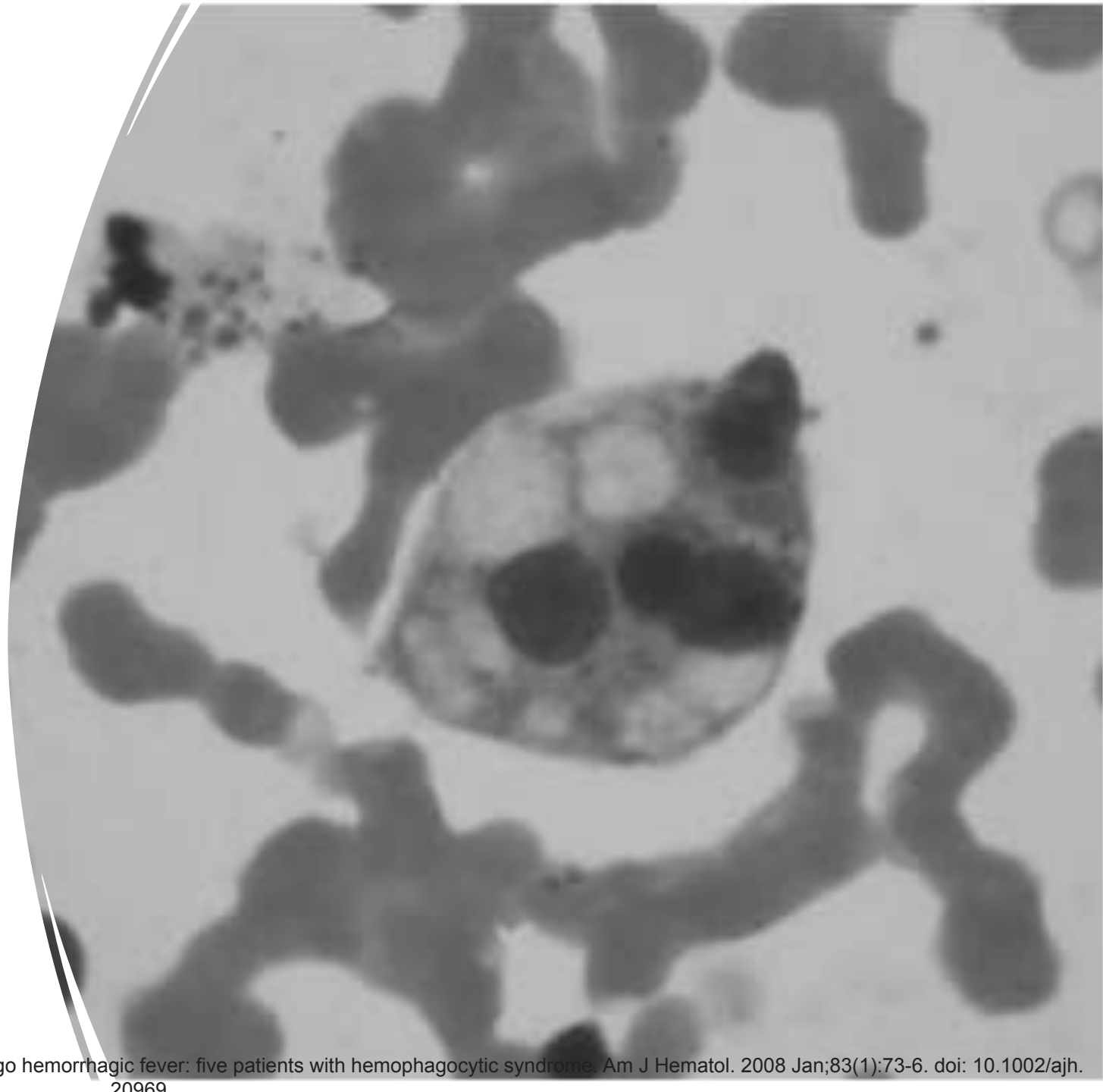
Finding	Nonfatal (n = 27)	Fatal (n = 3)	P
Longest prothrombin time, s	18 (10–18)	30 (27–33)	.013
Longest activated partial thromboplastin time, s	44 (31–74)	73 (55–92)	.001
Lowest platelet count, 1×10^9 cells/L	24 (7–102)	10 (6–15)	.210
Highest alanine transferase level, U/L	331 (38–1443)	1125 (219–1553)	.017
Highest aspartate transferase level, U/L	812 (87–4200)	3157 (773–7700)	.010
Highest lactic dehydrogenase level, U/L	1727 (283–7785)	4483 (1980–9480)	.034
Highest creatinine phosphokinase level, U/L	786 (40–3976)	1890 (1388–2164)	.084
Lowest fibrinogen level, g/L	3.74 (2.10–6.35)	1.19 (0.86–1.40)	.001

