

Konya Bölgesinde İnsanlarda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Seroprevalansının Araştırılması

Investigation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Seroprevalance in Humans of Konya Region

¹Mehmet Özdemir, ²Oğuzhan Avcı, ¹Uğur Tüzüner, ²Oya Bulut, ²Sibel Yavru, ¹Bülent Baysal

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya
²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya

Özet

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsü, Arbovirüs grubunda yer alan, Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirüs cinsi, helikal kapsid içeren zarflı bir RNA virüsüdür. Bu virüslerin meydana getirdiği enfeksiyon, şiddetli seyir gösteren ve fatalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Çalışmamızda, Konya bölgesinde KKKA seroprevalansını araştırmak amacıyla ile IgG tipi antikor taraması planlandı. Bu amaçla, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne kan vermek için müracaat eden 1000 sağlıklı kan donörü çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen kişilerden 846 (%84.6) tanesi kent merkezinde yaşarken, 154 (%15.4) tanesi kırsal bölgede yaşamaktaydı. Çalışmaya alınanların 947 (%94.7)'si erkek, 53 (%5.3)'ü kadındı. KKKA'ya karşı gelişen spesifik IgG antikorunu ELISA yöntemi ile saptamak için ticari KKKA IgG test kiti (VectoCrimea-CHF-IgG, Bectop, Rusya) kullanıldı. Test edilen örneklerden 8 adedi (%0.8) KKKA'ya karşı gelişen antikor varlığı yönünden pozitif, 992 adedi (%99.2) ise negatif olarak tespit edildi. Pozitiflik saptananların hepsi erkek idi. Konya bölgesinde KKKA seroprevalansı araştırılması sonrası IgG tipi antikor bulunması az da olsa virüs varlığına işaret etmektedir. Benzer çalışmaların bölgesel seroprevalans verilerinin ortaya çıkması için hastalığın görüldüğü diğer bölgelerde yapılması faydalı olacaktır. Bu virüs enfeksiyonu kene ısırığına bağlı olarak geliştiği için, bölgedeki kenelerde de virüs araştırılması yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hemorojik ateş virüsü, Kırım-Kongo, Seroprevalans

Abstract

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) virus, which is classified in the family of Bunyaviridae and Nairovirus genus and grouped in arbovirus is RNA-containing helical type capsid and enveloped virus. This infection which is caused by these viruses has severe disease manifestations and a very high fatality. The aim of this study was to investigate the seroprevalance of CCHF in Konya and so it was planned to screen IgG-type antibody. For this purpose, 1000 healthy blood donors who referred to the Blood Center of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital, were included in the study While 154 (15.4%) blood donors were living in rural areas, 846 (84.6%) of the donor were lived in the city center. Of these individuals, 947 (94.7%) were male and 53 (5.3%) were female. ELISA based CCHF IgG commercial test kit (Vectocrimean-CHF-IgG, Bectop, Russia) was used to determine the specific IgG antibody developed against CCHF. Eight of tested samples (0.8%) were positive for the presence of antibodies against CCHF and 992 (99.2%) were negative. The presence of IgG antibody prevalence of CCHF after research indicates the presence of a small number of illness in Konya. For the detection of regional prevalence of the disease similar studies will be useful in other provinces. In aspect the route of transmission of this virus infection, because of this infection is caused by tick bites, the virus evolved ticks on in this area should be investigated.

Key words: Hemorrhagic Fever Virus, Crimean-Congo, Seroprevalance

Giriş

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Arbovirüs grubunda yer alan, Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirüs cinsi üyelerin meydana getirdiği, hafif, orta ve ciddi-ağır olmak üzere farklı formlarda görülebilen bir hastalıktır (1,2). Hastalık zoonoz karakterli olup sporadik vakalar veya salgınlar şeklinde insanlarda da görülebilmektedir. Kene ısırması, KKKA olan hastaların kan veya dokularıyla temas veya enfekte hayvanlarla temas sonucu bulaşabilen (3,4) bu virüs enfeksiyonu ateş, döküntü, bilinç bulanıklığı, böbrek yetmezliği ve menenjit benzeri bulgulara neden olarak ağır bir kliniğe ve ölüme neden olabilir (5).

KKKA ilk olarak 1944 yılında Kırım'da görülmüş ve Kırım Kanamalı Ateşi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1956 yılında Kongo'da görülen hastalığın, 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi ile aynı olduğunun farkına varılmış ve hastalık bundan sonra bugünkü bilinen ismiyle anılmaya

başlamıştır (6). Türkiye'de 2002-2003 yıllarının bahar ve yaz aylarında bazı illerimizde görülmüş ve Sağlık Bakanlığının yapmış olduğu çalışmalar neticesinde hastalığın KKKA olduğu doğrulanmıştır (7).

