

Güney Marmara'da Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in South Marmara Region, Turkey

Gülçin Bölük, Tülay Özvatan-Şener, Emel Yılmaz, Halis Akalın, Reşit Mıstık, Safiye Helvacı
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Nairovirus'un neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni olan virus *Hyalomma* cinsi keneler tarafından taşınmaktadır ve keneler yabani hayvanlar, çiftlik hayvanları ve insanlar arasında virusun taşınmasında rol alırlar. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen iki KKKA olgusu sunulmuştur. *Klimik Dergisi 2009; 22(3): 100-2.*

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi.

Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is an infectious disease caused by Nairovirus. The causative agent of the disease is transmitted by ticks of *Hyalomma* genus, and ticks play a role in transmission of the virus between wild animals, livestock and humans. We report two cases with CCHF who were followed in our clinic. *Klimik Dergisi 2009; 22(3): 100-2.*

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever.

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ilk kez 1944'de Kırım'da görülmüştür. 1956'da Kongo'da saptanan hastalığın da Kırım'dakine benzediği 1969'da anlaşılınca hastalık Kırım-Kongo kanamalı ateşi olarak adlandırılmıştır (1-3). İklim, bitki örtüsü değişimi ve yabani hayvan sayısındaki artış, kısaca doğal dengenin değişimi, hastalığın ortaya çıkmasında etkilidir (2). KKKA etkenini taşıyan kene türleri ülkemizde de bulunmaktadır. Ülkemizde ilk kez 2002'de bildirilen olgudan sonra 2009 yılı Eylül ayına kadar toplam 4435 hasta ve 217 ölüm bildirilmiştir (4). Bu yazıda kliniğimizde takip edilen ve tanısı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'nde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ELISA ile doğrulanan iki KKKA olgusu sunulmuştur.

Olgular

Olgu 1: Temmuz 2006'da sol kasığında kene görüp kendisi çıkaran, Çanakkale'nin kırsal kesiminde yaşayan 21 yaşındaki erkek hasta yüksek ateş ve halsizlik şikayeti ile ilk olarak bir başka merkeze başvurmuştu. İki gün sonra kliniğimizde takip edilmeye başlanan hastanın sol bacağına "tache noir" vardı. Nabızı 92/dakika, tansiyon arteriyeli 140/90 mmHg idi. Yatışından itibaren ateşi olmadı. Periferik kanda lökosit 3900/mm³ ve trombosit 101

000/mm³ idi. CK 1700 Ü/lit, LDH 422 Ü/lit ve AST 128 Ü/lit idi. Başka bir merkezde ribavirin başlanan hastanın tedavisi, ilk 4 gün 4 gr/gün, sonraki 6 gün 2 gr/gün olarak tamamlandı. 10. günün sonunda şifa ile taburcu edildi.

Olgu 2: Haziran 2008'de kliniğimize başvuran 49 yaşında kadın hasta, bir hafta önce kene tutunması tanımlıyordu. Bursa'nın Orhaneli ilçesinde yaşayan hasta kene tutunmasından 3 gün sonra üşüme ve titremeye yükselen ateş ve vajinal kanama başladığını ifade ediyordu. El bileklerinde simetrik eritem vardı. Periferik kanda lökosit 2920/mm³, trombosit 59 000/mm³, CK 65 Ü/lit, AST 62 Ü/lit ve LDH 503 Ü/lit olarak saptandı. Yatışında kanama profili bakılamazken, ilerleyen günlerdeki takiplerinde PT 12.2/saniye, PTT %103.4 ve INR 1 idi. Hastanın trombosit değerleri 11 600/mm³ değerine kadar gerilediği için taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu, hemoglobin 10.6 mg/dl olduğundan eritrosit süspansiyonu verildi. Başka bir merkezde ribavirin ve doksisisiklin başlanmış olan hastada yatışından 2 gün sonra doksisisiklin kesildi. Tedavisi ribavirinle 10 güne tamamlanıp şifa ile taburcu edildi.