NOTE. Data are mean (range) of values.

- IL-6 ve TNF- α DİK gelişimi ile pozitif korele iken IL-10 negatif korele
- Proinflamatuvar sitokinler mortalitede önemli rol oynamakta

Hemofagositi k Sendrom

- Kontrolsüz Th₁ ve monosit-makrofaj aktivasyonu
- Aşırı proinflamatuvar sitokin yanıtı
- IFN- γ TNF- α IL-1 IL-6 \uparrow





Çoğu omurgalıda viremi gelişmesine rağmen hastalık gelişmez



İnsanlarda değişken klinik yanıt (asemptomatikten ölüme kadar)

- KKKA virusundan kodlanan Ovarian tumor-like deubiquitinase(OTU)
 - Önemli bir virulans faktör
 - Doğal immun yanıtı bozar
 - ISG 15 modifikasyonunu bozar
 - ISG 15?
 - Antiviral etki
 - Viral enfeksiyonlarda doğal immun yanıtın regulasyonunda görevli
- OTU'nun fare ISG 15'e düşük afinitesi mevcutken insan ISG 15'ine yüksek afinitesi mevcut

- Düşük düzey antikor yanıtı hastalık şiddeti ve ölümlle ilişkili
- Antikor yanıtı enfeksiyon kontrolüne katkısı belirsiz
- Sağ kalanlarda düşük düzey nötralize antikor
- Nötralizasyon dışı koruyucu mekanizmalar???

- Periferik kanda CD8 T hücre düzeyi fatalite ile ilişkili
- Sağ kalanlarda uzamış CD8 T hücre yanıtı
- TLR 7,8,9,10 ve NF-kappaB polimorfizmi hastalık şiddeti ile ilişkili

Hayvan Modelleri

- Uygun hayvan modeli bulmak zor
- Wild-tip farelerde hastalık gelişmezken Tip-1 IFN eksikliği olan farelerde ölümcül enfeksiyon

