

Kliniğimizde 2006-2007 Yılları Arasında Takip Ettiğimiz 20 Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgusunun Değerlendirilmesi

D. Barış Öztürk¹, Ferit Kuşçu¹, Yunus Gürbüz¹, Serdar Gül², E. Ediz Tütüncü¹, İrfan Şencan¹

Özet: Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde 2006-2007 yılları arasında yatırılarak takip edilen 20 Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) olgusunun epidemiyolojik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Hastaların 10'u (%50) kadın, 10'u (%50) erkekti. 20 kişinin 16'sı (%80) hayvancılık veya çiftçilikle uğraşıyordu, iki hastada (%10) ise kırsal bölgeyi sadece ziyaret etme öyküsü vardı. Biri hastane personeli olmak üzere iki hastamızda nozokomiyal bulaş mevcuttu. Ortalama yaş 45.1'di. Hastaların 11'inde (%55) kene ısırığı hikayesi vardı. Ergönül ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ciddiyet kriterlerine göre sınıflandırıldığında hastaların dokuzu (%45) ciddi sınıfa girdi ve bu hastaların tamamının kan veya kan ürünlerine ihtiyacı oldu. Bu kriterlere göre ciddi olarak sınıflandırılmayan hasta grubunda ise biri dışında transfüzyon ihtiyacı olmadı. Bir hastaya ribavirin tedavisi verildi. Hastaların 19'u (%95) şifa ile taburcu olurken, bir (%5) hastamız öldü. KKKA vakalarında hastalığın klinik seyrini değiştirebilecek özgül bir tedavi yoktur. Bu nedenle özellikle hastalığın görüldüğü bölgelerde yaşayan insanların, hastalıktan korunma konusunda bilinçlendirilmeleri önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, epidemiyoloji, klinik özellikler.

Summary: Evaluation of 20 Crimean-Congo hemorrhagic fever cases during 2006-2007 years. In this retrospective study, the epidemiologic and clinical characteristics of 20 adult Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) patients, who had been hospitalized between the period of 2006 and 2007 were evaluated. Fifty percent of the patients was female. Among 20 patients, 16 patients were farmers in the epidemic region, two were visitors, and two were healthcare workers (HCWs). Two HCWs acquired the infection in the hospital. Their average age was 45.1 year. Eleven patients had tick bite history. According to the criteria defined by Ergonul et al. 9 of the patients (45%) were severe and all of them needed to be given blood or blood products; however, only one of the other patients was given blood or blood products. One patient was treated with ribavirin. Nineteen patients (95%) were cured and discharged, only one patient was dead. No specific treatment improves the clinical course in CCHF. Therefore, it is important to make people aware of CCHF, especially, living in endemic areas.

Key Words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, epidemiology, clinical features.

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Afrika, Asya, Ortadoğu ve Doğu Avrupa'da endemiktir. Ülkemizde 2002 yılından itibaren olgu bildirimleri olup, olgu sayısında göreceli bir artış vardır (1). Ayrıca 2000'li yıllardan itibaren İran, Pakistan, Bulgaristan, Senegal, Kenya, Kosova ve Arnavutluk'tan yeni salgınları rapor edilmiştir (1-6). Hastalığın etkeni olan KKKA virusları, *Bunyaviridae* ailesine bağlı *Nairovirus* soyundandır. Hastalık, hayvanlarda asemptomatik seyretmekteyken, insanlarda sporadik vakalar veya salgınlar şeklinde görülür (1,7).

KKKA'nın bulaşmasında *Hyalomma* soyuna ait keneleler ön planda olmakla birlikte 30 civarında kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmiştir (1,8). Nozokomiyal bulaşla ilgili Pakistan, Dubai, Bulgaristan, Suudi Arabistan ve Güney Afrika'dan bildirilmiş olgular mevcuttur (1,9,10). Hastalığın gelişiminde bilinen tek konak insandır. Rusya'da yapılan bir çalışmada infekte olan beş

vakadan birisinde KKKA hastalığı geliştiği görülmüştür (1).