KKKA'nın bulaşmasında Hyalomma soyuna ait keneler daha büyük bir yere sahip olmakla birlikte, 30 kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmektedir. Hastalık daha çok hayvancılıkla uğraşanlarda, mezbaça çalışanlarında ve kırsal alanda yaşayanlarda görülebilmektedir. Enfekte hayvanların kan ve dokuları ile temas sonucu da bulaş olabilmektedir. Ayrıca nazokomiyal enfeksiyon oluşturma riski de bildirilmektedir (6).

Tanıda, virüsün ya da virüs RNA'sının kan ve doku örneklerinden izolasyonu, virüs antijeninin ve virüse karşı oluşmuş antikorların serolojik olarak gösterilmesi kullanılmaktadır. Oluşan antikorlar serolojik yöntemlerden en hızlı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

ile saptanabilmektedir; IgG ve IgM antikorları hastalığın yaklaşık 6. gününden itibaren serumda belirlenebilir. Serumda IgM'ler 4 ay kadar saptanabilir, IgG'ler zamanla azalır; ancak, yine de 5 yıla kadar IgG antikorlarına rastlanabilir. Bazı kişilerde hastalık, özgül antikorlar kanda belirlenene kadar ölümlerle sonuçlanabileceğinden tanı konulamayabilir. Bu durumlarda tanı özellikle hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs izolasyonu ile yapılabilir. Bu amaçla hücre kültürleri, immünofloresans yöntemi ve EIA (Enzyme Immuno Assay) kullanılabilmektedir. Son zamanlarda, PCR (Polymerase Chain Reaction) gibi moleküler tanı yöntemleri başarı ile uygulanmaktadır (8). Bu çalışmada, Konya bölgesinde KKKA seroprevalansını araştırmak amacıyla IgG tipi antikor taraması yapılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada, Konya kent merkezi, ilçe ve kırsal bölgelerinden, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne kan vermek için müracaat eden 1000 sağlıklı kan donöründen kan örnekleri alındı. Serumları ayrılıp çalışmaya dahil edildi. Kan donörleri yaşadığı bölgeye göre kentsel veya kırsal bölge olarak ayrıldı. Donörler yaş gruplarına göre sınıflandırıldı. KKKA'ya karşı gelişen spesifik IgG antikorunu saptamak için Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı laboratuvarında ticari KKKA IgG ELISA test kiti (VectoCrimea-CHF-IgG, Bectop, Rusya) ile serumlar çalışıldı. Çalışma sonunda ELISA okuyucusuna (Rayto, Almanya) yerleştirilen mikroplyetlerin optik dansite (OD) değerleri 450 nm'ye ayarlanmış filtre ile okundu. Elde edilen absorbans değerleri ile aşağıda belirtilen formüle göre kritik OD değeri hesaplandı.

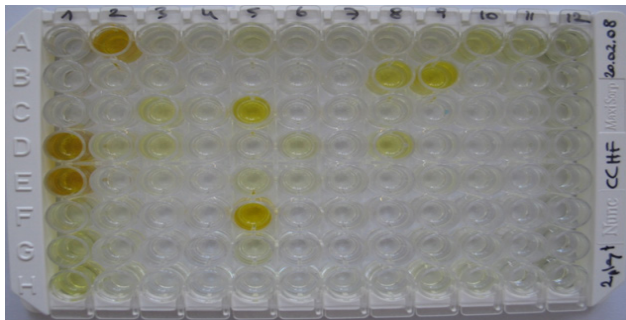
$$OD_{kritik} = OD_{NK} + 0.2$$

$OD_{serum} \leq 0.9 \times OD_{kritik}$ ise negatif, $0.9 \times OD_{kritik} < OD_{serum} < 1.1 \times OD_{kritik}$ ise şüpheli, $OD_{serum} > 1.1 \times OD_{kritik}$ ise pozitif kabul edildi (Şekil 1).

BULGULAR

Çalışmaya katılan kan donörlerinin 846 (%84.6) tanesi kent merkezinde, 154 (%15.4) tanesi kırsal bölgede yaşamaktaydı. Kan örneklerinin alındığı kişilerin 947 (%94.7) tanesi erkek, 53 (%5.3) tanesi kadın idi. Test edilen kan serumlarının 8 adedi (%0.8) KKKA'ya karşı gelişen antikor varlığı yönünden pozitif, 992 adedi (%99.2) ise negatif tespit edildi. Pozitiflik saptanan 8 kişinin hepsi erkek idi ve bunların biri hariç hepsi kentte yaşamaktaydı. Yaşlara göre seropozitiflik dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Şekil 1. KKKA'ya karşı gelişen antikor varlığının ELISA ile tespiti.



(KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

Tablo 1. Kan donörlerinde yaşlara göre seropozitif örneklerin dağılımı

Yaş aralığı (yıl)	Toplam örnek sayısı	KKKA antikoruna yönünden seropozitif örnek sayısı
11-20	23	0
21-30	168	2
31-40	172	2
41-50	65	2
51-60	13	2
61-70	2	0
Toplam	1000	8

(KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi)

TARTIŞMA

İlk olarak 1944 yılında Kırım'da görülen ve ismini de o bölgeden alan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ölümcül olabilen zoonotik bir viral enfeksiyondur. Türkiye'de ilk kez 2002 Haziran ayında Tokat ili ve çevresinden bildirilmeye başlanmış, 2002-2006 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na 399 vaka bildirilmiş ve bunların 19'u ölmüştür (9).

Virüs, kene ısırması, KKKA olan hastaların kan veya dokularıyla temas veya enfekte hayvanlarla temas sonucu bulaşabilir (3). Kene tutunması olgularına her yaş ve cinsiyette rastlanabilmektedir (10,11). Bu çalışmada, KKKA olgularının yaş ortalamasının 42.4, cinsiyet dağılımına bakıldığında tümünün erkek olduğu görüldü. Konuyla ilgili benzer çalışmalara bakıldığında yaş ortalamalarının sırasıyla 48.5, 38.9 ve 48.4 olduğu, erkek oranının da sırasıyla %32.4, %53.8 ve %39.8 olduğu belirlenmiştir (12-14). KKKA, çalışma yaşında olan orta yaşlı kişilerde, hayvancılıkla uğraşan kenelere maruz kalma olasılığı fazla olanlarda daha sık görülmektedir (15). Hastalığın akut fazı dışında IgG tipi antikorlar ile toplumda veya risk gruplarında çalışmalar yapılarak seroprevalans oranları tespit edilebilir. Bu nedenle daha önce bölgemizde hiç yapılmamış olan ve kene ısırması vakalarının görüldüğü Konya bölgesinde seroprevalans çalışması yapılmıştır. Toplumda yaygınlık için tüm toplumu temsil edebilecek örneklemere ihtiyaç vardır. Sunulan bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran kan donörlerinden örneklem oluşturuldu. On sekiz yaş altı çocuklar kan donörü olmadığı için bu örneklem Konya bölgesi yaş gruplarını tam olarak temsil etmemektedir. Bu kısıtlamaya rağmen kesitsel olarak geçmiş dönemin seroprevalansını göstermesi açısından değerli bir veri oluşturmaktadır. Ayrıca enfeksiyon geçiren bazı kişiler hayatını kaybettiğinden seroprevalans bir miktar azalmıştır. Bu çalışmada %0.8'lik bir pozitiflik bulunmuştur. Bu değer Konya bölgesinde az sayıda KKKA hastalığının oluşarak iyileştiğini veya asemptomatik geçirildiğini düşündürmektedir. Yunanistan'da yapılan bölgesel bir çalışmada %14.4'lük bir seropozitiflik saptanmıştır (16). Yine Yunanistan'da ELISA ile 1611 kişinin tarandığı bir başka çalışmada %4'lük bir pozitiflik saptanmıştır (17). Türkiye'de farklı bölgelerde yapılmış pek çok çalışmada farklı seropozitiflik oranları saptanmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılar taradıkları bölgenin prevalansını; Ertuğrul ve ark. %19.6 (18), Bodur ve ark. %10 (19), Köksal ve ark. %13.6 (20), Yağcı-Çağlayık ve ark. %2.3 (21) ve Çıkman ve ark. ise %13.9 (22) olarak saptamışlardır.

KKKA'nın hızlı tanısı, hem hastalığın erken fark edilmesi hem de hastane enfeksiyonlarının önlenmesi bakımından önemlidir. Hastalığın erken dönem klinik semptomlarının özgül olmaması nedeniyle, hastaların 10 gün içindeki öykülerinin alınması ve KKKA yönünden endemik bölgede yaşama, benzer kliniği olan hastalarla veya hasta hayvanlarla

direk temas ya da kene ısırığı varlığı sorgulanmalıdır (23).

