


# KKKA Epidemiyolojisi

Aliye Bařtuđ  
Ankara Numune Eđitim ve Arařtırma Hastanesi

Ekmud VHA Kursu  
11.5.2016

# Sunum Planı

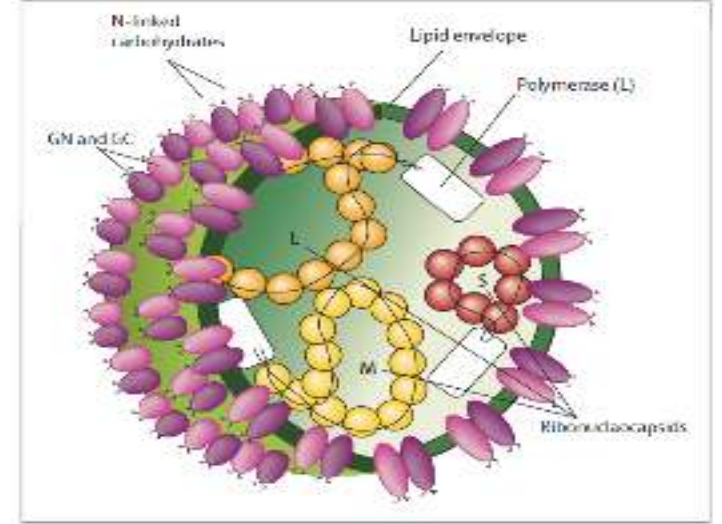
- ▶ Virus Karakteristikleri
  - ▶ Tarihçe
  - ▶ Ekoloji
  - ▶ Epidemiyoloji
  - ▶ Yüksek riskli bölgelerde neler yapılabilir?
- 

# Viral Karakteristikler

- ▶ KKKA virusu
  - *Nairovirus* cinsi
  - *Bunyaviridae* ailesinde
  
- ▶ Genetik farklılık
  - Farklı bölgelerdeki viruslar arasında belirgin genetik çeşitlilik mevcut

# KKKA Virusu?

- Lipid zarflı
- Tek iplikçikli RNA virusu
- Zoonoz – kene kaynaklı
- Coğrafik dağılımı
  - Vektör ve konakçı varlığı belirler

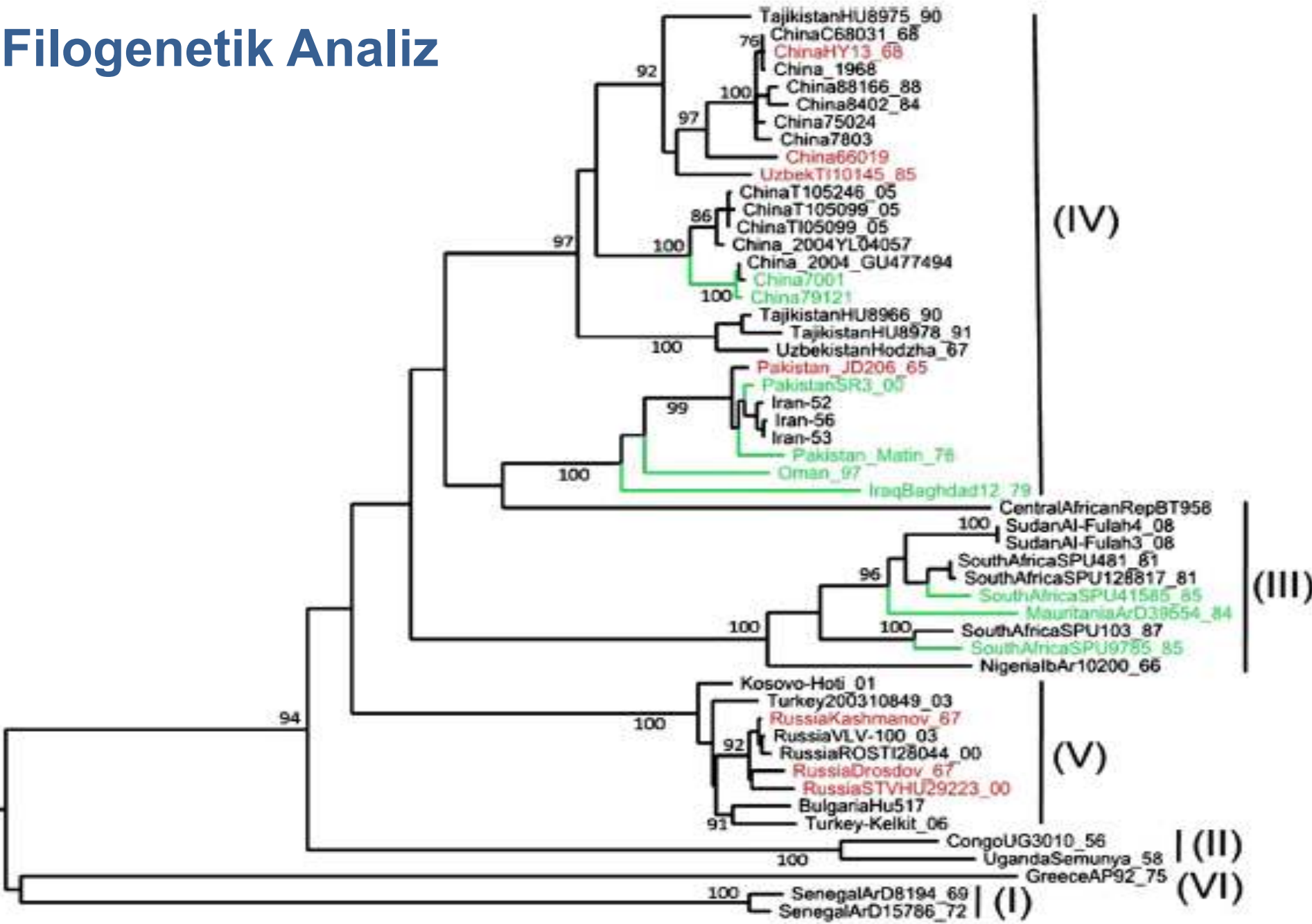


# KKKA- Filogenetik Özellikleri

Designations of genetic lineages/clades of CCHFV, based on analysis of complete or partial sequences of the viral S-segment.