Hastalık ateş, kırgınlık, baş ağrısı, halsizlik, aşırı duyarlılık, yaygın vücut ağrısı ve belirgin bir iştahsızlıkla başlar. Bazen kusma, karın ağrısı veya ishal olabilir. İlk günlerde yüz ve göğüste peteşi ve konjunktivalarda kızarıklık dikkati çeker. Gövde ve ekstremitelerde ekimozlar oluşabilir. Epistaksis, hematemez, melena ve hematüri sıklıkla, vaginal kanama da olabilir. Genellikle hepatit görülür. Laboratuvar bulgusu olarak, trombositopeni, lökopeni; AST, ALT, LDH, CPK yüksekliği; aPTT ve PT'de uzama olabilir. Hastalığın mortalitesi tüm dünyada %30'ları bulabilmektedir. İyileşme, hastalığın dokuzuncu veya onuncu günlerinde olmaktadır. Hastalığa bağlı ölüm genelde ikinci haftada görülmektedir (1,11).

Tanımda en çok, ELISA ve PCR kullanılır. RT-PCR, KKKA virusu tanısında oldukça spesifik, sensitif ve hızlı bir tanı aracıdır (1,11).

KKKA hastalığında temel yaklaşım destekleyici tedavidir; trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu verilmesini içerir. Antiviral tek ilaç olan ribavirinin kullanımı tartışmalıdır (1,12-15). Ancak hastalığın erken evresinde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek

- (1) Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Dışkapı-Ankara
- (2) Sorgun Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat

Tablo 1. Ergönül ve Arkadaşları (16)'na Göre Ciddi Hastalık

- aPTT'nin 60 saniyenin üstünde olması
- Uzamış PT
- Trombosit sayısının 20 000 mm³'ün altında olması
- AST'nin 700 Ü/lit üstünde olması
- ALT'nin 900 Ü/lit üzerinde olması
- Fibrinojenin 110 mg/dl altında olması
- Melena
- Hematemez
- Somnolans

Tablo 2. Hastaların İllere Göre Dağılımı (n=18)

	Sayı (%)
Kastamonu	5 (27.7)
Yozgat	4 (22.3)
Ankara	3 (16.4)
Bolu	2 (11.2)
Çankırı	2 (11.2)
Karabük	2 (11.2)

riskli kontaminasyonu olan hastalara ve sağlık çalışanlarına ribavirin profilaksisi verilebilir (15).

Yöntemler

Yüksek ateş, bisitopeni gibi klinik bulgularla 2006-2007 yıllarında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve KKKA için endemik bölgeden gelme öyküsü olan hastalardan ELISA ve/veya PCR ile KKKA testleri çalışıldı. Bu testlerle 20 hastaya KKKA tanısı kondu.

Hastalar yaş, cins, meslek, yaşadığı yer, keneye temas öyküsü, klinik bulgular, Ergönül ve arkadaşları (16)'nın tanımladığı ciddiyet kriterleri (Tablo 1) ve mortalite oranı açısından incelendi. Bu kriterlerden bazılarında sahip hastalar "ciddi" olarak değerlendirildi.

ELISA ve PCR testleri Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı laboratuvarlarında, hastaların yatışında ve taburcu olurken çalışıldı. Rutin biyokimyasal ve hematolojik testler haftada en az iki kez yapıldı.

Hastalara, hemostaz durumlarına göre gerektiğinde eritrosit, taze donmuş plazma ve trombosit desteği verildi. Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda, lökositleri 4000/mm³, trombositleri 150 000/mm³ üzerine çıkan ve kliniği düzelen hastalar ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

Ergönül ve arkadaşları (16)'nın tanımladığı ciddiyet kriterlerine göre ciddi ve ciddi olmayan şekilde gruplandırılan hastaların, kan ve kan ürünlerine ihtiyaçları açısından fark olup olmadığı "İki oran farkı için hipotez testi" ile değerlendirildi.

Sonuçlar

2006-2007 yıllarında hastanemizde 20 KKKA olgusu takip edilmiştir. Hastalarımızın çoğu orman ve köy hayatının içi olduğu Batı Karadeniz ve İç Anadolu bölgesindedir. İllere göre dağılım Tablo 2'de verilmiştir. Olguların yaş ortalaması 45.1 idi (16-76 yaş). Kadın ve erkek oranları eşit bulundu.

