

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Ribavirin Kullanımı

Ramazan Uzun, Mehmet Uğurlu

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), kenelerin vektörlük yaptığı, yüksek fataliteye sahip viral bir hastalıktır. Hastalığın spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ribavirin kullanılması önerilmektedir. Bu nedenle, bu yazıda hastalıkla ilgili bilgilerin yanı sıra hastalığın tedavisi ve ribavirine ilişkin bilgi sunulması amaçlanmıştır.

KKKA, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsine bağlı virüslerin meydana getirdiği, oldukça fatal seyreden zoonotik bir hastalıktır (1-5). Hastalığın hayvanlardaki seyri hafif bir viremi şeklindedir (2).

İlk olarak 1944 yılında Kırım'da görülen KKKA, Kırım kanamalı ateşi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ilk kez 1956 yılında Kongo'da görülen hastalığın, Kırım kanamalı ateşi ile aynı olduğunun farkına varıldığı 1969 yılından itibaren bu hastalık KKKA ismiyle anılmaya başlanmıştır (2,5).

Klinik Belirtiler

Hastalığın başlangıcında ateş, kırıklık, baş ağrısı, halsizlik, aşırı duyarlılık, kollarda, bacaklarda ve sırta şiddetli ağrı ve belirgin bir iştahsızlık görülür. Kusma, karın ağrısı veya ishal de olabilir. İlk günlerde yüz ve göğüste peteşi ve konjunktivalarda kızarıklık dikkati çekerken, daha sonra gövde ve ekstremitelerde ekimozlar oluşabilir. Hemorajik belirtilerden epistaksis, hematemez, melena ve hematurisi sık olarak görülebilirken, bazen vaginal kanama da olabilir. Hepatit tablosunun da görüldüğü hastalığın ağır olgularında, 5. gününden itibaren hepatorenal ve pulmoner yetersizlikler oluşabilir (1,2,5-7).

Ölümün daha çok hastalığın ikinci haftalarında (5-14 gün) görüldüğü KKKA'da fatalite yaklaşık %30'larda seyretmektedir. İyileşme hastalığın dokuzuncu veya onuncu günlerinde olmaktadır (2,4,5).

Laboratuvar bulgularından lökopeni ve trombositopeninin görüldüğü hastalıkta trombositlerdeki azalmaya nazaran kanama süresi normal düzeylerde olabilmektedir (1,2).

Epidemiyoloji, Konaklar ve Bulaşma

Hastalık genellikle Afrika, Asya, Orta Doğu ve Doğu Avrupa'da endemik olup, son yıllarda buralardan bildirimlerin olduğu bilinmektedir (2,4,6,8).

Bulaşmada Hyalomma cinsine ait keneler başta gelmektedir. Ancak, 28'i Ixodid, 2'si de Argasid olmak üzere 30 kene türünün KKKA'yı bulaştırdığının ifade edildiği de bilinmektedir (2,8,9). Viremi dönemindeki hayvanların kanı veya diğer infekte dokuları ile temas sonucu da bulaşmanın olacağı yanı sıra nozokomiyal enfeksiyon riskinin de bulunduğu ifade edilen bilgiler arasındadır (5).

Virusun bazı kene türlerinde transovaryal ve transstadiyal geçişlerinin olduğu bilinmektedir. Küçük kemirici hayvanlar (yaban tavşanı gibi), olgunlaşmamış keneler için enfeksiyon kaynağıdır (2). Bu hayvanlardan kene tarafından alınan virus, kenelerin biyolojik evrimlerinin diğer safhalarındaki kan emmeleri sırasında konaklara bulaştırılmaktadır. Ayrıca, kuşlar da keneler için önemli bir konak grubunu oluşturmaktadır (1,2); bu nedenden dolayı Avrupa Birliği, Afrika ve Asya ülkelerinden ticari olarak gelen kuşlara yapılacak uygulamalar için direktifler oluşturmuş, 14 günlük karantina ve akarid uygulamaları yapılmasını mecburi hale getirmiştir (2,8).

Hastalığın bulaşmasında birinci derecede önemi olan keneler Türkiye'nin de içinde bulunduğu çok geniş bir coğrafyada yaşama imkanına sahiptir. Ülkemizin coğrafi ve iklim yapısı, kenelerin yaşamaları için oldukça elverişlidir (10). Türlerine göre değişmekle beraber, küçük kemiricilerden, yaban hayvanlarından ve kuşlardan evcil memeli hayvanlara kadar kenelerin geniş bir konak spektrumları mevcuttur (2,8,10). Çiftlik hayvanlarında ve yabani memelilerde yapılan çalışmalarda virusun ve virusa özel antikorların belirlendiği ifade edilmiştir (2).