Designation by Carroll et al. (2010)	Countries where isolated	Designation by Atkinson et al. (2012a, 2012b)	Designation by Mild et al (2010)
I	Iran, South Africa, Senegal, Mauritania	Africa 3	6
II	South Africa, Namibia, DRC, Uganda	Africa 2	5
III	South Africa, Namibia, UAE, Senegal, Mauritania, Nigeria, Burkina Faso, CAR	Africa 1	3
IV	Iran, Pakistan, UAE, Madagascar, Oman, Iraq, China, Uzbekistan, Kasakhstan, Tadjikistan	Asia 1, Asia 2	1, 2
V	Iran, Turkey, Greece, Russia, Bulgaria, Kosovo, Albania	Europe 1	4
VI	Greece, Turkey	Europe 2	7

# Filogenetik Analiz



# Tarihçe

- ▶ 1944
  - Kırım
  - Sovyet askeri personelinde
- ▶ 1956
  - Kongo
- ▶ Yeni salgınlar görülmeye devam ediyor
- ▶ Potansiyel biyoterörizm ajanı
  - CDC kategori C patojen



# KKKA

- ▶ Viral zoonoz- *Hyalomma* cinsi keneler
- ▶ Esas bulaş yolu ➡ kene ısırması/ ezilmesi
- ▶ Evcil/yabani hayvanlar ➡ asemptomatik rezervuar
- ▶ Kırsal bölgede yaşamak en önemli risk faktörü



# Risk Grupları?

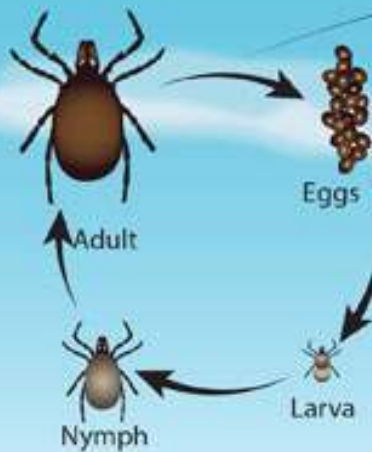
- ▶ Endemik bölgede/ kırsal alanda yaşayanlar
- ▶ Hayvancılıkla uğraşanlar
- ▶ Veterinerler ve sağlık çalışanları

# Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Virus Ecology

## Enzootic Cycle

Ixodid (hard) ticks are both a reservoir and vector for the CCHF virus.

The virus is maintained in nature transovarially and transstadially.



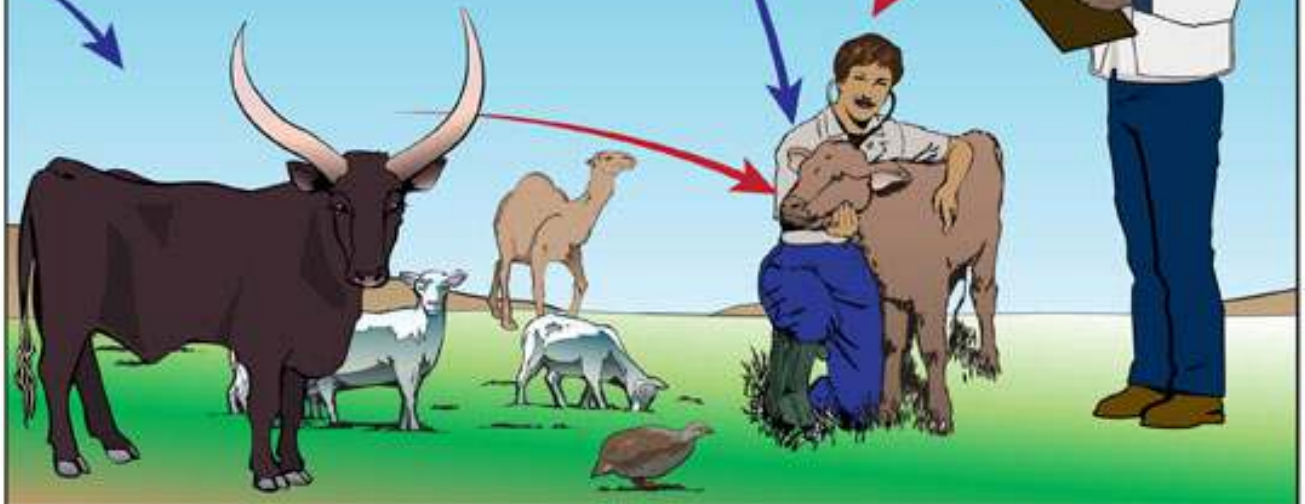
## Epizootic-Epidemic Cycle

CCHF cases occur more during the warmer parts of the year, mostly the spring and summer. There are no cases during the winter.

Humans become infected through tick bites and direct contact with infected animal blood or tissue.

Transmission can occur while slaughtering infected animals, during veterinary procedures, and in hospital settings where proper protective equipment and appropriate disinfection procedures are lacking.

Ticks feed on numerous wild and domestic animals such as cattle, goats, sheep, birds, and hares. These animals serve as both food sources for ticks and amplifying hosts for the CCHF virus.



# KKKA - Epidemiyoloji

- ▶ Asya
- ▶ Orta Doğu
- ▶ Afrika
- ▶ Avrupa;
  - Eski Sovyetler Birliği (Kırım, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan)
  - Türkiye, Yunanistan, Bulgaristan ve Arnavutluk



**CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER DISTRIBUTION MAP**

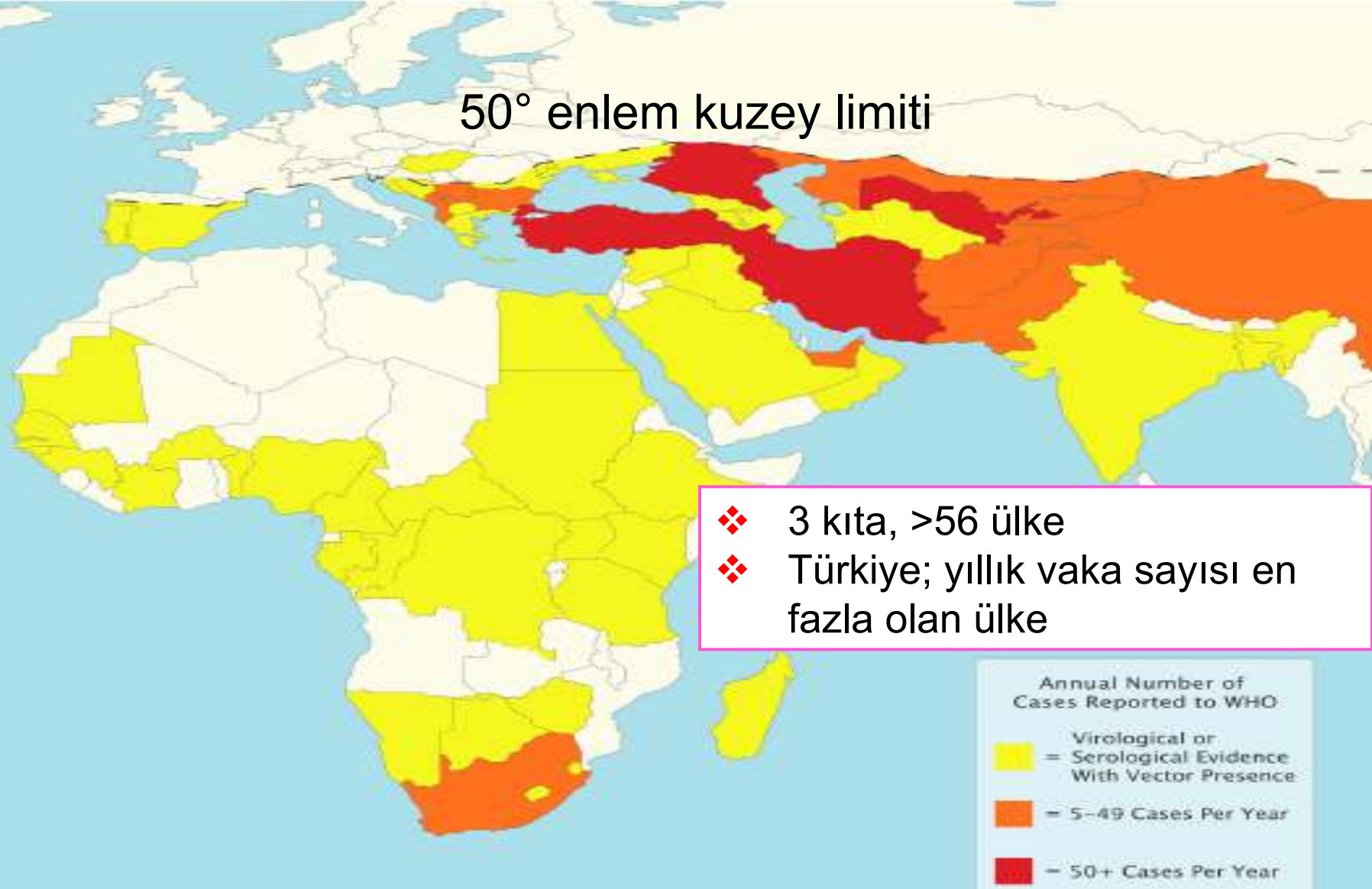
 Areas endemic for CCHF





# Coğrafik Dağılım

50° enlem kuzey limiti



- ❖ 3 kıta, >56 ülke
- ❖ Türkiye; yıllık vaka sayısı en fazla olan ülke

# KKKA Epidemiyolosini Etkileyen Faktörler?



# İklim Değişiklikleri?

## ► Isı ve nem

- Coğrafi dağılımı etkileyen en önemli faktörler arasında
  - Kenelerin yaşayabilmesi için önemli

## ► Yer yüzey sıcaklığı

- Minimum 18.91 °C sıcaklık KKKA hastalığı görülmesi için prediktör faktör

# Çevresel Değişiklikler?

- ▶ **Yüzeydeki çim ve çalılık oranı**
  - KKKA konakçılarının varlığı
    - Evcil/ vahşi hayvanlar
  - Kene yaşam döngüsünün devamı
  - Virus sirkülasyonu için belirleyici



# Kene Yoğunluđu?

## Çeşitli faktörlerden etkilenir;

- İklim
  - Uzun sıcak sezon kene maturasyonuna olanak sağlar
- Arazi kullanımındaki değişiklik
  - Orman ve ekili olmayan alanları tarım alanlarına dönüştürme
- Bitki örtüsü değişiklikleri
- Konak hayvan varlığı



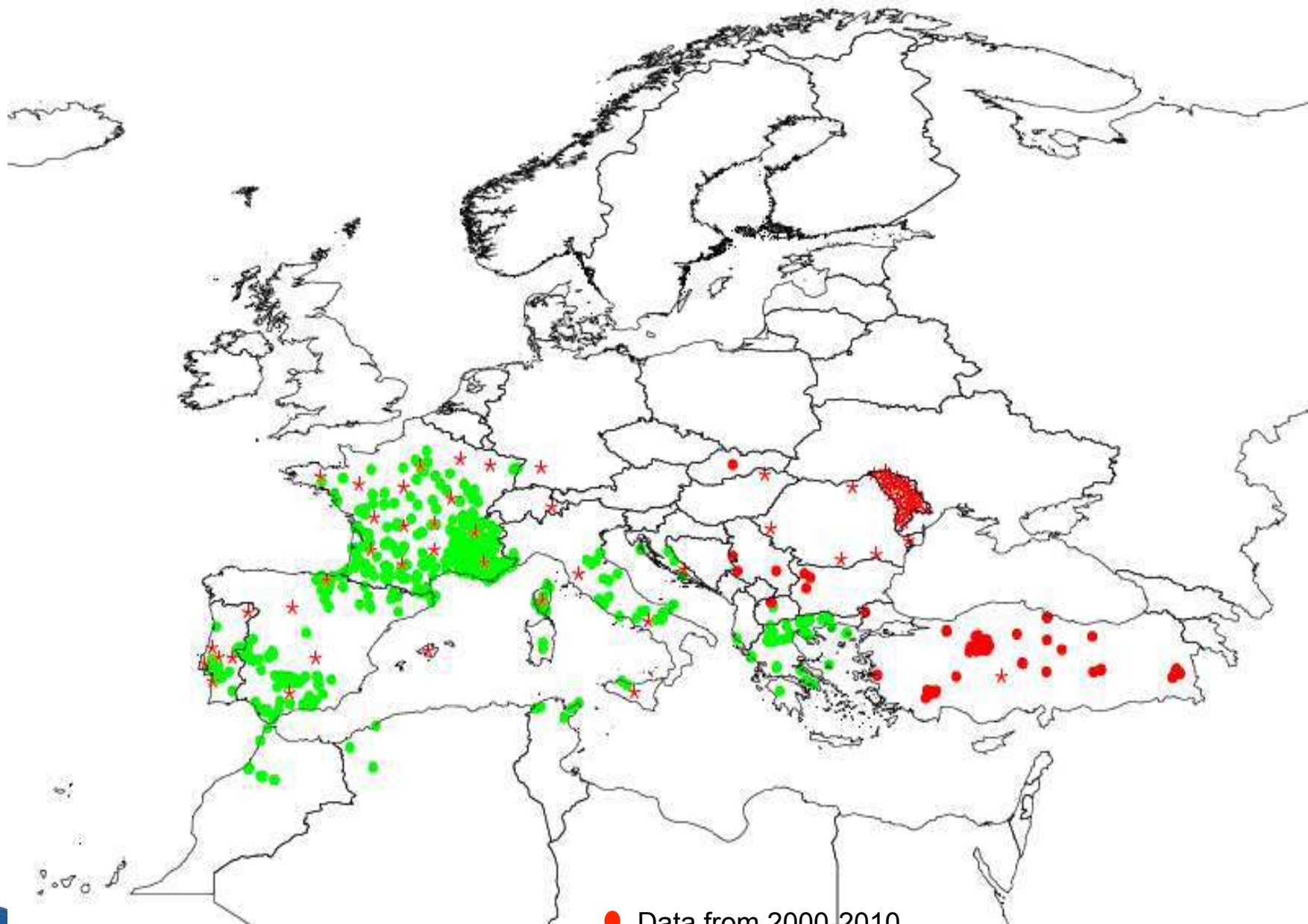
Türkiye’de enfekte *H. marginatum*  
kene prevalansı %16.4

Vatansever Z, et.al. 2010

- Data from 2000-2010
- Historical data (before 2000)

**Map of the reported occurrence of *H. marginatum***

EFSA Journal 2010;8(8):1703



- Data from 2000-2010
- Historical data (before 2000)

**Map of the reported occurrence of *Dermacentor marginatus* EFSA Journal 2010**

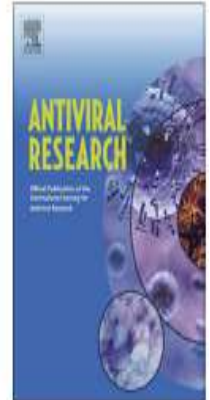


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Antiviral Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/antiviral](http://www.elsevier.com/locate/antiviral)