Tablo 3. Kenenin Vücutta Tespit Edildiği Yerler (n=11)

	Sayı (%)
Bacak	6 (55)
Karın	1 (9)
Kalça	1 (9)
Göğüs kafesi	1 (9)
Kol	1 (9)
Boyun	1 (9)

Tablo 4. Genel Semptomların Görülme Oranları (n=20)

	%
Halsizlik	100
Yüksek Ateş	95
Baş Ağrısı	70
Bulantı	70
Yaygın Vücut Ağrısı	60
Hemorajik Semptomlar	50
Kusma	45
İshal	35
Karın Ağrısı	25
Ağız Kuruluğu	20

Hastaların 16'sı (%80) hayvancılıkla uğraşırken iki hastada (%10) kırsal bölgeye ziyaret öyküsü vardı. İki hastada (%10) ise nozokomiyal bulaş düşünüldü. Nozokomiyal bulaşın biri hastadan sağlık çalışanına, diğeri hastadan hastaya oldu. 11 olguda (%55) keneye temas varken, dokuz olguda (%45) yoktu. Kenenin vücutta en sık tespit edildiği yerler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların 12'sinde (%60) ilk semptom yüksek ateşken, sekizinde (%40) baş ağrısı idi. Bir kişide (%5) hepatomegali tespit edilirken, dört kişinin (%20) takipleri sırasında düşük kan basıncı izlendi. Hepatorenal yetmezlik hiçbir olguda gözlenmedi. Dört kişide (%20) ağız kuruluğu tespit edildi. Tablo 4'te hastaların genel semptomları belirtilmiştir.

Kene ısırığı olan hastalarda, hastalığın ortalama inkübasyon süresi 4.1 gün olarak bulunmuştur. Hemorajisi olanlarda, prehemorajik dönem ortalama 3.6 gün; ortalama kanama süresi 3.9 gün olarak tespit edildi.

Ergönül ve arkadaşları (16)'nın tanımladığı ciddiyet kriterlerine göre, hastaların dokuzu (%45) ciddi vaka olarak değerlendirilirken, 11'inde (%55) şiddetli hastalık görülmedi. Hastalığı ciddi olarak geçiren gruptakilerin tamamına kan ve kan ürünü desteği verildi. Ciddi hastalığı olmayan, yalnızca bir hastaya hemorajik semptomları olduğu için kan ve kan ürünleri verilmesi gerekti. Ciddi olarak değerlendirilen hastalarda, ciddi olmayanlara göre, kan veya kan ürünlerine ihtiyaç istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı.

Yalnızca bir hastaya ribavirin tedavisi verildi. Mortalite oranımız %5 idi. Ölen hastanın ALT'si 206, AST'si 897'ye kadar yükseldi ve yedi günden fazla hemorajik semptomları oldu.

İrdeleme

KKKA, mortalitesi yüksek olan önemli bir viral hastalıktır. Epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi, hastalıktan korunmada alınacak tedbirler için gereklidir.

Hastalığın inkübasyon döneminin ortalama 3-7 gün arasında değiştiği bildirilmiştir (1,17). Ergönül ve arkadaşları (14)'nin çalışmasında bu dönem, 5.5 gün sürerken bizim çalışmamızda, kene ısırığı olan hastalarda, kenenin çıkartılmasıyla hastalığın oluşması arasındaki süre ortalama 4.1 gün sürmüştür. Ancak bu grup hastalarda kenenin fark edilmeden ne kadar süre önce ısırıldığı ve kaç gündür vücutta bulunduğu bilinmemektedir. Bu nedenle hastalığın inkübasyon periyodunun belirtilen bu sürelerden daha uzun olması olasıdır. Kene ısırığı hikayesi olmayanlar, hastalığın semptomları ortaya çıktıktan sonra hastaneye başvurdıkları için bu hastalarda ortalama inkübasyon süresi hesaplanamamıştır. Hastalarımızda ortalama prehemorajik dönem 3.6 gün, hemorajik dönem 3.9 gün iken yukarıda adı geçen çalışmada bu süreler, bizim bulgularımızla benzer olarak, sırasıyla üç gün ve 2-3 gün olarak bildirilmiştir.

