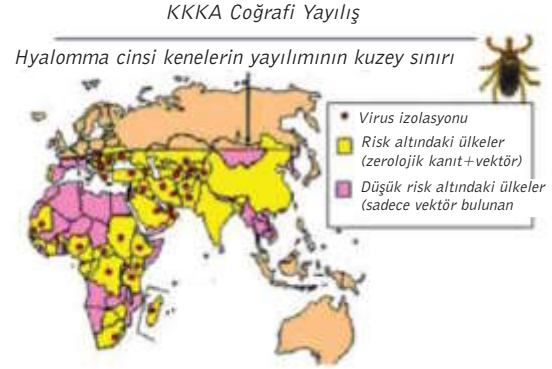


KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ; ETKENİ, VEKTÖRLERİ VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

Ayşen GARGILI*, Kenan MİDİLLİ,**

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virusu Bunyaviridae ailesindeki dört cinsten biri olan ve hayvanları infekte eden Nairovirus cinsinden bir virustur. Nairovirus cinsi içerisinde yedi ana (sero)grup tanımlanmıştır ve bunların çoğunluğu kenelerle bulaşmaktadır. KKKA, Hazara virus ile birlikte bir grup oluşturur (KKKAV grubu). KKKA, Afrika, Orta Doğu ve Balkanlardan Asya içlerine kadar olan bölgede yer alan 30'dan fazla ülkeden bildirilmiştir (Şekil 1). Virusun dağılım ve evrimi tüm gelişim aşamalarında bulunduğu ve dikey geçiş gösterdiği vektör kenelerinkilerle paralellik göstermektedir (Flick,2007). RNA virusları RNA polimerazın hata yapmaya yatkınlığından dolayı genellikle daha fazla değişkenlik gösterse de, artropodlarla bulan RNA virusları genellikle daha az genomik değişkenlik gösterirler. Bunun nedeni, bu virusların hem artropodlar hem de omurgalılarda replikasyon kapasitelerini düşürmeden varlıklarını sürdürme zorunluluğudur. Oysa KKKA, beklenenden daha yüksek düzeyde değişkenliğe sahiptir. M, L ve S segmentlerinin nükleotid ve amino asit düzeyindeki değişkenlikleri sırasıyla %22, 31, 20 ve %10, 27, 8'dir. En yüksek değişkenlik glikoproteinleri kodlayan M segmentinde izlense de bu proteinlerin işlenmeleri ve işlevleri açısından önemli bölgeler korunmuştur. Genetik çeşitliliğin diğer nedenleri virusun genomunun üç segmentli oluşundan dolayı genetik reasortmanlar olabilir. Virusun kenelerde uzun süre kalışından dolayı kenelerin birden fazla kökeni eşzamanlı olarak barındırma olasılığı bu durumu kolaylaştıran bir faktör olabilir. Nitekim S ve M segmentlerinin filogenetik analizlerinde buna dair kanıtlar elde edilmiştir. Aynı şekilde özellikle S segmentinde rekombinasyonların da söz konusu olabileceği gösterilmiştir (Hewson, 2007).

Keneler dünyanın her bölgesinde yayılış gösteren kan emici artropodlardır. Kenelerin morfolojisi diğer artropodlardan farklılık göstermektedir, vücutları tek parçadan oluşur ve ön taraflarında ağız organelleri yer alır. Yapılarındaki morfolojik ve fizyolojik farklılıklarına göre Argasidae ve Ixodidae ailelerine ayrılmışlardır ve bu ailelere bağlı 899 tür bulunmaktadır (Baker,1999; Balashov,2005; Barker ve Murrell,2004). Amblyomma soyu dışındaki soylara bağlı birçok kene türü, Türkiye'de yaygın olarak bulunmaktadır (Sayın ve ark.,1997). Keneler kan emerek besle-



Şekil1: KKKA'nın yayılış gösterdiği ülkeler

nirler ancak bu da diğer kan emen artropodlardan farklıdır. Keneler konaklarına tutunup ağız organellerini deri içine sokarlar ve burada sabitlenip doyana kadar aynı yerden kan emerler. Argasidae çok kısa sürelerde çok miktarda kan emip doydukları halde, Ixodidae ailesindeki kenelerin doyması için birkaç gün ile birkaç hafta arasında süre gerekmekte, hata bu süre içinde bazı Ixodidae türleri dönem değiştirip gelişmektedir (Balasov,2005; Despommier ve ark.,2000).