İnsanlarda KKKA'nın geçirilmesi halinde bağışıklığın ömür boyu sürebileceği de verilen bilgiler arasındadır (1).

Kuluçka Süresi

İnfekte kene tarafından ısırılmayı müteakip kuluçka süresi genellikle 1-3 gündür; bu süre 9 güne kadar çıkabilmektedir. İnfekte kan, sekresyon veya diğer dokulara temas sonucu bir bulaşma söz konusu ise kuluçka süresi 5-6 gün olmakta, ancak bu süre 13 güne de çıkabilmektedir (6,7).

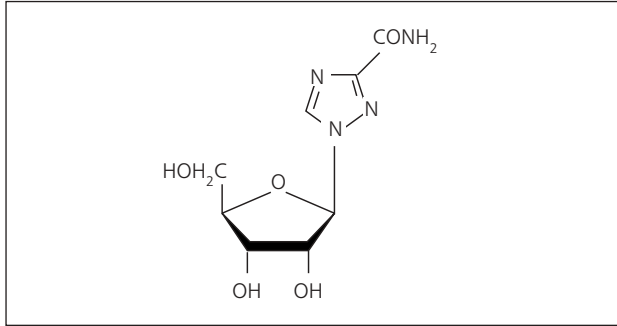
Teşhis

Hastalığın teşhisinde biyogüvenlik açısından tam güvenli laboratuvarlara ihtiyaç olup, virusun kan ve doku örneklerinden izolasyonu ile virus antijeninin ve virusa karşı oluşmuş antikorların serolojik olarak gösterilmesine ilişkin yöntemler kullanılmaktadır. Oluşan antikorlar, serolojik yöntemlerden ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile saptanabilmektedir (2,6-8). Ayrıca son zamanlarda, teşhisinde PCR (polymerase chain reaction) gibi moleküler biyolojik yöntemlerin başarı ile kullanılmakta olduğu (2,4,5) belirtilen hastalığın serolojik yonden doğrulanmasında immünofluoresans testi de uygulanabilmektedir (5).

Tedavi

Destek Tedavisi

KKKA'da tedavinin temelinin oluşturulmaktadır. Sıvı-elektrolit verilmeli ve kan komponentlerinin replasmanı ile gerektiğinde diyaliz vb. yapılmalıdır (11). Konvalesan döneme ait



Şekil 1. Ribavirinin yapısı.

plazma tedavilerin uygulanabilir nitelikte olmadığı da ifade edilen bilgilerdendir (5,11).

İlaç Tedavisi

Virusların gerek yapı, gerekse üremeleri açısından diğer infeksiyon etkenlerine göre çok farklı olduğu bilinmektedir; mecburi hücre içi paraziti olmaları nedeniyle konak hücredeki birtakım sentez yollarını kullanmaktadırlar (12). Bu durum, antibiyotiklerin virüslara etkisiz ve virüslerin ilaçla tedavilerinin diğer infeksiyonlara göre geç kalması keyfiyetini de beraberinde getirmiştir. Ayrıca, hem konak hücrelerine hem de virusa ayırım gözetmeksizin etkili olması dolayısıyla bugün kullanılan antiviral ilaç sayısı diğer infeksiyon etkenlerine karşı kullanılan ilaçlara nazaran oldukça azdır. Başka bir deyişle bu durum, antiviral ilaçların tedavi güvenliğinin oldukça dar olması sonucunu doğurmuştur (12-14).

Ülkemizin de son iki yılda karşı karşıya olduğu önemli bir veteriner halk sağlığı problemi olan KKKA'da antiviral ilaç-

lardan ribavirinin, oral veya parenteral olarak kullanılabileceği, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere, değişik kaynaklarca bildirilmektedir (6,7,11,15,16). Ancak, in vivo ve in vitro etkilerinin benzer olmaması ve direnç problemleri nedeniyle, antiviral ilaç kullanımı büyük önem arz eden ve dikkat gerektiren bir konudur (13). Bu nedenle ribavirine ait farmakolojik özelliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Ribavirinin Özellikleri

Ribavirin (1-*D*-ribofuranozil-1H-1, 2, 4-triazol-3-karboksamid) $C_8H_{12}N_4O_5$ şeklinde formüle edilen ve yapısı Şekil 1'de verilen, renksiz ve suda çözünen stabil bir maddedir (17).