İrdeleme

KKKA, Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da tanımlanmış öldürücü bir hastalıktır. Bildirilen ölüm

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Halis Akalın, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel./Phone: +90 224 442 82 00 Faks/Fax: +90 224 295 00 19 E-posta/E-mail: halis@uludag.edu.tr

oranı %3-30'dur. Ülkemizde daha çok Orta Anadolu ve Orta Karadeniz bölgesinde görülen bu hastalıkta etken Bunyaviridae ailesindeki Nairovirus cinsinde yer alan tek iplikçikli negatif polariteli bir RNA virusudur (5). Filogenetik analize göre Türkiye'de görülen virus gen dizilimi Rusya ve Kosova'da görülen virusla aynıdır. Virus yabancı hayvanlar ve keneler arasında yaşamını sürdürür; insan kör konaktır. İnfekte kenelerin ısırması ya da direkt hastalıklı hayvanlarla temasla bulaşır. Büyük evcil hayvanlar, özellikle sığırlar kenenin taşınmasında rol oynarlar (6). Endemik bölgelerde yaşayan tarım ve hayvancılıkla uğraşan kişiler en büyük risk altındadırlar (7). 2003 yılında 11 ilde yapılan bir çalışmada 99 olgunun 83'ünün çiftçilikle uğraştığı ve %60'nda kene ısırması öyküsü olduğu saptanmıştır (8). Kliniğimizde takip ettiğimiz iki olgu da kırsal kesimde yaşayan kişilerdi. 2000-2003 yılında Karadeniz Bölgesi'nde 19 hastayla yapılan bir çalışmada da KKKA'lı hastaların, biri hariç diğerlerinde kırsal kesimde yaşama öyküsü saptanmıştır (9). Ülkemizin coğrafi yapısının değişik olması kene popülasyonu ve mevsimsel dağılımında farklılıklar görülmesine neden olur. Ayrıca kuşların göç yolları üzerinde bulunan Türkiye bu açıdan da risk altındadır. 17°C'nin üstündeki sıcaklıklarda kene popülasyonu artarken, 20°C'nin altındaki sıcaklıklarda azalır. 1994 yılında Bursa'da görülen *H. marginatum* oranı %1.65 iken 2008 yılında bu oran %48 olarak bildirilmektedir (6,10). İki olgumuzdan ilki Temmuz ayında, ikincisi Haziran ayında kliniğimize yatırılmıştır.

KKKA inkübasyon süresi 1-3 gün olan, fakat bazı olgularda 9 güne kadar uzayabilen bir hastalıktır. Bu süre infekte kan, vücut sıvısı veya diğer dokulara doğrudan temas yoluyla bulaşmada 5 gün ile 13 gün arasında değişmektedir (9). Kliniğimizde takip edilen ilk olguda bu süre 2 gün, ikinci olguda 3 gün olarak saptanmıştır.

Hastalıkta görülen semptomlar, ateş yüksekliği, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve yaygın eklem ağrılarıdır. Ayrıca burun kanaması, hematemez gibi kanama diyatezi de mevcuttur. KKKA'da ateş 5-12 güne kadar yükselip, 9-20 güne kadar lizisle düşebilir. İlk olgumuzda da ateş yüksekliği başka bir merkezde saptanmıştı. İkinci olgumuzda ateş yüksekliği, vajinal kanama ve el bileklerinde simetrik, eritemli maküler döküntü vardı. Ateş 5 gün içinde geriledi. Hastalardaki CK, AST, LDH yüksekliği tedavi ile geriledi. Gümüşhane, Giresun, Artvin ve Trabzon'dan başvuran olgularla yapılan bir çalışmada 19 hastanın 7'sinde kanama profilinin bozulduğu ve kemik iliği aspirasyonu yapılan 14 hastanın 7'sinde hemofagositoz bulunduğu bildirilmiştir (9). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde kene ısırma öyküsü olmayan 26 yaşındaki bir bayan hastada, kanama diyatezi nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonu sonrası KKKA saptanmıştır. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda histiyosit tarafından nötrofil, eritrosit ve trombositlerin fagosite edildiği (hemofagositoz) gösterilmiştir (11).