Ixodidae türleri, genellikle ilkbahar ve sonbahar mevsimleri arasında aktiftirler. Dişi keneler, erkeklerden daha fazla kan emerler. Hayatları boyunca geçirdikleri her dönemde (larva-nimf-olgun) mutlaka kan emmek zorundadırlar (Baker,1999; Despommier ve ark.,2000). Erkek ve dişiler kan emme sırasında çiftleşir, dişi keneler yumurtalarını taş, toprak ve merada yaprakların altına, toplu ve birbirine yapışık şekilde bırakırlar. Yumurtlama süresi ve miktarı, dişi kenenin az veya çok kan emmesine ve diğer dış faktörlere bağlı olarak değişir. Ayrıca türlere göre de yumurta sayısı değişiklik gösterir. Ortalama 3.000-15.000 arasında yumurta yumurtlarlar. Ixodidae ailesindeki dişiler yumurtladıktan sonra ölürler, Argasidae türlerindeki dişiler ise daha az sayıda ve tekrarlı olarak yumurtlar. Yumurtadan çıkan 3 çift bacaklı larvalar türlere göre farklı sürelerde konaklardan kan emerler ve kan emdikten sonra yine değişen sürede gömlek değiştirirerek 4 çift ayaklı nimf

* İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

olurlar. Nimflerde de larvalar gibi henüz genital organlar gelişmemiştir. Aç olan nimfler konaktan kan emerek doyar ve gömlek değiştirdikten sonra aç erişkin hale gelir. Erkek ve dişi erişkin keneler kan emerken çiftleşir ve doyduktan sonra dişi toprağa düşer ve yumurtlar ve bu şekilde biyolojik sikluslerini sürdürürler (Balasov,2005; Barker ve Murrell,2004) .



Tavşan kulağından kan emen *Hyalomma* larvaları



Yarı doymuş
Hyalomma nimfi

KKKA ile kenelerin ilişkisi ilk defa 1944-



Hyalomma m. marginatum, aç dişi

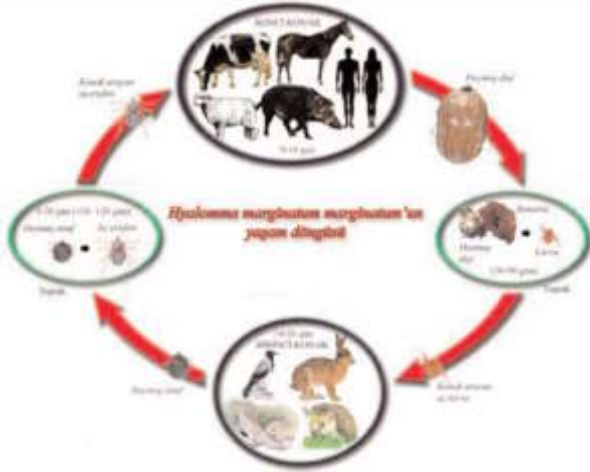
Şekil 2: *Hyalomma m. marginatum*un gelişme dönemleri

45 yıllarında Kırım'da hasat toplayan çiftçilere yardım eden askerlerde hastalığın oluşması ve etkenin kenelerden izole edilmesi sonucunda önem kazanmıştır (Whitehouse,2004). Ixodidae ve Argasidae ailesine bağlı 31 kene türünün virusun vektörü olabileceği bildirilmesine rağmen, bunların tümünün vektör potansiyeli gösterilememiştir. Kenenin tam anlamı ile vektör kabul edilebilmesi için, etken

izolasyonu dışında, kenenin virusu duyarlı hayvanlara aktarabilme ve viremik hayvanlardan alabilme yeteneğinin de olması gerekmektedir. Bu kriterler yukarıda bildirilen 29 türden sadece bazılarında gözlenebilmiştir. Bunun yanında bazı türler virusu hem transovarial hem de transtadial olarak taşıırken bazıları sadece transtadial olarak taşıyabilmektedir. Günümüzde hastalığın başlıca vektörlerinin *Hyalomma marginatum marginatum* (Şekil 2), *H.m.rufipes* ve *H.anatolicum anatolicum* olduğu kabul edilmektedir. Ancak, bazı ülkelerde etkenin *Ixodes ricinus*, *Dermacentor spp.*, *Rhipicephalus spp.* ve *Boophilus annulatus* gibi kenelerden izole edilmiş olması, diğer kenelerin de vektörlük potansiyelinin düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (Gargılı ve ark., 2007; Hoogstraal,1979; Tonbak ve ark,2007). *H.a.anatolicum* ve *H.m.marginatum* genellikle iki konaklı gelişim gösterirler. *H.a.anatolicum*'un, gerek larva ve nimfleri, gerekse erişkinleri genellikle evcil ruminantları (özellikle sığırları) tercih etmesine karşı, *H.m.marginatum*'un genç gelişme dönemleri (larva ve nimf) çoğunlukla küçük hayvanları (tavşan, kirpi, kanatlılar, fare, yabancı memeliler) ve az olarak da büyük memeliler ve insanı tercih etmekte, erişkinleri ise ağırlıklı olarak evcil memeliler (sığır, at, koyun, keçi, köpek) ve az olarak da küçük memeliler (tavşan, kirpi) ile insanı tercih etmektedir (Şekil 3).

