

Bölgemizde Görülen İlk Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olguları

Onur Kaya, Füsün Zeynep Akçam, Esra Nurlu-Temel, Güler Yaylı

Özet: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Bunyaviridae ailesindeki Nairovirus cinsine ait bir virusun neden olduğu, ciddi seyirli bir hastalıktır. Son zamanlarda KKKA ülkemizin Orta, Kuzey ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nde endemik olarak görülmeye başlamıştır. Bölgemizde ise 2006 yılına kadar KKKA olgusu ile karşılaşılmamıştır. Bu nedenle yöremizde görülen iki olguya ait klinik ve laboratuvar özellikler sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, kene, Nairovirus.

Summary: The first Crimean–Congo hemorrhagic fever cases in our region. Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a severe disease caused by a virus that belongs to the genus Nairovirus in the Bunyaviridae family. Recently, CCHF has become endemic in the Middle, Northern and Eastern Anatolia regions of Turkey. No cases of CCHF have been encountered in our area until year of 2006. Hence, we presented clinical and laboratory finding of first two CCHF cases seen in our region.

Key Words: Crimean–Congo hemorrhagic fever, tick, Nairovirus.

Giriş

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Bunyaviridae genusundan Nairovirus ailesine ait bir virusun neden olduğu hastalıktır. Etkenin bulaşmasında *Hyalomma* cinsine ait keneler önemli rol oynamakta, ana bulaşma yolu kene ısırması ile olmaktadır (1,2). Ülkemizdeki ilk olgularla 2002 yılında Karadeniz Bölgesi'nin iç kısımlarında, İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzey kesimlerinde karşılaşmıştır. 2005 yılına kadar toplam 500 olgu Sağlık Bakanlığı'na bildirilmiş ve bu olguların 26 tanesi ölümle sonuçlanmıştır (1,3,4).

Klinik tablo hafif, orta ve ağır seyirli olabilir. Semptomlar ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı ve kusma, yaygın vücut ağrısı, cilt ve mukozalarda farklı derecelerde kanama odakları ve duyu-durum değişiklikleri şeklindedir (5,6). Tanıda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) gibi serolojik yöntemlerden ve PCR (polymerase chain reaction) gibi moleküler biyolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır (1).

Hastalığın tedavisinde antiviral ilaçlardan ribavirinin kullanılabileceği Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere değişik kaynaklarca bildirilmektedir (7,8). Bölgemizde 2006 yılına kadar KKKA olgusu görülmediğinden, ilk olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri aşağıda sunulmuştur.