KKKA enfeksiyonundan korunmada, aktif immünizasyon ile ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Virüsa karşı fare beyni kökenli inaktive bir aşı geliştirilmiş ve Avrupa'da küçük ölçekli şekilde kullanılmış olmakla birlikte, koruma ile ilgili etkisine dair kesin ve güvenli bir veri bulunmamaktadır.

Fatal seyirli olabilen KKKA hastalığının sık görüldüğü bölgelerde gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olabileceğinden detaylı epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Konya bölgesinde KKKA prevalansı araştırılması sonrası IgG tipi antikor bulunması az da olsa hastalık varlığına işaret etmektedir. Bu virüsün bulaş şekli göz önüne alındığında; enfeksiyon kene ısırığına bağlı olarak geliştiğinden bu bölgedeki kenelerde virüs araştırılması yapılmalıdır. Bu hastalığa maruz kalma riski olanlar, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar, hayvan ürünleriyle temas riski olanlar gibi kişilerde gerekli önlemler konusunda uyarıların yapılması ve eğitim verilmesi gereklidir. Benzer çalışmaların hastalığın görüldüğü diğer il ve bölgelerde yapılması faydalı olacaktır. Kene ile maruz kalmış hastalarda bu virüs enfeksiyon tanısını koymak için gerekli laboratuvar tanı metotları bölgesel hastanelerde yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik Ateşi: Klinik özellikler. *Klinik Derg* 2004;17:151-6.
2. Nurmakhanov T, Sansyzbaev Y, Atshabar B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan (1948–2013). *Int J Infect Dis* 2015;38:19-23.
3. Jamil B, Hasan RS, Sarwari AR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: experience at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Trop Med Hyg* 2005;99:577-84.
4. Jääskeläinen AJ, Kallio-Kokko H, Ozkul A, et al. Development and evaluation of a real-time RT-qPCR for detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus representing different genotypes. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014;12:870-872.
5. Duru F, Fişgın T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Hematol* 2009;26(4):161-6.
6. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik Ateşi epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2004;17:59-61.
7. Bodur H, Akıncı E, Çolpan A, ve ark. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: iki olgu sunumu. *Klinik Derg* 2004;17:214-215.
8. Uyar Y, Çarhan A, Albayrak N, ve ark. 2008 yılı Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının laboratuvar tanısında PCR ve ELISA IgM sonuçlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bül* 2010;44(1):57-64.

9. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):284-7.
10. Arıkan İ, Tıraş Ü, Saraçoğlu D, ve ark. Kene ısırığı nedeniyle başvuran olguların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg* 2009;48(1):29-31.
11. Yapıcı K, Demir C, Karahocagil MK, ve ark. Kırım Kongo kanamalı ateşi: 12 olgunun değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg* 2010;17(2):46-9.
12. Sucu Günaydın N, Aydın K, Yılmaz G, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in the eastern Black Sea Region of Turkey: demographic, geographic, climatic, and clinical characteristics. *Turk J Med Sci* 2010;40(6):829-34.
13. Kandis H, Katırcı Y, Baltacı D, et al. Investigation of clinical and laboratory findings of 26 cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Biomed Res-India* 2012;23(4):589-95.
14. Hatipoğlu CA, Bulut C, Yetkin MA, et al. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2010;42(6-7):516-21.
15. Ergönül Ö. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Ankem Derg.* 2009;23 (Suppl. 2):234-40.
16. Papa A, Sidira P, Kallia S, et al. Factors associated with IgG positivity to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the area with the highest seroprevalence in Greece. *Ticks Tick Borne Dis* 2013;4:417-420.
17. Sidira P, Maltezou HC, Haidich AB, et al. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009-2010. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:16-19.
18. Ertugrul B, Kirdar S, Ersoy OS, Ture M, et al. The seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever among inhabitants living in the endemic regions of Western Anatolia. *Scand J Infect Dis* 2012;44:276-281.
19. Bodur H, Akıncı E, Ascioglu S, et al. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2012;18:640-642.
20. Koksall I, Yılmaz G, Aksoy F, et al. The seroprevalence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in people living in the same environment with Crimean-Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region in Turkey. *Epidemiol Infect* 2014;142:239-245.
21. Yagci-Caglayik D, Korukluoglu G, Uyar Y. Seroprevalence and risk factors of Crimean-Congo hemorrhagic fever in selected seven provinces in Turkey. *J Med Virol* 2014;86:306-314.
22. Çikman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Erzincan province, Turkey, relationship with geographic features and risk factors. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16:199-204.
23. Whitehouse AC. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-60.