Göç eden kuşlar bu kenenin bölgeler arasında yayılışından büyük ölçüde sorumludur. *H.m.marginatum*, Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Anadolu, Kafkaslar ve Eski Sovyet Cumhuriyet'lerini içine alan geniş bir yayılış alanına sahiptir. Bu keneler Şubat ile Aralık ayları arasında hayvanlar üzerinde görülebilse de, erişkinler Mart-Ağustos, larva ve nimfler ise Haziran-Kasım dönemlerinde aktif olarak kan emerler. Kışı, genellikle doymuş nimf veya aç erişkin şeklinde, ahırlardaki duvar çatlaklarında veya meralardaki (yarı-ormanlık alanlarda) kemirici yuvaları, toprak içinde veya ağaç kovuklarında geçirirler (Balasov,2005; Hoogstraal,1979, Labuda ve Nuttall,2004).

Ülkemizde kenelerde KKKA virusunun yayılışı ile ilgili yapılan çalışmalarda, Whitehouse ve ark. (2006) 2005 yılı Haziran ve temmuz aylarında Tokat ili köylerinden toplanan 890 keneyi 90 havuz şeklinde incelemiş ve 2 *H.marginatum* havuzu ile 1 *H.detrutum* havuzunda KKKA virüsü saptamıştır. Tonbak ve ark.(2006) endemik bölgeden toplanan 1015 keneden hazırladıkları havuzlardan, 33 R.bursa havuzundan 3 tanesinde ve 31 *H.marginatum* havuzunun 1 tanesinde KKKA virüsü saptamışlardır(14) . Gargılı ve ark.(2007), 2005 ve 2006 yaz aylarında endemik bölge yanı sıra, ülkenin farklı bölgelerinden 62 merkezden 2153 kenenin toplandığı çalışmalarında, 377 adet havuzdan, 8 merkeze ait 21 tanesinde KKKA virüsü saptamıştır. Çalışmada saptanan 21 pozitif havuzun kompozisyonunun sırasıyla *H.marginatum* (% 57.14), *B.annulatus* (% 28.57), *R.bursa* (%14.28) olduğu ve illere göre en yüksek



Şekil 3: *H.m.marginatum*'un yaşam döngüsü
(Zati Vatanserver'den alınmıştır)

pozitif havuz oranının Kırklareli'nde (%9.30) saptandığı bildirilmiştir. Olgular ve vektör kenelerin yayılışı ile ilgili toplanan verilerin değerlendirilmesi sonucunda ülkemizdeki risk bölgeleri belirlenmiştir (Estrada Pena ve ark., 2007) (Şekil 4).



Şekil 4: Kırım Kongo Kanamalı ateşi risk bölgeleri

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ülkemizde halen bir epidemik şekilde seyretmektedir. Hastalığın ilk olarak tanımlandığı 2003 yılından bu yana yıllık olgu sayıları artmıştır. Geriye dönük yapılan çalışmada 2002 yılında 17 kişide KKKA saptanmıştır. Sonraki yıllara yıllık olgu ve ölüm sayıları sırasıyla; 2003 yılında 133 ve 6, 2004 yılında 249 ve 13, 2005 yılında 266 ve 13, 2006 yılında 438 ve 27 olmuştur. 2007 yılında da Eylül ayı itibarı ile 510 olgu görülmüş ve 28'i ölümlle sonlanmıştır.