Hayvan Modelleri

- Tip 1 IFN defisit fareler

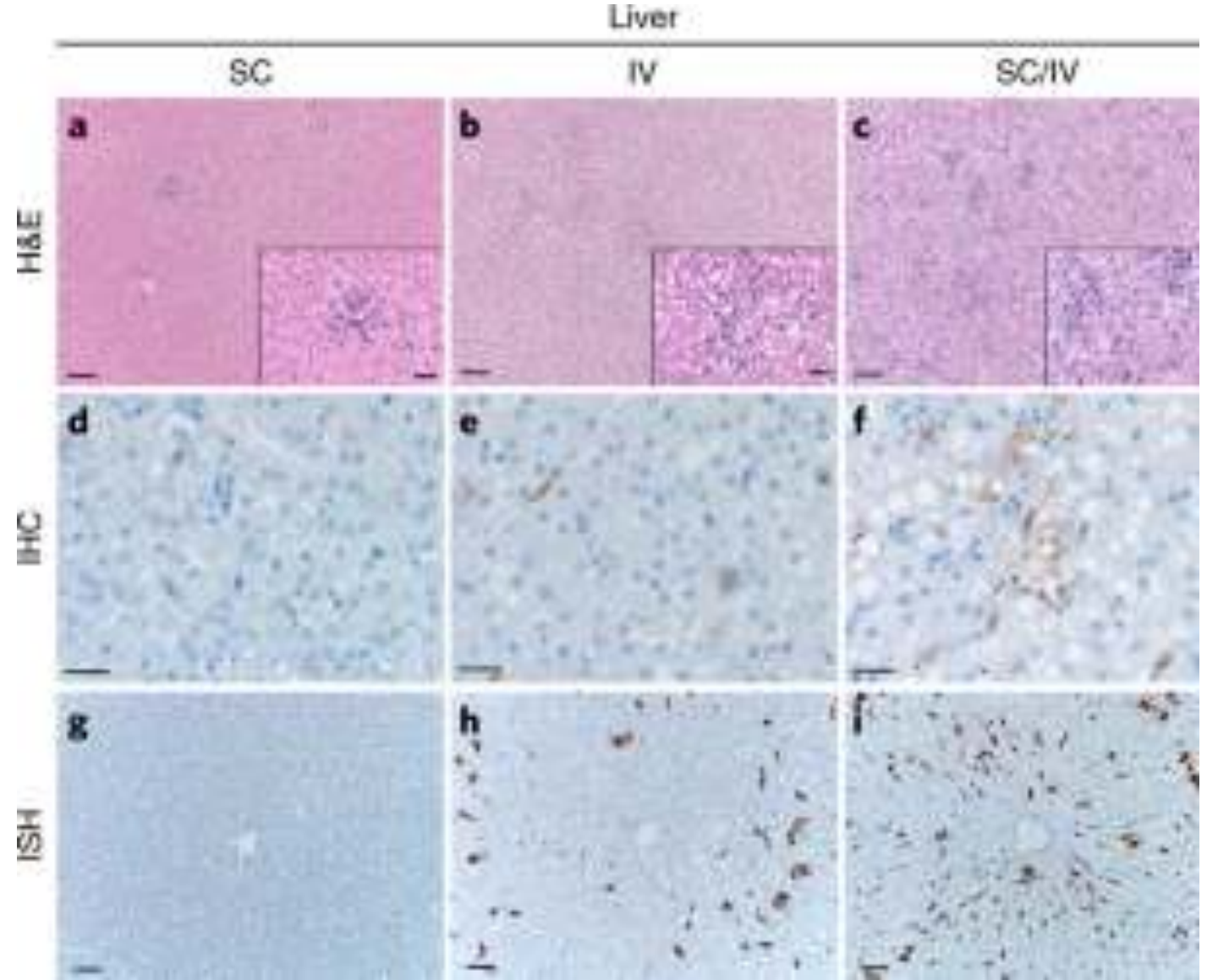
- Hoti  7-8 günde ölüm
- Turkey-Kelkit  Daha uzun süreç, sonuç fatal
- Afg-09  Hızlı progresyon ve ölüm

- Humanize fareler

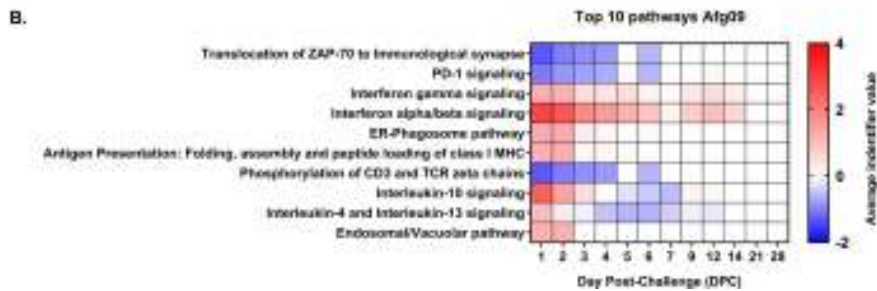
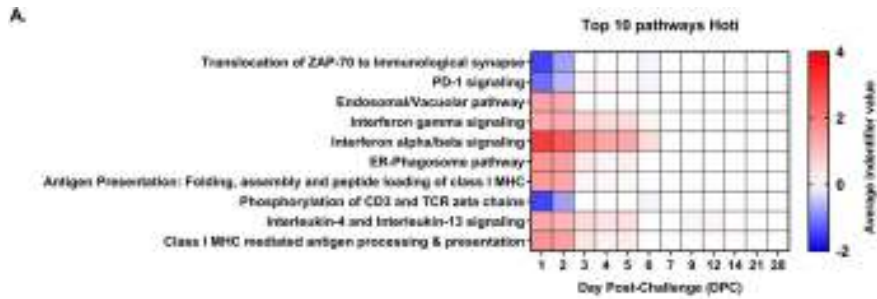
- İnsan CD34+ HKH aşılanmış fareler
- Turkey türünde nörolojik tip hastalık
- Oman şusunda daha uzun süre enfeksiyon

