

Erken Dönemde Ribavirin Tedavisiyle Yanıt Alınan Bir Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgusu

A Case of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Improving With Early Ribavirin Treatment

Buket Ertürk-Şengel, Asiye Yılmaz

Çorlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), mortalitesi oldukça yüksek olan ve destek tedavisinin yanında ribavirin tedavisinin de klinik iyileşme sürecinde etkili olduğu bilinen zoonotik bir hastalıktır. Sunulan olguda kene teması olan ve tipik KKKA bulgularıyla başvuran hastaya erken dönemde ribavirin tedavisi başlanması ve 10 günlük tedavi sonunda klinik yanıt alınması özetlenmiştir. *Klimik Dergisi 2014; 27(2): 73-5.*

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, ribavirin.

Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is a highly mortal zoonotic disease, with ribavirin treatment known to be effective in clinical cure in addition to supportive care. Here, we summarize a case of CCHF with a history of tick removal and typical clinical findings and showing a dramatic improvement after 10 days of ribavirin treatment started during an early stage of disease. *Klimik Dergisi 2014; 27(2): 73-5.*

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, ribavirin.

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) keneler aracılığıyla bulaşan zoonotik bir hastalıktır. Etken *Bunyavirus* ailesinin *Nairovirus* cinsine bağlı bir RNA virusudur. Hastalık ilk kez 1944 yılında Kırım'da, 1969 yılında da Kongo'da tanımlanmıştır. Afrika, Asya, Avrupa'nın büyük kısmında görülmekle beraber yaklaşık %30 fatalite oranına sahiptir. Kısa bir inkübasyon periyodunun ardından (kene ısırığından sonra 3-7 gün) yüksek ateş, üşüme-titreme, myalji, şiddetli baş ağrısı, sırt ve karın ağrısıyla karakterize klinik tablo ortaya çıkar. Bulantı, kusma, ishal ve nöropsikiyatrik semptomlar da eşlik edebilir. Ağır vakalarda peteşiden geniş ekimoza, hatta ciddi kanamalara (gastrointestinal, vaginal, üriner, solunum sistemi) kadar hemorajik bulgular görülebilir (1).

Tanı "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) ve immüno Floresan yöntemlerle kanda IgM ve IgG antikorlarının tespit edilmesiyle konur. Bu testler, hastalık başlangıcından 7-9 gün sonra pozitifleşir (2).

Tedavi esas olarak destek tedavisidir. Sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve gerektiğinde kan ürünleri replasmanı oldukça önem arz etmektedir. Gözlemsel klinik çalışmalarda ribavirin tedavisinin efektif olduğu gösterilmiştir (3,4).

Olgu

Ateş, halsizlik, baş ağrısı ve burun kanaması şikayetiyle başvuran 17 yaşında erkek hastanın öyküsünde 4 gün önce Tokat Artova Devlet Hastanesi'nde belinin sol yanından kene çıkarıldığı, iki gün sonra bel ağrısı, dört gün sonra da 39°C'yi bulan ateş ve burun kanamasının başladığı öğrenildi. Sistem sorgusu yapıldığında bulantı, kusma ve ishal şikayetlerinin de olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde bilinci açık, oryante ve koopereydi. Kene ısırık yeri hafif eritemli, konjunktivalar hiperemikti. Hastanın cildinde herhangi bir peteşi ya da purpura yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde lökosit 1140/mm³ (parçalı %0.6), hemoglobin 13.3 gr/dl, hematokrit %38.7, trombosit

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Buket Ertürk-Şengel, Çorlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Tel./Phone: +90 282 652 60 66 Faks/Fax: +90 282 652 60 73 E-posta/E-mail: buket_erturk@hotmail.com

(Geliş / Received: 23 Eylül / September 2013; Kabul / Accepted: 6 Mayıs / May 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.17



107 000 mm³ idi. Protrombin zamanı (PT) 12.7 saniye, "international normalized ratio" (INR) 1, aspartat aminotransferaz (AST) 945 İÜ/lit, alanin aminotransferaz (ALT) 377 İÜ/lit, laktat dehidrogenaz (LDH) 683 İÜ/lit, kreatin kinaz (CK) 833 İÜ/lit idi. Tam idrar tahlilinde hematüri yoktu ve dışkıda gizli kan pozitif. Hastanın kan örneği alınarak serolojik ve moleküler tanı için Tekirdağ Halk Sağlığı Müdürlüğü aracılığıyla Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı'na gönderildi. Hastaya destek tedavisine ek olarak ribavirin 2000 mg yükleme dozunun ardından dört gün 6 saatte bir 15 mg/kg, altı gün 6 saatte bir 7.5 mg/kg dozda verilmek üzere başlandı. Tedavinin ikinci gününden itibaren ateş yanıtı alındı; ancak aynı gün bakılan tetkiklerinde AST 1384 İÜ/lit, ALT 739 İÜ/lit, CK 863 İÜ/lit'e kadar yükseldi. Trombositleri 59 000 mm³'e kadar düştü. Belirgin aktif bir kanama odağı gözlenmedi. Dışkıda gizli kan iki gün sonunda negatifleşti. Bu sırada gönderilen kan örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu testinin pozitif olmasıyla KKKA tanısı kesinleşti. Ribavirin tedavisinin 4. ve 5. günlerinden itibaren hastanın karaciğer enzimleri ve CK düzeyleri gerilemeye, lökositleri ve trombositleri yükselmeye başladı. Tedavi on güne tamamlandı ve hasta taburcu edildi.