Review

### Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity



Dennis A. Bente<sup>a,\*</sup>, Naomi L. Forrester<sup>b</sup>, Douglas M. Watts<sup>c</sup>, Alexander J. McAuley<sup>a</sup>, Chris A. Whitehouse<sup>d</sup>, Mike Bray<sup>e</sup>



# KKKA – Eski Sovyetler Birliği ve Güneydoğu Avrupa

Years	Country/region	Total cases	Case fatality rate	Clade	Reference
1944	Crimea	161	11		Hoogstraal (1979)
1953-1963	Astrakhan	104	17	Europe-V	Hoogstraal (1979)
1953-1968	Stavropol	25	44	Europe-V	Hoogstraal (1979)
1963-1969	Rostov	323	15		Hoogstraal (1979)
1953-2009	Bulgaria	2431	17	Europe-V	Hoogstraal (1979), Papa et al. (2004), ECDC (2008), Christova et al. (2009) and Ergonul (2010)
1995-2010	Kosovo	216	19	Europe-V	EpiSouth and WHO (2008), EpiSouth (2012) and WHO SEARO (2011)
1999-2008	Russia	>1150	3.2	Europe-V	Yashina et al. (2003a, 2003b), EpiSouth and WHO (2008), and Lelebicioglu, 2010
2001-2006	Albania	32	3	Europe-V	Papa et al. (2002a), EpiSouth and WHO (2008)
2008	Greece	1	100	Europe-V	Papa et al. (2008)

# KKKA- Rusya

- ▶ İlk dökümante enfeksiyon 1944- Kırım
  - II. Dünya Savaşı'nda güvenlik nedeniyle geniş arazilerin terkedilmesi
  - Çim ve çalılıkların artışı
  - Vahşi tavşan ve kene popülasyonunda ̂
  - Tekrar bu alanların tarıma elverişli hale getirilmesi
- ▶ II. salgın 1953 Güney Rusya bozkırları- Astrakhan bölgesi
- ▶ Çayırılık alanların tarıma açılması ile 1963 Rostov salgını
- ▶ 2002 sonrası yıllık vaka sayısında ̂
  - Olgu fatalite hızı %1.7 – 11.1 (3.2)

# KKKA- Bulgaristan

- ▶ İlk salgın 1953- tarım alanlarınının kamulaştırılması
- ▶ 1953 – 2009; 2431 olgu ve fatalite hızı: %17
- ▶ 1974- Kloroformla inaktive edilmiş KKKAV aşısı geliştirilmiş
- ▶ Son 10 yılda vaka sayısı <10/yıl
  - 2011 yılı- 1018 sağlıklı kişi
  - Endemik+ nonendemik bölgede seroprevalans %2.8 (%1- %7.6)

Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus,  
Bulgaria, Emerging Inf Dis 2013

Bente et al. Antiviral Research 2013



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/tmid](http://www.elsevierhealth.com/journals/tmid)

Table 3 Summary of published reports of CCHF in Turkey, Southeastern Europe and western Europe, with total cases per country, case fatality rate and identification of virus clade.

Years	Country/ region	Total cases	Case fatality rate	Clade	Reference
2002–2015	Turkey	9700	4.7%	V, VI	[3]
1953–2011	Bulgaria	1598	16.64%	V	[48,65]
1995–2014	Kosovo	304	21.0%	V, VI	[8]
2001–2008	Albania	32	3.12%	V, VI	[67]
2008	Greece	1	100%	VI	[68]
2004	France	1	0%	?	[63]
2014	England	1	0%	V	[64]



# KKKA- Kosova

1953-2014;

304 konfirme olgu, %21 mortalite

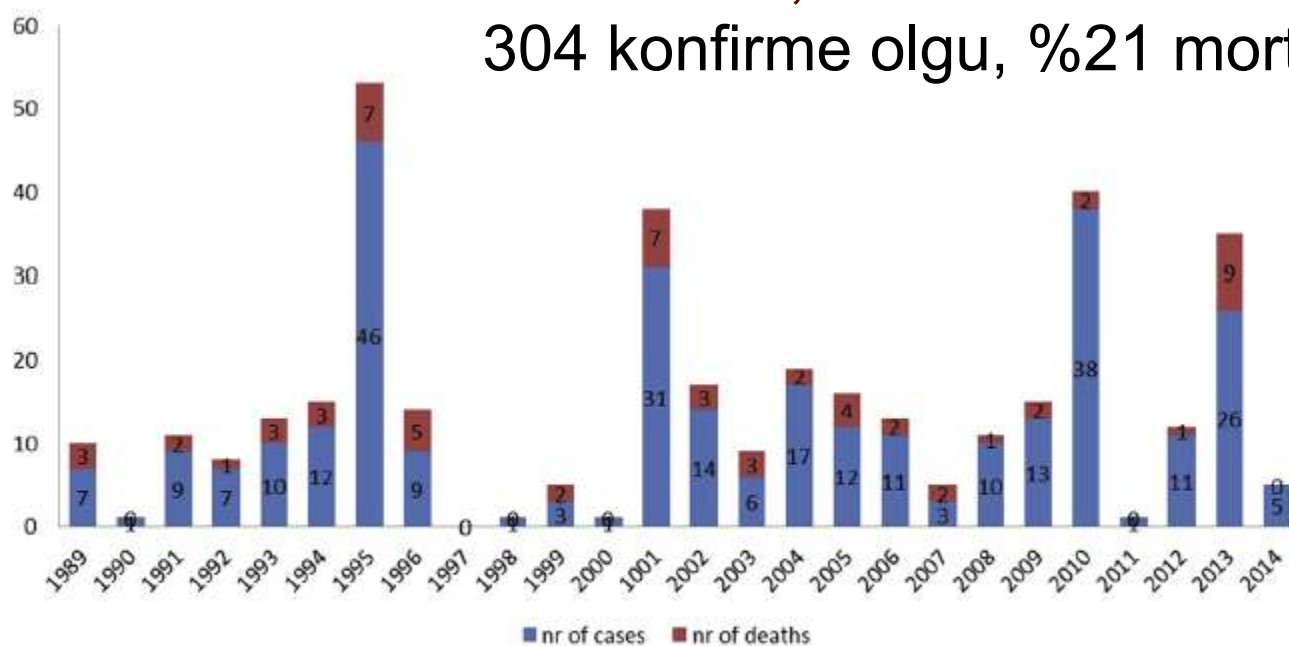


Fig. 1 CCHF in Kosovo 1989–2014, confirmed cases (IPH data).