Sinomolgus Makakları

- Asemptomatikten ölüme kadar değişken klinik yanıt
- Viremi, inflamatuvar cevap, KCFT artışı, artmış pıhtılaşma süresi insanlar ile benzer
- Major viral replikasyon karaciğer ve dalakta

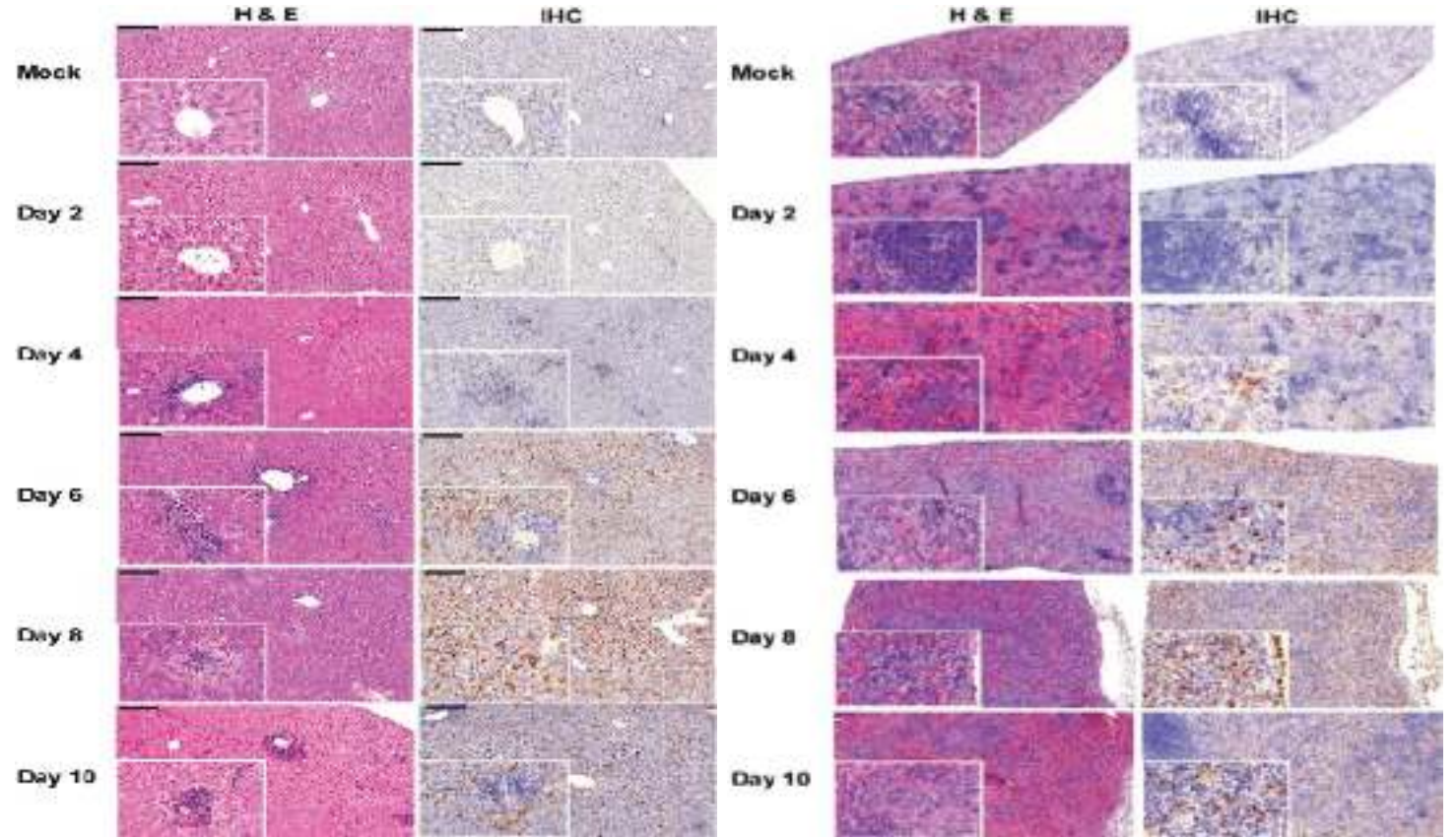


Sinomolgus Makakları



- Hoti ve Afg09 suşları
- Erken gen değişiklikleri ağırlıklı olarak IFN ile uyarılan gen ailesinde
- Daha sonraki gen değişiklikleri viruse karşı adaptif immun yanıtta
- Şuşlar arası biyolojik yollarda kısmi farklılıklar
- İyileşme sonrası kalıcı transkriptomik değişiklik yok