Hastalıkla ilgili yapılan çalışmalar arasında, klinik tanımlama kriterlerinin belirlenmesi, tedavi yöntem ve etkinliklerinin araştırılması, epidemiyolojik özelliklerinin tanımlanması, vektörler ve yayılışlarının belirlenmesi, ülkemizde yayılış gösteren virüs izolatlarının saptanması araştırmaları bulunmaktadır. Kartı ve ark.(2004) çalışmalarında 2002-2003 yıllarındaki şüpheli olguların incelenmesi ve etkenin tiplendirilmesi yer almaktadır. Bakır ve ark (2005), hastalığın klinik özelliklerini ve mortaliteye etkisi olan faktörleri 99 hastanın verilerine dayalı olarak incelemişler, hastaların %90'ının çiftçi, %60'ının da kene sokma

hikayesi olduğunu bildirmişlerdir. Ergönül ve ark.(2004), ağır tabloyla seyreden hastalarda ribavirin kullanımını önermiştir. Tedavi ile ilgili bir diğer çalışmada, Özkurt ve ark.(2006) ribavirin tedavisinin iyileşme sürecini kısalttığını fakat kan ve kan ürünleri gereksinimini, toplam hastanede kalış süresini ve ölüm oranını etkilemediğini bildirmiştir. Aynı zamanda trombosit sayısının ağır tablolarda çok düşük olduğu belirtilmiştir. Fatal sonuçlanan KKKA olgularında IL6 ve TNF· miktarlarının anlamlı olarak yüksek olduğu, bu düzeylerin DIC skorları ile de bağlantılı olduğu ve bu sitokinlerin mortalitede önemli rolü olduğu saptanmıştır (Ergönül ve ark., 2006). Endemik bölgede 75 sağlık çalışanında yapılan bir çalışmada risk grubunda bulunmayan bir tanesi KKKA IgG yönünden pozitif bulunmuş, çalışmadaki sağlık çalışanları arasında uluslararası korunma kriterlerine uyumun yüksek olduğu bildirilmiştir (Ergönül ve ark., 2007). Yine endemik bölgede veteriner hekimlerde kene sokması ve KKKA olguları araştırılmış, % 35 oranında kene sokma hikayesi ve %3 oranında KKKA IgG pozitifliği saptanmıştır (Ergönül ve ark., 2006). Gözalan ve ark.(2007) Karadeniz bölgesinde, klinik kriterlere göre şüpheli olan 108 hastada ELISA ve RT-PCR yöntemleri ile tarama yapmış, bu hastaların %80.6'sının akut dönemde, %8.3'ünde KKKA geçirmiş kişileri olduğunu bildirmişlerdir. Hastane bulaşı olmamakla birlikte 2 hastada aile içi bulaş saptanmıştır. En büyük risk faktörünün yine kene sokması (%74.2) olduğu belirtilmiştir. Taşdelen ve ark (2007), KKKA hastalarında hemofagositik sendromu bildirmiş ve patogeneziyle ilişkisini tartışmıştır. Midilli ve ark (2007) endemik bölge dışında tanı koyulan olguların endemik bölge ile bağlantısını ve farklı bölgelerden saptanan virüs izolatlarının moleküler filogenetiğini araştırmıştır.

Epideminin tanımlanmasını takiben Sağlık Bakanlığı tarafından Zoonotik Hastalıklar (KKKA) danışma kurulu oluşturulmuş, klinik tanımlama, vaka tanımları ve vakalara yaklaşım önerileri ile tedavi standardizasyonu çalışmaları yapılmış, vaka yönetimi ve izolasyon önlemlerine ilişkin düzenlemeler yapılmış ve sörveyans sistemi kurulmuştur. Ayrıca yine Sağlık Bakanlığı tarafından halkın bilinçlendirilmesi için afiş, broşür ve filmler hazırlanmış, sağlık çalışanlarına yönelik hizmet içi eğitim toplantıları düzenlenmiş, eğitim kitap ve filmi hazırlanmış ve bir elektronik ağ oluşturulmuştur (www.kirim-kongo.saglik.gov.tr). Benzer çalışmalar, hem ilgili meslek grupları arasında hem de sahada Tarım ve Köy İşleri Bakanlığınca da yapılmaktadır (Uzun, 2006)

Hayvanlarda yapılan ilk seroprevalens çalışmasında endemik bölgedeki merkezlerden toplanan sığır serumlarının %79,03'ü, koyun serumlarının %14.29'u KKKA antikoları açısından pozitif bulunmuştur (Vatanserver ve ark., 2005). Ülkenin farklı bölgelerinde hayvanlardaki seroprevalens belirleme çalışmaları sürmektedir.