# KKKA- Yunanistan

- ▶ Virus (AP92 suşu) ilk kez 1975'te identifiye edildi
  - Keçilerde; Rhipicephalus bursa tipi kene
  - Diğer KKKAV izolatlarından belirgin farklı
  - İnsanlarda asemptomatik enfeksiyon
- ▶ İlk semptomatik olgu- 2008
  - Rhodopi suşu
  - Balkan, Türkiye ve Rusya suşları ile benzer
- ▶ Sağlıklı kişilerde seroprevalans %4.2

# KKKA- Güneybatı Avrupa

- ▶ Balkanların batısında hiçbir Avrupa ülkesinde lokal KKKA olgusu bildirilmedi
- ▶ 2014- Fransa ve İngiltere'de import vaka
- ▶ Fransa'da ve Portekiz'de yarasalarda KKKAV antikor (+)
- ▶ 2012- İspanya'da yabancı geyiklerde *H.lusitanicum* kenelerinde KKKAV RNA (+)
  - Afrika suşları ile benzer virus
  - Göçmen kuşlar teorisi?

Bente et al. Antiviral Research 2013

Dreshaj S, 2016 Travel Medicine and Infectious Disease

# KKKA- Avrupa

## ***H. marginatum* saptanan ülkeler;**

- ▶ İtalya, İspanya, Portekiz
- ▶ Fransa'nın güneyi, Kıbrıs, İsrail
- ▶ Hollanda ve Almanya'nın güneyi (2006)

# Towards an understanding of the migration of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus

Mattias Mild,<sup>1,2</sup> Melinda Simon,<sup>3</sup> Jan Albert<sup>1,2</sup> and Ali Mirazimi<sup>3</sup>

Correspondence  
Mattias Mild  
mattias.mild@smi.se

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute, Nobels vag 16, 17182 Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Department of Virology, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Nobels vag 18, 17182 Stockholm, Sweden

<sup>3</sup>Center for Microbiological Preparedness, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Nobels vag 18, 17182 Stockholm, Sweden

---

Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF) is a lethal disease caused by Crimean–Congo

Filogenetik ve filocoğrafik analiz sonucu;

- ✓ Türkiye KKKAV genotip 4 açısından Avrupa için donör ülke
- ✓ Birleşik Arap Emirliği genotip 1 (Asya 1) açısından Irak, Umman için
- ✓ Çin genotip 2 (Asya 2) açısından Özbekistan, Tacikistan, Kazakistan için donör ülke

vector is present in western Europe, future outbreaks may extend to include hitherto-naïve areas, suggesting that increased surveillance and geographical mapping of this lethal pathogen are needed.

# KKKA - Doğu ve Orta Asya

Years	Country/region	Cases	Case fatality rate	Clade	References
1965-1997	China	286	21	Asia-2 IV; M1; M2; M3	(Papa et al. (2002c)
1948-2000	Khazakhstan	108	35		Hoogstraal (1979) and Yashina et al. (2003)
1943-2010	Tajikistan	237	16	Asia-2 IV; M2	Hoogstraal (1979), Seregin et al. (2004) and Ergonul (2010)
1976-2000	Pakistan	23	39	Asia-1 IV; M1; M2; Asia-IV	Burney et al. (1980) and Smego et al. (2004)
2011	India	6	83	Asia-2 IV; M2; Asia-IV	Yadav et al. (2013)



# KKKA- Orta Doğu ve Türkiye

Years	Country/region	Cases	Case fatality rate	Clade	References
1979-1995	United Arab Emirates	18	61	Asia-2 IV	Suleiman et al. (1980), Schwarz et al. (1997) and Watts et al. (1989)
1990	Saudi Arabia	7	0		El-Azazy and Scrimgeour (1997)
1995-1997	Oman	4		Asia-1 IV; M1; Asia-IV	Saluzzo et al. (1985)
1979-1980	Iraq	55	64	Asia-1 IV; M2; Asia-IV	Al-Tikriti et al. (1981), Tantawi et al. (1980)
2000-2008	Iran	534	15	Asia-1 IV; Africa-3; Europe-1 V.	Chinikar et al. (2010)
2008-2012	Afghanistan	51	47	Asia-1 IV; M2; Asia-IV	Mustafa et al. (2009), Mofleh and Ahmad (2012), Olschlager et al. (2011) and Atkinson et al. (2012a, 2012b)
2002-2009	Turkey	4431	5	Europe-V	Maltezou et al. (2009)

# KKKA- İnan

- ▶ 1970 ⇨ İnan, sığır ve koyunlarda KKKA antikor (+)  
⇨ İxodes kenelerde virus izolasyonu
- ▶ 1999-2012 ⇨ 871 olgu (%14.5 mortalite)
- ▶ **En fazla genetik viral çeşitlilik görülen ülke;**
  - 4 farklı genotip mevcut
  - Asya-1 ve 2, Europe-1, Afrika -1
  - Komşu ülkelerde farklı genotiplerin bulunması ile ilişkili?
  - Pakistan- Afganistan'dan hayvan ticaretinin etkisi?
- ▶ Olgu fatalite hızı %15
  - 2000-2007 arasında surveyans sisteminin iyileştirilmesi sonucu mortalitede 10 kat ↓



# Türkiye ve İnan Mortalite Farkı?

- ▶ Türkiye'de surveyansın daha iyi olması
  - Hafif vakaların saptanma olasılığı ↑
- ▶ Destek tedavisi, virus ve konakçı özelliklerindeki farklılıklar
- ▶ Genotip 1'in (Asya 1), genotip 4 (Europe1)'e göre daha virulan olduğu düşünölmekte
  - Daha ileri çalışmalar gerekli

# KKKA - Afrika

Years	Country/region	Cases	Case fatality rate	Clade	References
1956	Zaire (DRC)	2	0	Central Africa-II	Hoogstraal (1979)
1958-1977	Uganda	12	8	Central Africa-II	Hoogstraal (1979)
1983-2004	Mauritania	39	28		Watts et al. (1989), Saluzzo et al. (1985) and Nabeth et al. (2004a, 2004b)
1983	Burkina Faso	1	0		Watts et al. (1989)
1981-1986	South Africa	32	31	S Africa/W Africa-III; M1; M2	Watts et al. (1989)
1986	Tanzania	1	0		Watts et al. (1989)
2000	Kenya	1	100		Dunster et al. (2002)
2008-2010	Sudan	12	75	S Africa/W Africa-III; M2	Aradaib et al. (2011) and Elata et al. (2011)