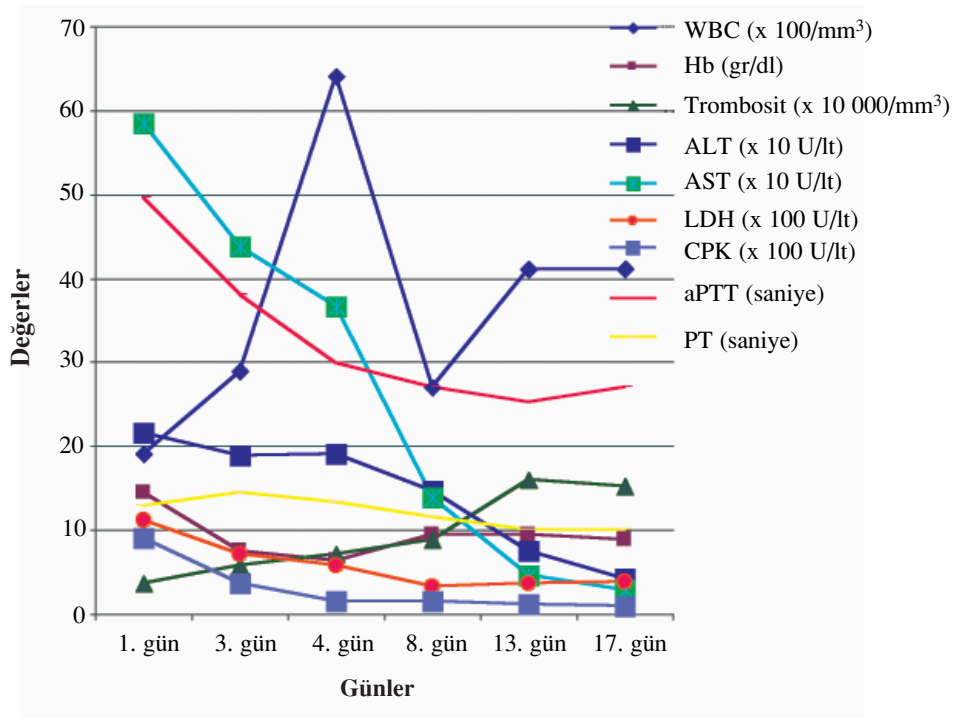
Olgular

Olgu 1: Isparta'ya bağlı bir köyde ikamet eden 22 yaşındaki erkek hasta üç gün önce başlayan ağız kuruluğu, dudak ve yanak mukozalarında kanama, iştahsızlık, bulan-

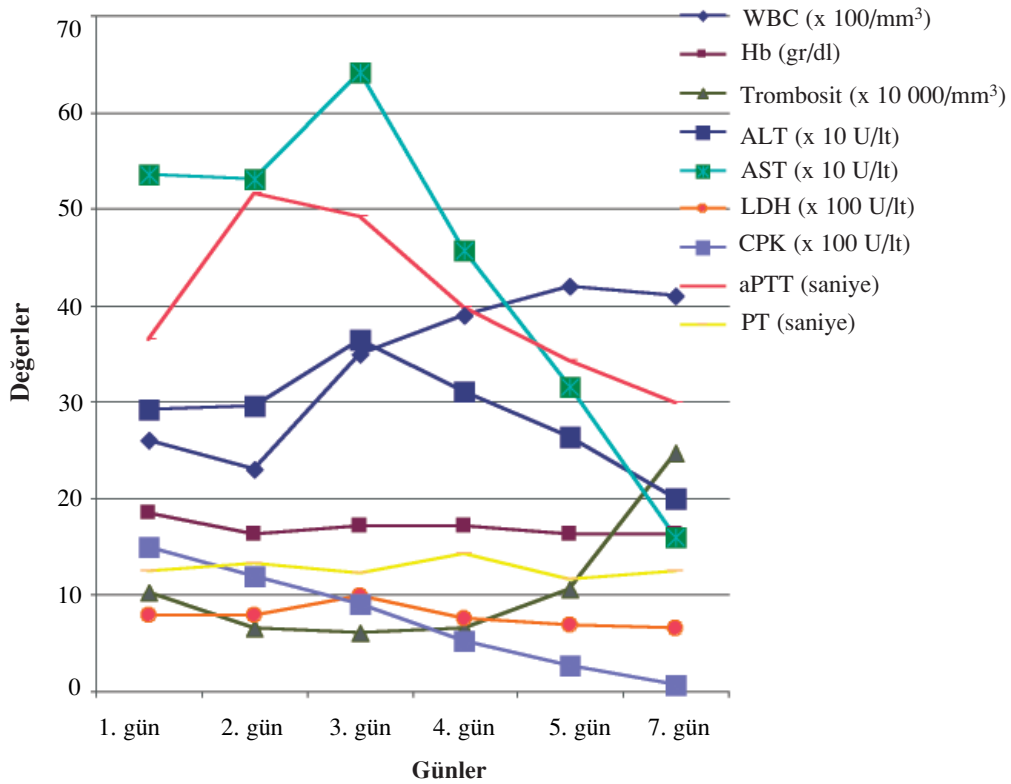
tı, kusma, halsizlik, karın ağrısı, hematüri, melena, yaygın vücut ağrısı ve bacaklarda güçsüzlük şikayetleriyle 16 Haziran 2006 tarihinde hastanemizin Dahiliye Polikliniği'ne başvurmuştur. Ateş, nötropeni ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma nedeni ile Dahiliye Kliniği'ne yatırılan hasta tarafımızca değerlendirilmiştir. Alınan anamnezinde 14 gün önce kene tarafından ısırıldığı öğrenilmiştir. Bu nedenle olgu KKKA ön tanısıyla kliniğimize devir alınmıştır.