Tanıda hastalığın ilk 5 gününde alınan kan ve doku örneklerinden virus izolasyonu yapılabilir. Bununla beraber en çok tercih edilen yöntem, virus antijeni ve virusa karşı oluşan antikörlerin ELISA ile gösterilmesidir. En hızlı yöntem, IgM sınıfından antikörleri 5-6 gün ve IgG sınıfından antikörleri 7-10 günde saptayan ELISA yöntemidir. "Real time" PCR ise diğer bir tanı yöntemidir (12). İki olgumuzun serum örnekleri PCR ve ELISA yöntemleriyle incelenmiş ve pozitif bulunmuştur.

Tedavide destek tedavisi esastır. Bununla beraber ribavirin tedavisinin prehemorajik dönemde viral replikasyonu baskılayarak etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. 2004-2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada 52 hastanın 21'ine ilk 4 günde ribavirin verilmiş ve ribavirini geç almış ve almamış gruba göre daha yararlı olduğu ortaya konulmuştur (13). Ribavirin alan ve almayan hasta gruplarının hastalığın klinik döneminden bağımsız olarak karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise oral ribavirin'in sağkalım oranını anlamlı olarak artırmadığı gösterilmiştir (14). Antiviral tedavi 2 gr yükleme dozundan sonra ilk 4 gün 4 eşit dozda toplam 4000 mg/gün, sonraki 6 gün 4 eşit dozda toplam 2000 mg/gün uygulanarak 10 güne tamamlanmalıdır (15). İki olgumuz da toplam 10 gün tedavi almıştır. Şüpheli veya tanısı doğrulanmış olgularla temas sonrası oral ribavirin 6 saat arayla 500 mg verilmelidir. 2004'te 35, 2006'da 54 hasta ile yapılan çalışmalarda tedavi almış ve almamış hastalar arasında ölüm oranının farklı olmadığı saptanmıştır (12,16). Özkurt ve arkadaşları (17)'nin 2006'da Erzurum'da 60 hastada yaptığı çalışmada ribavirin tedavisi alanlarda klinik iyileşmenin hızlı olduğu, fakat ölüm oranları ve kan transfüzyonu ihtiyacının benzer olduğu saptanmıştır. Ölüm genellikle hastalığın ikinci haftasında görülmektedir. 2009 yılı Eylül ayına kadar Sağlık Bakanlığı verilerine göre toplam 217 olgu hayatını kaybetmiştir (4).

Sonuç olarak KKKA'dan korunmak için hastanın kan ve diğer vücut sıvılarıyla temas riskine karşı gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır. Hastalığın Güney Marmara'da da görülebileceği dikkate alınmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fever of man. *Bull WHO*. 1978; 56(6): 819-32.
2. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol*. 1979; 15(4): 307-417.
3. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, et al. Congo-Crimean haemorrhagic fever in Dubai. *Lancet*. 1980; 2(8201): 939-41.
4. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [erişim 25 Eylül 2009]. <http://www.saglik.gov.tr/KKKA>.
5. Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2004; 64(3): 145-60.
6. Aydın L. Güney Marmara Bölgesi ruminantlarında görülen kene türleri ve yayılışları. *Türk Parazitol Derg*. 2000; 24(2):194-200.
7. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet*. 2006; 6(4): 203-14.
8. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoğuz B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: A multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 4): 385-9.
9. Kartı SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(8): 1379-84.
10. Aydın L. *Kenelerden Korunma ve Kontrol* [Konferans]. Bursa: Uludağ Üniversitesi, 2009.
11. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, et al. Haemophagocytosis in a patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol*. 2007; 56(Pt 8): 1126-8.

12. Ergönül Ö, Çelikbas A, Dokuzoguz B, *et al.* Characteristics of patients with Crimean-Congo Haemorrhagic Fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 284-7.
13. Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: early use is promising. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(8): 929-33.
14. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, *et al.* Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect.* 2009; 58(3): 238-44.
15. Application for inclusion of ribavirin in the WHO model list of essential medicines. Geneva: the Secretary of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Policy Access and Rational Use, Department of Medicines Policy and Standards, World Health Organization [erişim 25 Eylül 2009].<http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/newmed/ribaravin/ribavirin.pdf>.
16. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(6): 551-4.
17. Özkurt Z, Kiki I, Erol S, *et al.* Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eastern Turkey: Clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect.* 2006; 52(3): 207-15.