KKKA, herhangi bir yaş grubuna özgü değildir. Bizim hastalarımızdan yetişkin yaş grubuna giren olgular, 16-76 yaş arasında geniş bir dağılım göstermekteydi. Yine ülkemizde kadınların aktif olarak tarım ve hayvancılık faaliyetlerine katılıyor olması nedeniyle, her iki cinsiyette yaklaşık birbirine eşit oranda hastalık görülmektedir (1,9). Kliniğimizde takip edilen hastalar, bu verilerle benzerlik göstermektedir.

Hastalığa yakalanma açısından en önemli risk faktörü, tarım ve hayvancılıkla uğraşmaktır (1,9,14,18,19). Ayrıca laboratuvar ve sağlık çalışanları da nozokomiyal bulaş açısından risk altındadır (1,9,14,19). Hastalarımızın %80'i hayvancılıkla uğraşırken, %10'u yalnızca kırsal bölgeye ziyaret öyküsü vermektedir. Biri sağlık çalışanı olmak üzere iki hastamızda (%10) nozokomiyal bulaş söz konusuydu. İlk hasta, beyin apsesi nedeniyle tedavi alan bir hastaydı ve üriner sistem infeksiyonu, menstrüasyon kanaması, kronik anemi nedeniyle takip edilen başka bir hastayla aynı odayı paylaşmıştı. Daha sonra üriner sistem infeksiyonu olan hastanın kene ısırığı öyküsünün öğrenilmesi üzerine, KKKA düşünülerek hasta izole edildi. Ancak beyin apsesi olan hastada da KKKA kliniği gelişti ve her iki hastada laboratuvar bulgularıyla hastalık tanısı doğrulandı. Diğer nozokomiyal bulaşta ise KKKA hastasından kan kültürleri alınırken, sağlık çalışanı tarafından gerekli bariyer önlemlerine dikkat edilmemesi söz konusuydu.

Hastalarımızdan kene ısırığı öyküsü olanların %55'inde kene alt ekstremitelerde tespit edilmiştir. Hastalıktan korunmada, tarım ve hayvancılık faaliyetleri sırasında uzun çizmelerin giyilmesi basit ve önemli bir tedbir olabilir.

KKKA, Türkiye'de en sık İç Anadolu ve Batı Karadeniz bölgelerinde görülmektedir (1,9). Daha önce bildirilen epidemiyolojik verilerle benzer olarak, kliniğimize başvuran hastaların da tamamı, bu bölgelerden gelmiştir.

Hastaların ilk şikayetinin, en sık baş ağrısı olduğu bildirilmektedir (14). Oysa bizim hasta grubumuzda, hastaların %60'ında ilk semptom ateştir; baş ağrısı ise ikinci sıklıkta ve %40 oranında görülmüştür. Halsizlik tüm hastalarımızda gözlenmiştir. Ağır kuruluğu dört hastada gözlenmiştir. Daha önce Türkiye'deki yayınlarda ağız kuruluğu rapor edilmiştir.

KKKA'da mortalite oranı dünyada %30'a kadar ulaşırken ülkemizde 2007 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre %5'dir (1,9). Bizim tespit ettiğimiz mortalite oranı ise ülke verileriyle uyumlu olarak %5 bulunmuştur. Yurt dışından yapılan yayınlarda yüksek mortalite oranlarının bildirilmiş olması, muhtemelen bu bölgelerde farklı subtiplere bağlı infeksiyonlar nedeniyledir (1). Yapılan filogenetik çalışmalarda Türkiye'deki KKKA virusunun Güneybatı Rusya ve Kosova'daki KKKA virusu ile benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. Şu ana kadar Avrupa ve Asya'da beş, Afrika'da üç farklı subtip olmak üzere toplam sekiz farklı subtip gözlenmiştir (1,20).