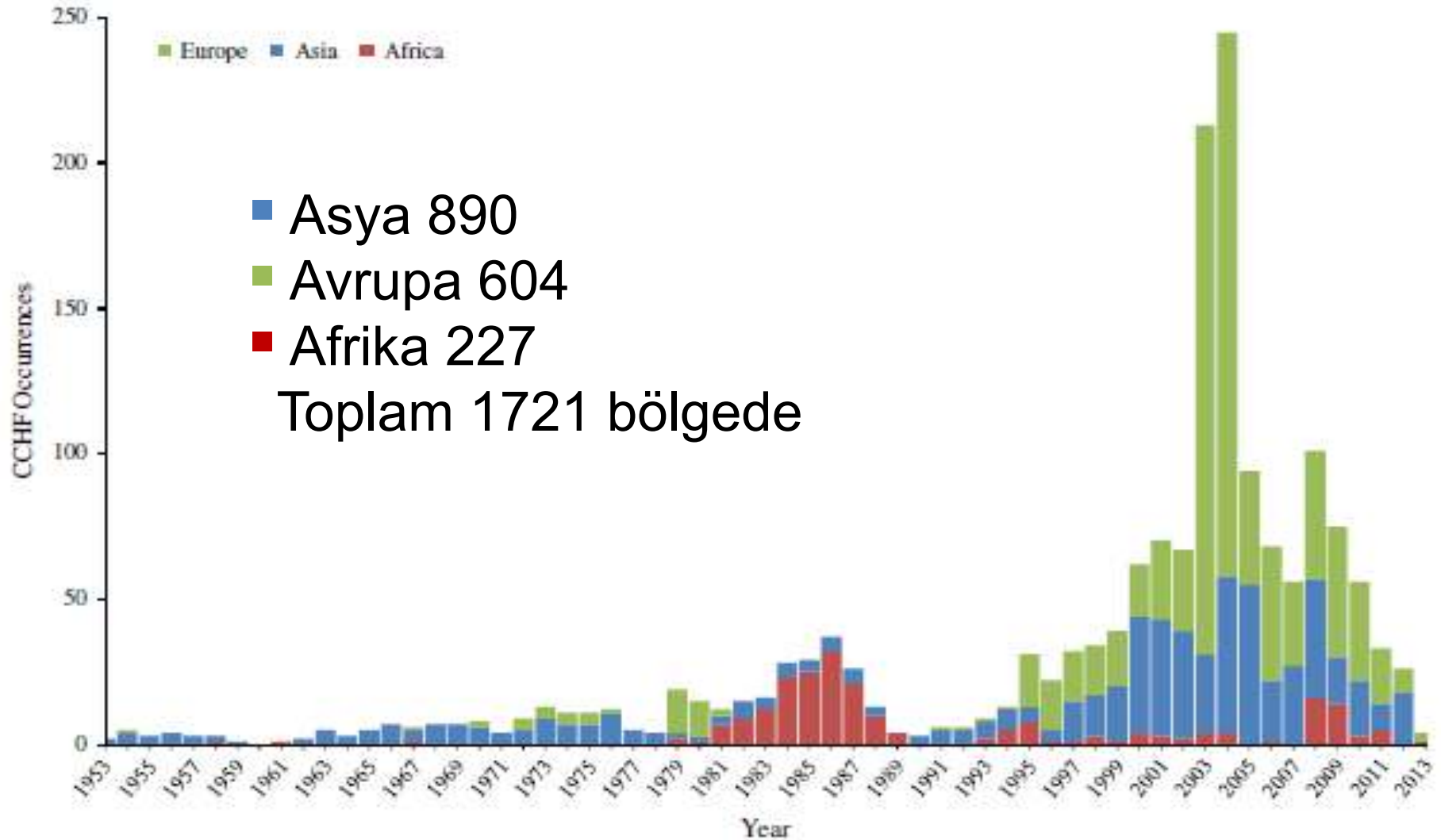
# SCIENTIFIC DATA

## A global compendium of human Crimean-Congo haemorrhagic fever virus occurrence

Jane P. Messina<sup>1</sup>, David M. Pigott<sup>1</sup>, Kirsten A. Duda<sup>1</sup>, John S. Brownstein<sup>2</sup>,  
Monica F. Myers<sup>1</sup>, Dylan B. George<sup>1</sup> & Simon I. Hay<sup>1,3</sup>

In order to map global disease risk, a geographic database of human Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV) occurrence was produced by surveying peer-reviewed literature and case reports, as well as informal online sources. Here we present this database, comprising occurrence data linked to geographic point or polygon locations dating from 1953 to 2013. We fully describe all data collection, geo-positioning, database structure, and data access. **✓KKKA varlığı; belli bir bölgeden  $\geq 1$  laboratuvar / klinik olarak konfirme edilmiş olgu/ 1yıl içinde**

# KKKA Saptanan Bölge Sayısı





*Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; **109**: 503–513

doi:10.1093/trstmh/trv050 Advance Access publication 4 July 2015



## The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever

Jane P. Messina<sup>a,\*</sup>, David M. Pigott<sup>a</sup>, Nick Golding<sup>b</sup>, Kirsten A. Duda<sup>a</sup>, John S. Brownstein<sup>c</sup>, Daniel J. Weiss<sup>a</sup>, Harry Gibson<sup>a</sup>, Timothy P. Robinson<sup>d</sup>, Marius Gilbert<sup>e,f</sup>, G. R. William Wint<sup>a</sup>, Patricia A. Nuttall<sup>a</sup>, Peter W. Gething<sup>a</sup>, Monica F. Myers<sup>a</sup>, Dylan B. George<sup>g</sup> and Simon I. Hay<sup>b,g,h</sup>

**Background:** Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a tick-borne infection caused by a virus (CCHFV) from the Bunyaviridae family. Domestic and wild vertebrates are asymptomatic reservoirs for the virus, putting animal

✓KKKA bildirimi yapılan veritabanları ve modelleme sistemi kullanılarak hastalık görülme riski yönünden global risk haritası oluşturulmuş

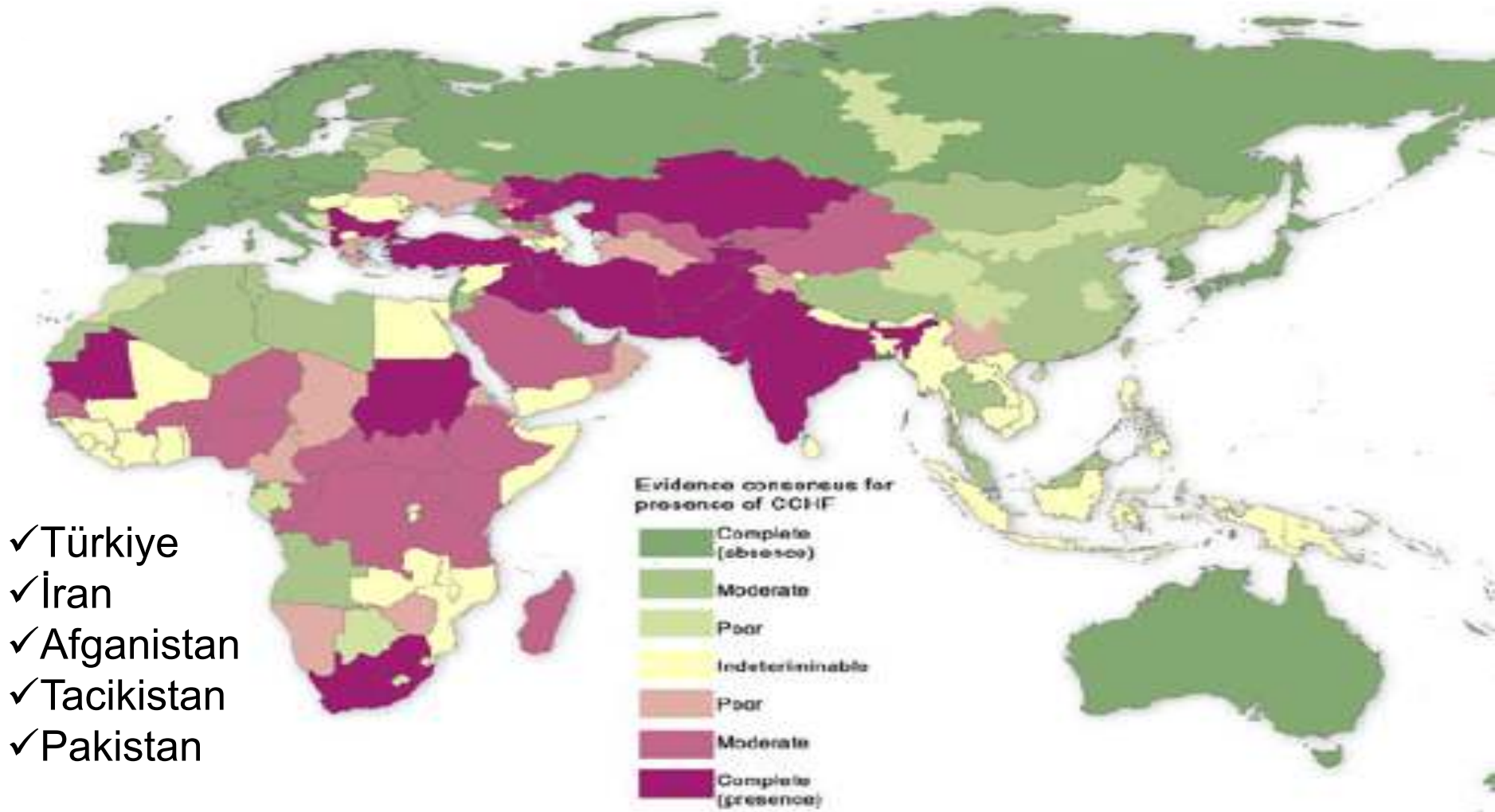
✓Yüzeydeki çim ve çalılık oranı arttıkça hastalık görülme riski ↗