STAT-2 knock out hamster

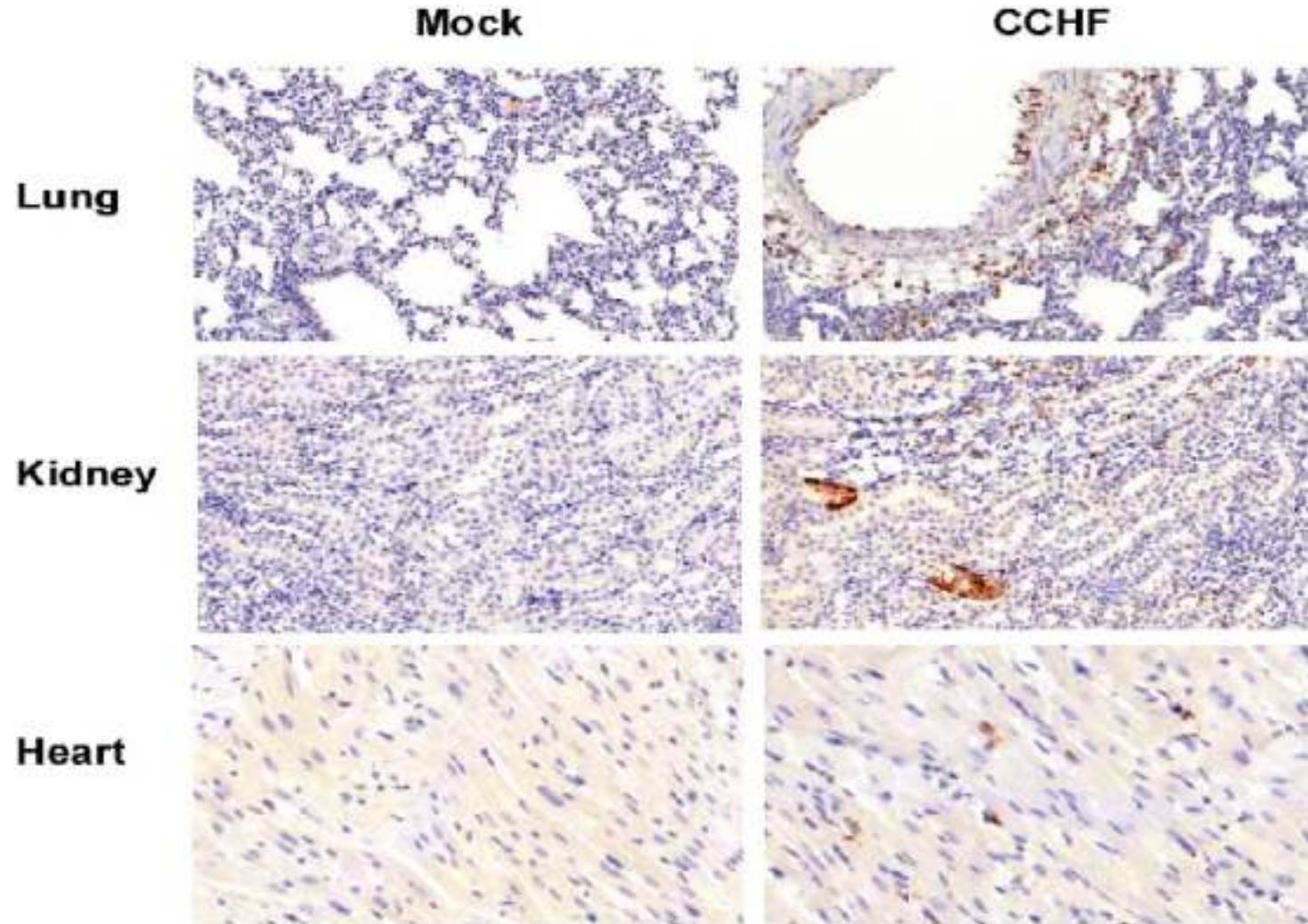


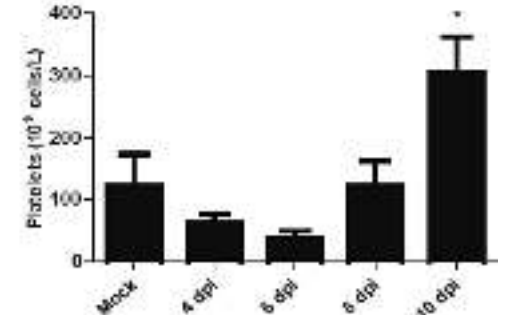
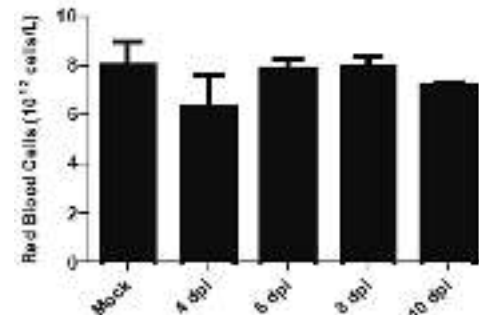