Fizik incelemede ateş 38.2°C, nabız 80/dakika, kan basıncı 90/50 mmHg olarak bulundu. Hastanın genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryanteydi. Alt dudak, üst dudak mukozalarında ve damakta kanama odakları mevcuttu. Göğüs ön duvarında daha belirgin olmak üzere tüm vücutta peteşiyal lezyonlar saptandı. Dinlemekle sağ bazalde solunum seslerinde azalma olduğu tespit edildi. Karaciğeri kot altında 3-4 cm ele geliyordu, dalak normal boyutlardaydı. Hastanın başvurusundaki laboratuvar değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Serolojik inceleme için serum ve plazma örneklerinin alınması takiben olguya DSÖ tarafından önerilen şekilde (2000 mg yükleme dozunu takiben altı saat arayla 1000 mg dört gün, daha sonra da altı gün boyunca altı saat arayla 500 mg olmak üzere) ribavirin başlandı. Alınan örnekler Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Viroloji Laboratuvarına gönderildi (protokol numarası 32/279/2006). Ribavirin tedavisinin ilk gününde hastanın iki defa taze kanlı kusması ile birlikte melenası oldu. Hemoglobinin ve trombosit değerleri düştü. Bunun üzerine iki ünite eritrosit ve bir ünite trombosit süspansiyonu verildi. Ribavirin tedavisinin dördüncü gününde ateşi düşen hastanın KKKA



Şekil 1. Birinci olgunun laboratuvar verileri.



Şekil 2. İkinci olgunun laboratuvar verileri.

virus RNA'sı pozitif olarak sonuçlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hastanın ribavirin tedavisi planlandığı gibi tamamlanarak taburcu edildi.

Olgu 2: Isparta iline bağlı bir köyde ikamet eden 40 yaşındaki erkek hasta, 30 Temmuz 2006 tarihinde yüksek ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servisimize başvurmuştur. Acil serviste tarafımızca değerlendirilen hastanın anamnezinde sol üst koldan 12 gün önce kene ısırma öyküsü saptanmıştır.

Fizik incelemede ateş 37.6°C, nabız 76/dakika, kan basıncı ise 120/60 mmHg olarak bulundu. Hastanın genel durumu orta, bilinç açık, koopere, oryante ve huzursuz görünümdeydi. Orofarinks hafif hiperemik, sol üst kol iç kısmında kene ısırığı ile uyumlu alanda hiperemik 1x1 cm boyutunda bir adet lezyonu vardı ve diğer sistemlerin muayenelerinde özellik saptanmadı. Hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

KKKA ön tanısıyla servisimize yatırılan hastadan ELISA ve PCR tetkikleri için uygun kan örnekleri alındıktan sonra yine DSÖ'nün önerdiği şekilde ribavirin tedavisine başlandı. Alınan örnekler Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Viroloji Laboratuvarına gönderildi (protokol numarası 32/1210/2006). Ribavirin tedavisinin üçüncü gününde hastanın ateşi düştü. Tedavinin yedinci günü PCR sonucunun pozitif olduğu tarafımıza bildirildi. Klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hasta tedavisi 10 güne tamamlanarak taburcu edildi.

İrdeleme

Ülkemizin coğrafi ve iklim yapısı kenelerin yaşamları için oldukça elverişli olup ilk defa Kuzey ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nde 2002 yılında KKKA olguları ortaya çıkmıştır (4,9). Bunun ardından üç yıllık bir süreç içerisinde ülkemizde toplam 500 olgu ile karşılaşmıştır (1). Bölgemizde ise 2006 yılına kadar KKKA olguları ile karşılaşmamış olup, bahsedilen olgular ilk olgulardır.