Nozokomiyal bulaştan sonra mortalite oranları %40'ları bulmaktadır (9,10). Dubai'de bir indeks vakayı takiben yedi sağlık çalışanı KKKA olmuş ve iki hasta ölmüştür (21). Bulgaristan'da 1960'lı yıllarda bir epidemide 14 sağlık çalışanının %40'ı ölmüştür (22). İran'da farklı zamanlarda farklı hastanelerde gelişen üç nozokomiyal kaynaklı KKKA vakası bildirilmiştir, bu vakalardan ikisi ölmüştür (13). Güney Afrika'daki Tygerberg hastanesinde indeks vakayı takiben yedi sağlık personeline KKKA görülmüştür. Burada bir personel ölmüştür (1,10). Nozokomiyal bulaşta, mortalite oranlarındaki bu yüksekliğin, temas edilen viral yük miktarının yüksekliği ile ilgili olduğu düşünülebilir, ancak bizim nozokomiyal bulaş olan iki hastamız şifa ile taburcu edilmiştir.

Hastalığın morbidite ve mortalitesini öngörmede ve tedavi kararlarında, Ergönül ve arkadaşları (16)'nın tanımladığı kriterler kullanılmıştır. Ciddi sınıfına alınan olgularımızın tamamında kan veya kan ürünleri ihtiyacı olmuştur. Hastaların takibinde, bu kriterlerin kullanılması klinik değerlendirmede ve tedavi planlanmasında yol göstericidir.

Ribavirinin KKKA tedavisinde kullanımı ile ilgili henüz çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ciddi bir KKKA'lı hastaya 2006 yılında uyguladığımız tedavi dışında, diğer olgulara ribavirin tedavisi verilmedi. Hasta sayımız az olmasına rağmen tedavide ribavirin verilmesinin mortalite oranlarını yükseltmediği gözlemlendi. Ancak son yıllarda hastalığın özellikle erken dönemlerinde ribavirin tedavisinin etkili olduğuna dair yayınlarda yayınlanmaktadır (15).

Hastalığın spesifik tedavisinin ve korunmada bir aşısının olmaması nedeniyle, özellikle endemik bölgelerde yaşayan insanların hastalık konusunda bilinçlendirilmeleri ve kene ile mücadele korunmada önemlidir (1,8,19,23). Hastalarımızın %45'inde kene ısırığı öyküsü yoktu. Özellikle endemik bölgeden gelen hastalarda, kene ısırığı öyküsü olmasa da hastalıktan şüphelenmek gerekir.

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203-14
2. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assesment. *Trop Med Int Health* 1998; 3(11): 878-82
3. 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
4. Nabeth P, Thior M, Faye O, Simon F. Human Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(10): 1881-2
5. Dunster L, Dunster M, Ofula V, et al. First documentation of hu-

- man Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9): 1005-6
6. Drosten C, Minnak D, Emmerich P, Schmitz H, Reinicke T. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 1122-3
 7. Karti SS, Odabasi Z, Kortzen V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8): 1379-84
 8. Vatansever Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. In: Ergonul O, Whitehouse C, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht: Springer, 2007: 59-74
 9. Elaldi N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klimik Derg* 2004; 17(3): 151-6
 10. Van De Wal BW, Joubert, J.R, Van Eeden PJ, King JB. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital, Part IV. Preventive and prophylactic measures. *S Afr Med J* 1985; 68(10): 729-32
 11. Kara A. Kırım- Kongo hemorajik ateşi. *Çocuk Sağlığı Hast Derg* 2006; 49(3): 175-84
 12. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. *Klimik Derg* 2004; 17(2): 62-4
 13. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch Iran Med* 2007; 10(2): 204-14
 14. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. 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
 15. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008; 78(1): 125-31
 16. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(6): 551-4
 17. Regina V, Ioannis N, Helen C. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 495-500
 18. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: klinik özellikler. *Klimik Derg* 2004; 17(2): 59-61
 19. Taşyaran MA, Özkurt Z. Kırım-Kongo hemorajik ateşi tedavi ve korunma. *Klimik Derg* 2004; 17(3): 157-60
 20. Hewson R. Molecular epidemiology, genomics, and phylogeny of Crimean-Congo hemorrhagic virus. In: Ergonul O, Whitehouse C, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht: Springer, 2007: 45-5
 21. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, et al. Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet* 1980; 2(8201): 939-41
 22. Oldfield EC 3rd, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL. Endemic infectious diseases of the Middle East. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl. 3): 199-217
 23. Uğurlu M, Uzun R, Soydal T. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde vaka yönetimi ve izolasyon yöntemleri. *Klimik Derg* 2004; 17(2): 65-7