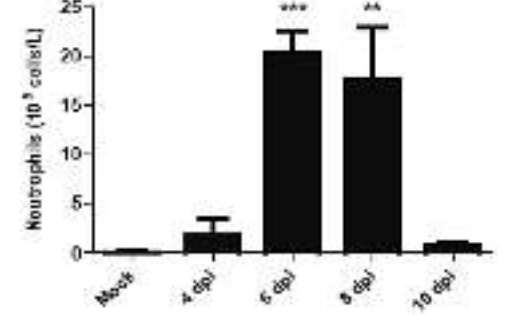
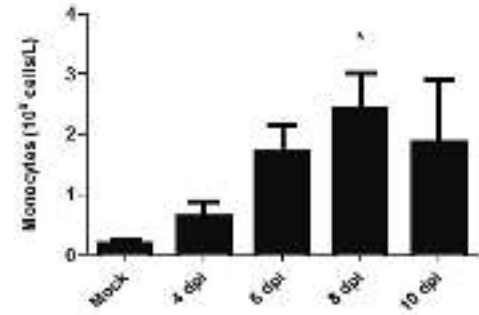
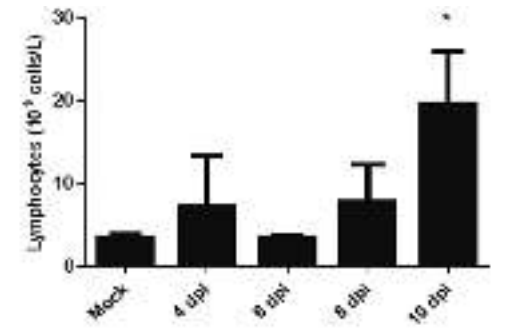
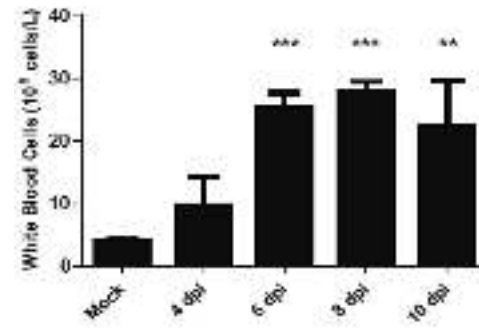
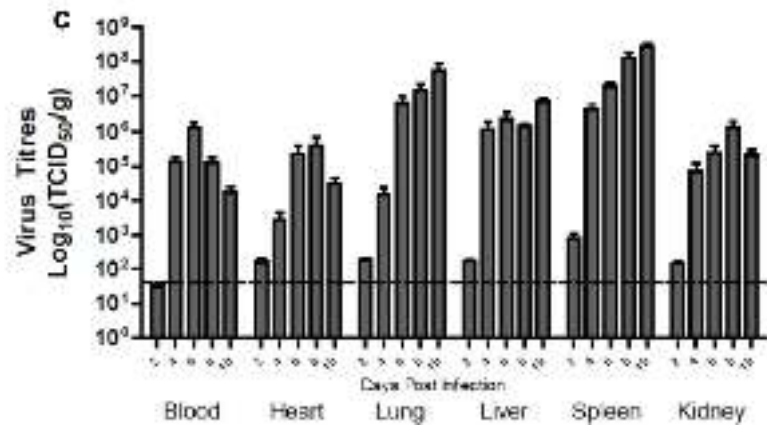