✓Karadeniz Bölgesi, Türkiye, Orta Asya, Afrika'da Sahel ve Cape bölgesi

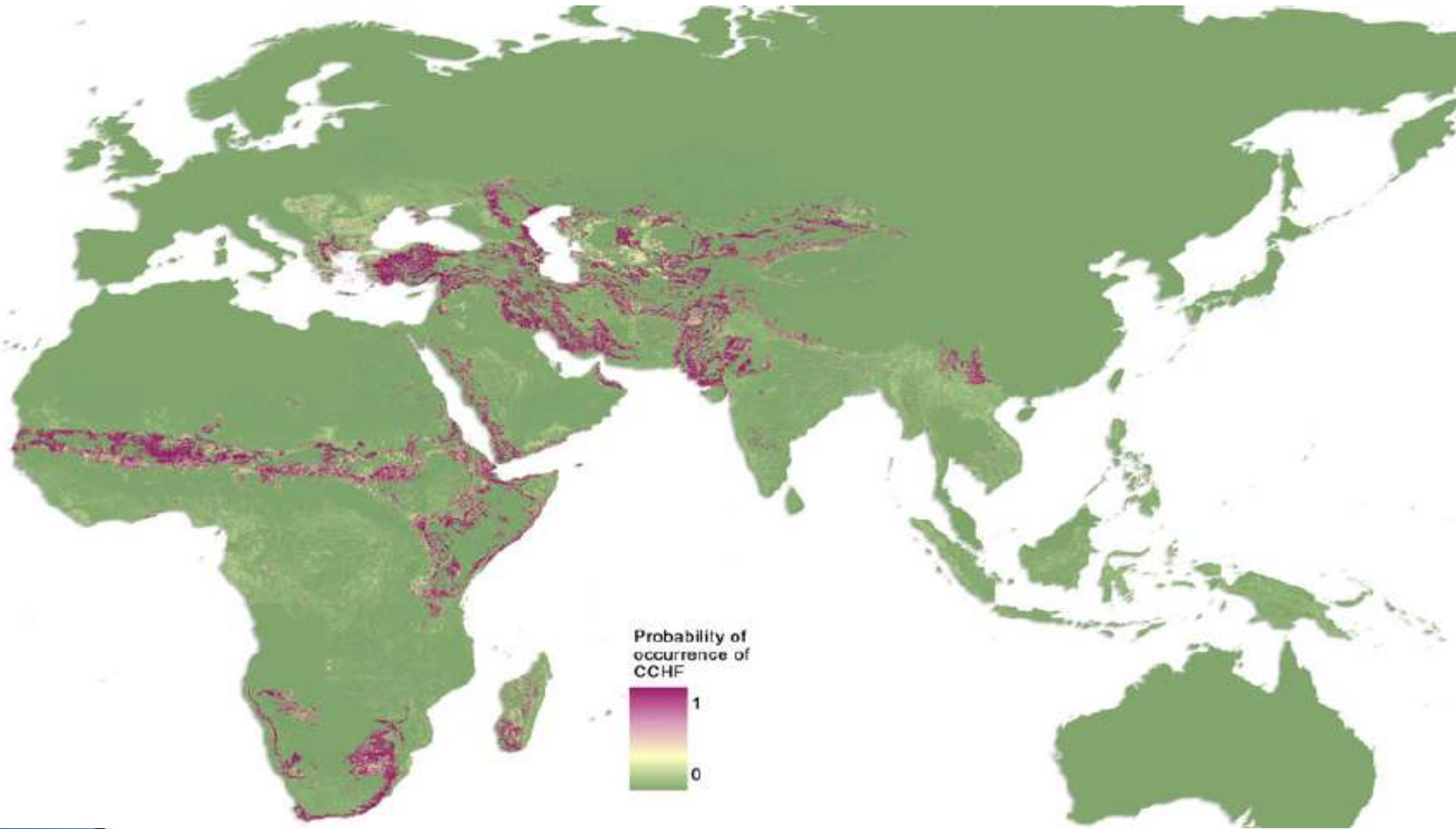
**Results:** A greater proportion of shrub or grass land cover was the most important contributor to our model, which predicts highest levels of risk around the Black Sea, Turkey, and some parts of central Asia. Sub-Saharan Africa shows more focalized areas of risk throughout the Sahel and the Cape region.

**Conclusions:** These new risk maps provide a valuable starting point for understanding the zoonotic niche of CCHF, its extent and the risk it poses to humans.