Ülkemizde bu güne kadar gerek hasta gerekse kenelerden elde edilerek nukleotid dizileri saptanan KKKA virüs izolatlarına ait S ve L genom segmentleri Genbank'a yüklenmiştir. Bu izolatlardan 1'i hariç diğerleri Balkan-Rusya grubunda (Europe II) bulunmakta, birbirleri ve Kosovo-Hoti izolatu ile yakınlık göstermektedir. 2007 yılında Midilli ve ark. Trakya bölgesinde bir hastada farklı bir grupta (Greece-Europe I) bulunan bir izolat saptamıştır (Genbank ulaşım no:EU057975). Bu durumda ülkemizde en az 2 farklı gruptan virus izolatlarının dolaşımında olduğu kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Anonim: Gargılı,A., Midilli,K., Ergin,S., Yılmaz,G., Altaş,K. 2007. Türkiye kenelerinde Kırım-Kongo Kanamalı Humması ve Tick-borne Ensefalit etkenlerinin nested RT-PCR yöntemiyle aranması, etkenlerin moleküler genotiplendirilmesi ve enfeksiyon odaklarının belirlenmesi. Tübitak Proje Raporu (SBAG-2882).
2. Anonim-Vatansever,Z, Deniz,A., Ertürk,A. 2005. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virusunun hayvanlardaki yaygınlığının araştırılması ve bölgenin kene faunasının belirlenmesi çalışma raporu. Koruma ve Kontrol Genel Genel Müdürlüğü, Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı.
3. Baker, A. S.1999. Mites and Ticks of Domestic Animals. An Identification Guide and Information Source. London: The Stationery Office, 240pp
4. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H; Turkish CCHF Study Group. 2005. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.*, 54(4):385-9.
5. Balashov, Y. S. 2005. Bloodsucking Insects and Ticks and Mites, Vectors of Transmissible Infections of Humans and Domestic Animals. *Entomological Review* 58:990-1007.
6. Barker, S. C., and A. Murrell. 2004. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitology* 129 Suppl:S15-36.
7. Despommier,D.D., Gwadz,R.W., Hotez,P.J., Knirsch,C.A. 2000. *Parasitic Diseases*,4th.ed. Apple Trees Prod.,NYC.
8. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. 2004. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin. Infect Dis.*, 39(2):284-7.
9. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. 2006. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis.*, 193(7):941-4.
10. Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B. 2007. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis.*, 11(1):48-51.
11. Ergönül O, Zeller H, Kiliç S, Kutlu S, Kutlu M, Cavusoglu S, Esen B, Dokuzoğuz B. 2006. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *Int J Infect Dis.*, 10(6):465-9.
12. Flick,R. 2007. Molecular biology of the Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus. In: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Ed; Ergonul,O, Whitehouse,C. Springer, Netherlands.pp.35-44.
13. Gozalan A, Esen B, Fitzner J, Tapar FS, Ozkan AP, Georges-Courbot MC, Uzun R, Gumuslu F, Akin L, Zeller H. 2007. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand J Infect Dis.*, 39(4):332-6.
14. Hewson,R. 2007. Molecular epidemiology, genomics and phylogeny of CCCHv. In: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Ed; Ergonul,O, Whitehouse,C. Springer, Netherlands.pp.45-58
15. Hoogstraal, H. 1979. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 15:307-417
16. Karti SS, Odabasi Z, Kortzen V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, Akdogan E, Eren N, Koksali I, Ovali E, Erickson BR, Vincent MJ, Nichol ST, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG. 2004. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.*, 10(8):1379-84.
17. Labuda, M., and P. A. Nuttall. 2004. Tick-borne viruses. *Parasitology* 129 Suppl:S221-45.
18. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, Sengöz G, Ozturk R, Bakar M, Jongejan F. 2007. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in İstanbul. *BMC Infect Dis.* Jun 6;7:54.
19. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F,Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA. 2006. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect.*, 52(3):207-15.
20. Sayin, F., Dincer, S., Karaer, Z., Dumanli, N., Çakmak, A., İnci, A. et al. 1997. Status of tick infestation of sheep and goats in Turkey. *Parassitologia*, 39, 145-152.
21. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, Duru F. 2007. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* Jun 27.

22. Tonbak, S., M. Aktas, K. Altay, A. K. Azkur, A. Kalkan, Y. Bolat, N. Dumanli, and A. Ozdarendeli. 2006. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. *J Clin Microbiol* 44:4120-4.
23. Uzun, R. 2006. Special ICTTD-3 Workshop: Ticks, Crimean-Congo Haemorrhagic Fever, and climate change. 24-25 July, Istanbul, Turkey.
24. Whitehouse, C. A., H. Hottel, Z. Vatansever, A. Deniz, O. Ergonul, J. Paragas, A. Garrison, J. P. Kondig, and L. P. Wasieloski. 2006. Molecular detection of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in ticks from Turkey. In: American Society of Tropical Medicine and Hygiene 55th Annual Meeting, Atlanta, GA, USA.
25. Whitehouse, C.A. 2004. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Review. *Antiviral Res.* 64:145-60.