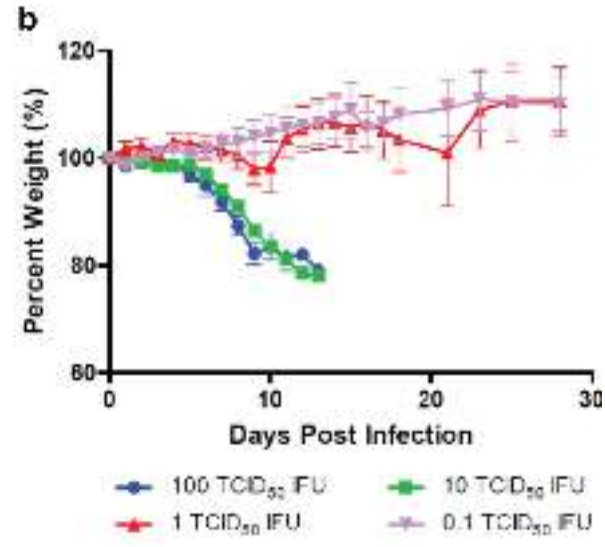
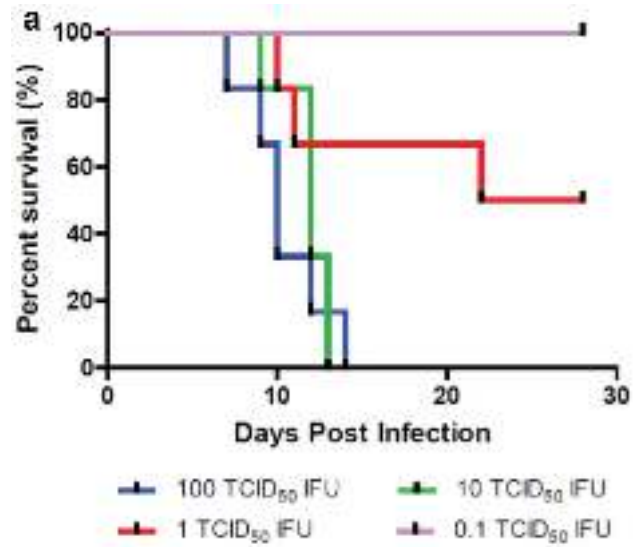
Karaciğerde 4. Günden itibaren hepatoselüler nekroz ve inflamasyon