# Global KKKA Dağılımı



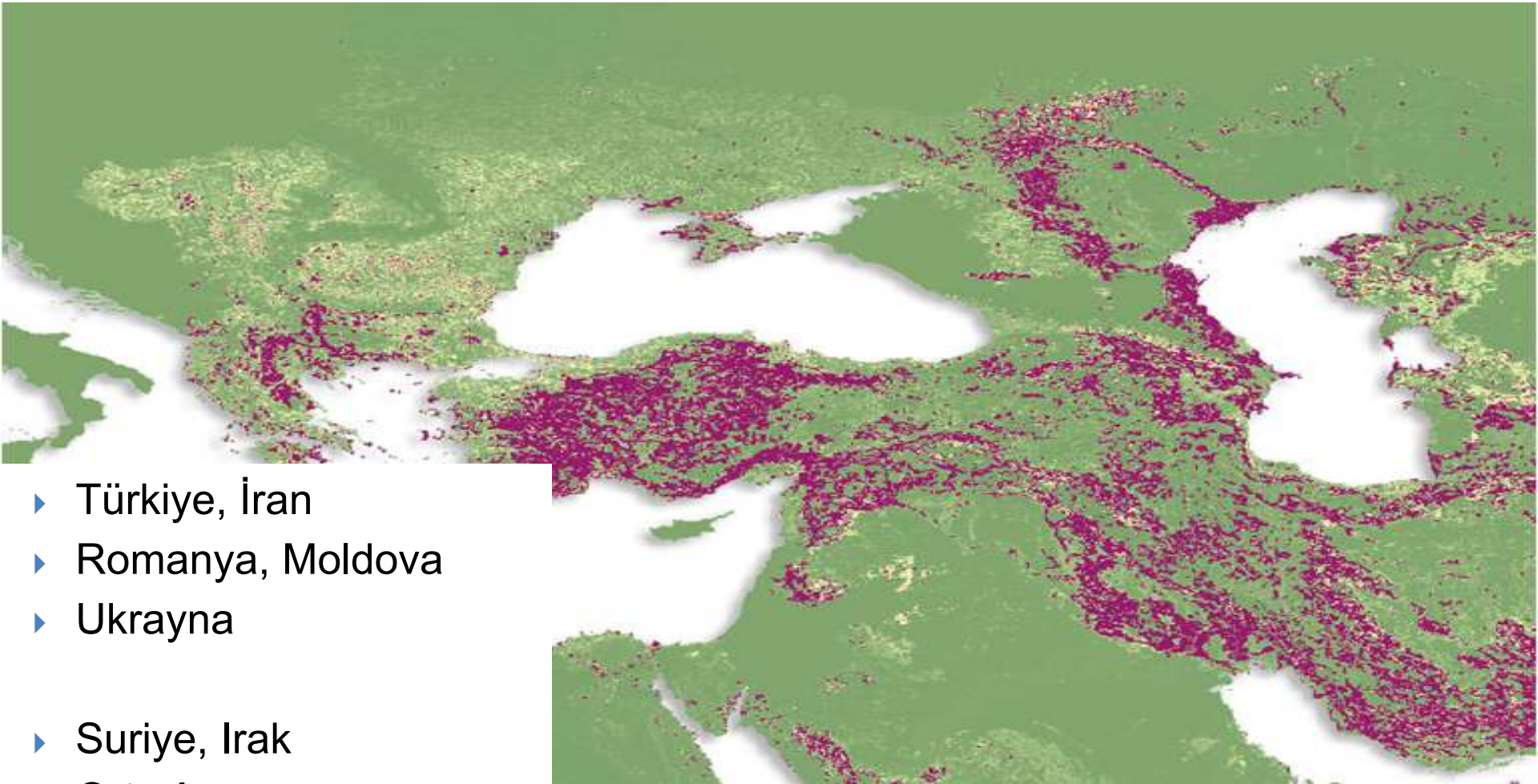
# KKKA Görülme Riski Yüksek Alanlar



Messina J.P et al., Trans R Soc Trop Med Hyg 2015



# KKKA Görülme Riski Yüksek Alanlar – Balkan Ülkeleri

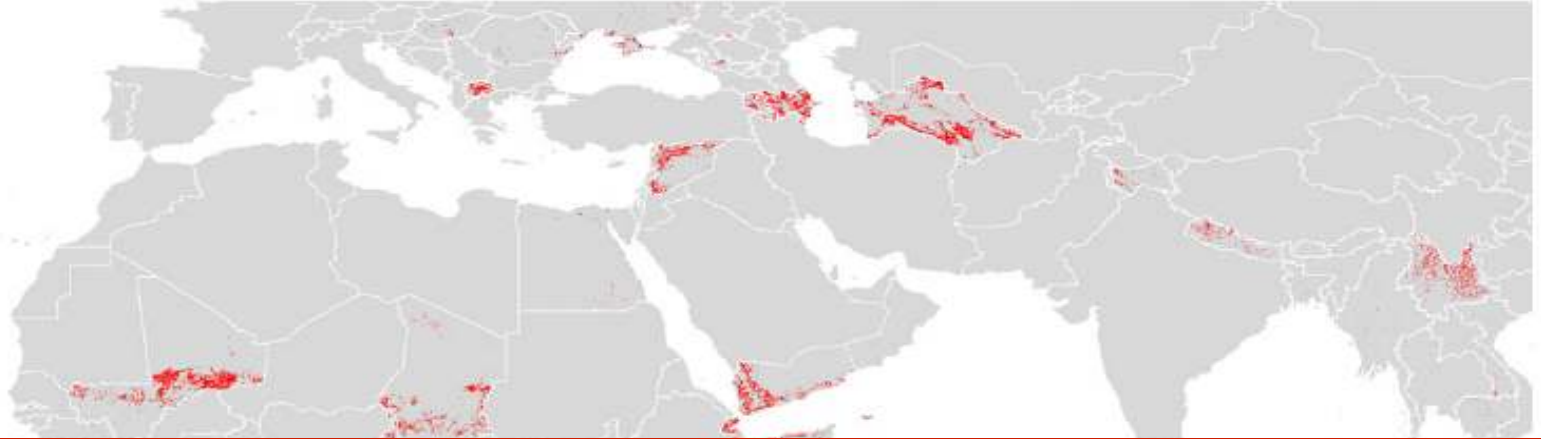


- ▶ Türkiye, İran
- ▶ Romanya, Moldova
- ▶ Ukrayna
  
- ▶ Suriye, Irak
- ▶ Orta Asya
- ▶ Güneybatı Rusya

Messina J.P et al., Trans R Soc Trop Med Hyg 2015



# KKKA Surveyans Yapılması Gereken Bölgeler



Yüksek riskli olmasına rağmen düşük kanıt bulunan alanlar

Mali, Somali, Zimbabve

Azerbaycan,  
Türkmenistan ,Yemen

Asya, Nepal ve Çin'de  
Yunnan bölgesi

# Riskli BÖlgeler için Öneriler

- ▶ KKKA salgını yönetimi için uluslararası surveyans sistemi kurulmalı
- ▶ KKKA riski bulunan Avrupa ülkelerinde enfeksiyonun tespit edilebilmesi için standart tanımlar oluşturulmalı

# Riskli BÖlgeler için Öneriler

- ▶ Hasta, toplum ve hastane düzeyinde kontrol önlemlerini ve hastalık yönetimini içeren rehberler oluşturulmalı
- ▶ KKKA yayılım riski olan bölgeler belirlenmeli
- ▶ Endemik risk bölgeleri için haritalar oluşturulmalı

# Riskli BÖlgeler için Öneriler

- ▶ Yüksek riskli alanlarda kontrol ve önlem tedbirleri alınmalı
- ▶ Veri alışverişi için ortak prosedürlerin ve protokollerin geliştirilmesi hedeflenmeli

# İlginiz için Teşekkürler