Her iki olgumuzda kırsal kesimde yaşayan tarım ve hayvancılıkla uğraşan kişilerdir. KKKA'de kesin verilerin elde edilmesinin zor olması ile beraber inkübasyon süresi 2-12 gün olarak bildirilmiştir (2). Bizim ilk olgumuzda inkübasyon süresi 14, ikincisinde ise 12 gün olarak tespit edilmiştir. Özellikle ateş, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlar ile beraber lökosit ve trombosit sayısında azalma, AST, ALT, CPK ve LDH düzeylerinde artış ortak klinik ve laboratuvar bulgulardır.

Bazı çalışmalarda mortalite ile olguların klinik ve laboratuvar bulguları arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır (1,10). Bu çalışmalarda mortal seyreden olgularla diğer olguların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmış, serum ALT düzeyleri ortalama değer olarak sırasıyla 1125/331 U/lit, aktive parsiyel tromboplastin zamanları ise 73/44 saniye bulunmuş ve bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

KKKA'de ribavirin etkinliği DSÖ'nün de referenti ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlardan İran'da ya-

pılan bir kohort çalışmasında olası ve kesin tanı 187 KKKA olgusunun 139'unda oral ribavirin tedavisi başlanmış, bu hastalardan 42'si (%30.2) kaybedilmiş, tedavisiz izlenen 48 hastanın ise 22'si (%45.8) kaybedilmiştir. Çalışmada rölatif risk oranı 0.20 bulunmuş olup ribavirin mortaliteyi azalttığı söylenebilir (8). Tignor ve arkadaşları (11)'nin yaptıkları deneysel hayvan modeli çalışmasında KKKA virusu farelere intraperitoneal olarak verilmiş ve ribavirin etkinliği değerlendirilmiş; ribavirin mortaliteyi azalttığı ancak viremiyi önlemediği saptanmıştır. Watts ve arkadaşları (12)'nin yaptıkları çalışmada ribavirin in vitro etkinliği araştırılmış ve 5 µg/ml gibi düşük bir konsantrasyonda ilacın KKKA virusuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Hastalığın tedavisi sırasında antiviral tedavinin yanında genel destek tedavisi de gereklidir (13). Olgularımızın her ikisine de ribavirin tedavisi başlanmış ve destek tedavileri (sıvı-elektrolit desteği, kan ürünlerinin replasmanı) uygulanmıştır. Virusun tespit edilmesi ise PCR ile yapılmıştır. Hastalarımızın klinik takipleri ve laboratuvar bulguları göz önüne alındığında ribavirin tedavisine klinik yanıt geliştiği görülmüştür.

Sonuç olarak kırsal alanda yerleşim yerlerinin çok olduğu bölgemizde KKKA olgularının ilerleyen dönemlerde de görülmesi beklenmektedir. Kenelerin ülke genelinde tür tayinlerinin yapılması, kenenin ısırıldığı kişide hastalık gelişmesi açısından risk değerlendirilmesine imkan sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203-14
2. Elaldı N. Kırım Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klimik Derg* 2004; 17(3): 151-6
3. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 284-7
4. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52: 207-15
5. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 794-800
6. Centers for disease control and prevention. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR Morb Mortal W kly Rep* 1998; 37(Suppl 3): 1-16
7. World Health Organization. *Communicable Disease Profile: Iraq*. Geneva: WHO, 2003: 20-3
8. 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): 1683-8
9. Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L. Türkiye keneleri ve vektörlükleri. In: Özcel M, Daldal N, eds. *Artropod Hastalıkları Vektörleri*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, 1997: 363-4
10. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Dokuzoguz B, Eren S. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited.

- Clin Microbiol Infect* 2006; 12(6): 551-4
11. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993; 22(4): 309-25
 12. 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; 41(5): 581-5
 13. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52(3): 207-15