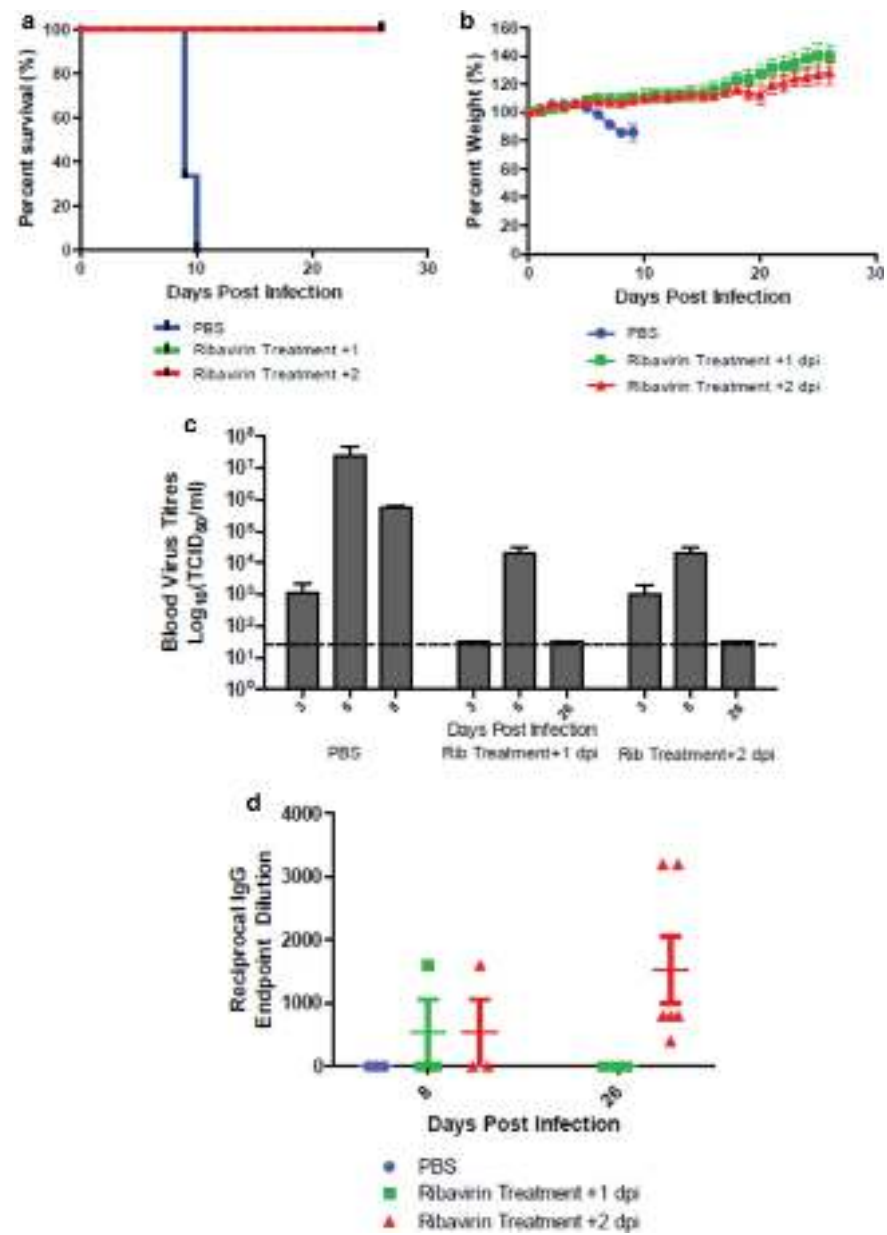
Dalakta 4.Günden itibaren beyaz pulpada azalma

STAT-2 knock out hamster

- Virus +
- Patolojik değişiklik -







Mortalite

- Yüksek viremi
- Düşük antikor düzeyi
- Yüksek sitokin düzeyi
- DİK
- Hemoraji, şok



**KENEYİ HAFİFE
ALMAYIN,
TEDBİRİ ELDEN
BIRAKMAYIN!**



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