Taburcu edildikten on gün sonra hastanın bakılan tüm laboratuvar parametreleri normal sınırlardaydı.

İrdeleme

KKKA yaşamı tehdit eden ciddi bir infeksiyon hastalığıdır. Fatalite hızı %3-30 arasındadır ve ağır vakalarda diseminasyon intravasküler koagülasyon ve vasküler disregülasyon sık görülmektedir (3).

KKKA'ya destek tedavisi dışında *in vitro* etkili tek ilaç ribavirindir. Klinik faydaları konusunda tartışmalar olmakla birlikte, endemik bölgelerdeki birçok uzman, *in vitro* aktivitesi, nadir yan etkilere sahip olması ve kısa süreli kullanımı nedeniyle ribavirin kullanılmasını kuvvetle önermektedir (5). Bu konuda en iyi bilinen çalışma Mardani ve arkadaşları (6) tarafından İran'da yapılmıştır. Çalışmada oral ribavirin tedavisi alan hastalarda mortalite oranı %11.6 iken almayanlarda %58.3 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu oranın Türkiye'deki orandan fazla olmasının sebebi olarak İran'daki KKKA suşlarının Türkiye'dekilerden farklı olması gösterilmiştir (7). *In vivo* çalışmalar farklı KKKA virüsü suşlarının ribavirine farklı cevap verdiklerini göstermektedir (7,8).

Diğer bir çalışmada ribavirin tedavisinin renal yetmezlik gelişmiş hemorajik ateşli hastalarda mortaliteyi önemli ölçüde (yedi kat kadar) azalttığı gösterilmiştir ($p=0.01$) ve erken tedavinin önemi vurgulanmıştır (9).

Türkiye'de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, ribavirin tedavisi alan ve almayan hastalar arasında mortalite, hastanede kalış süresi, iyileşme zamanı, laboratuvar parametreleri ve trombosit süspansiyonu gerekliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (10).

Verilecek tedavinin seçilmesiyle beraber zamanlaması da çok önemlidir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada semptomların başlangıcından sonra dört gün içinde ribavirin

tedavisi başlananlarla beş gün ve sonrasında başlananlar ve hiç verilmeyen hastalar karşılaştırılmıştır. Erken dönemde tedavi başlanılan hastaların ortalama trombosit sayıları geç dönemde başlanınlara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Ortalama AST ve ALT değerleri erken grupta hiç tedavi almayanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmada KKKA tedavisi için erken dönemde ribavirin verilmesinin yararlı etkisi gösterilmiştir (11). Başka bir çalışmada da semptomların başlamasından sonra 4 gün içinde ve sonrasında ribavirin başlanmasının mortaliteyi önemli derecede azalttığı (%40'tan %15.7'ye) ($p=0.031$) gösterilmiştir (12).

Sunduğumuz olguda hasta semptomların başlamasından dört gün sonra başvurmuş olup, destek tedavisine aynı gün ribavirin eklenmiştir. Ribavirin tedavisinin dördüncü gününden itibaren klinik ve laboratuvar yanıtı alınmaya başlanmış olup, hasta 10 günlük tedavinin ardından taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, mortalitesi oldukça yüksek olan KKKA tedavisinde *in vitro* etkili tek ilaç olan ribavirin tedavisinin yeri tartışmalıdır. Farklı görüşler olmasına rağmen, yan etkilerinin nadir ve kullanımının kısa süreli olması da göz önünde bulundurularak tedaviye eklenmelidir (13). Bunu destekleyen çalışmaların ortak sonucu olarak, ribavirin, mümkün olduğu kadar erken dönemde, özellikle de semptomların başlangıcından itibaren ilk 4 gün içinde başlanmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004; 64(3): 145-60. [CrossRef]
2. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(Suppl. 4): S801-6. [CrossRef]
3. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 284-7. [CrossRef]
4. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet.* 1995; 346(8973): 472-5. [CrossRef]
5. Ergönül Ö. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008; 78(1): 125-31. [CrossRef]
6. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(12): 1613-8. [CrossRef]
7. Ceylan B, Calica A, Ak O, Akkoyunlu Y, Turhan V. Ribavirin is not effective against Crimean-Congo hemorrhagic fever: observations from the Turkish experience. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(10): e799-801. [CrossRef]
8. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 47(1): 65-8.
9. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991; 164(6): 1119-27. [CrossRef]

10. Koksall İ, Yılmaz G, Aksoy F, *et al.* The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol.* 2010; 47(1): 65-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Taşdelen Fişgin N, Ergönül Ö, Doğancı L, Tülek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(8): 929-33. [\[CrossRef\]](#)
12. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62(1): 11-5.
13. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşinin tedavisinde erken ribavirin kullanımı. *Klimik Derg.* 2010; 23(1): 1.