Ribavirinin Farmakokinetiği

Biyoyararlanımı % 45 (% 40-50 arası) olan ribavirin, 1-2 saat gibi bir sürede plazma pik seviyesine ulaşmakta ve plazma yarı ömrü de yaklaşık 24 saat civarında seyretmektedir (13,18). Ribavirinin biyoyararlanımının % 52 olarak belirlendiği bir çalışmada, total klirensin de yaklaşık %30'larda olduğu bulunmuştur (19). İki metabolik yolla değişikliğe uğrayan ribavirinin vücuttan eliminasyonu da böbrekler tarafından olmaktadır. Bu nedenle böbrek problemi bulunanlarda gerekli doz ayarlaması yapılmalıdır (18).

Ribavirinin plazmadan eliminasyonunda iki fazın sözü olduğu ifade edilmektedir. Birincisi 2 saat olan kısa dönemli faz, diğeri ise 16-164 saat süren terminal yarı ömürdür. Ayrıca, ribavirinin vücuttaki etkin şekli olan ribavirin trifosfat eritrositlerde yoğunlaştığından ayrılmaları da yavaş olmaktadır. Buradaki yarı ömür 40 gündür (18).

Yetişkin bir kişiye oral olarak 600 mg miktarda verildiğinde ribavirinin plazma değerinin 1.3 g/ml, 1000 mg miktarda damar içi olarak verildiğinde 24 g/mL, aerosol prepa-

Tablo 1. KKKA'da Ribavirin Kullanımı (6,7,15)

Hasta Grubu	Oral	Damar İçi
Erişkin	2 000 mg yükleme dozunu müteakiben, 6 saat arayla 1000 mg dozunda 4 gün; daha sonra da 500 mg dozunda yine 6 saat arayla 6 gün verilebilir.	17 mg/kg (maksimum 1 gr) yükleme dozunu müteakiben, 6 saat arayla 17 mg/kg (maksimum 1 gr) dozunda 4 gün; bundan sonra 8 saat arayla 8 mg/kg (maksimum 500 mg) dozunda 6 gün süreyle verilebilir. <i>Tedaviye geç kalınması veya gerek görülmesi durumlarında yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2 gr) olabilir.</i>
Gebe	Embriyotoksik ve teratojenik etkilerinden dolayı gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak, gerektiğinde erişkin dozlarında verilebilir.	Embriyotoksik ve teratojenik etkilerinden dolayı gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak, gerektiğinde erişkin dozlarında verilebilir.
Çocuk	30 mg/kg yükleme dozunu müteakiben, 6 saat arayla 15 mg/kg dozunda 4 gün; sonra yine 6 saat arayla 7 mg/kg dozunda 6 gün verilebilir.	Erişkinlerde olduğu gibi vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır.
Maruziyet Durumunda Profilaksi	6 saat arayla 500 mg dozunda 7 gün verilebileceği ifade edilse de maruziyet durumlarında profilaktik amaçlı ribavirin kullanımı DSÖ tarafından önerilmemektedir. Ayrıca, çocukların maruziyet durumunda profilaktik amaçlı herhangi bir öneri mevcut değildir.	

rasyonların uygulanması durumunda ise bu değerin 0,2-1 g/ mL olduğu belirtilmektedir (18).

Ribavirinin Etki Şekli

İlaç yapı yönünden guanozine benzemesi nedeniyle, guanozin ön maddelerinin sentezini bozarak viruslarda kalıp çıkmasını engellemektedir (14,18). Vücutta önce fosfatlanan ribavirin, adenosin kinaz aracılığında ribavirin 5'-monofosfata dönüşür. Oluşan bileşik inozin monofosfat dehidrojenazın etkinliğini inhibe ettiğinden inozin monofosfat ksantin monofosfata dönüşemez. Bu durumun bir sonucu olarak guanin nükleotidlerinin sentezi yapılamaz ve guanozin trifosfatın hücre içi yoğunluğu azalır. Ribavirin 5'-monofosfat, tekrar fosfatlanır ve ribavirin 5'-trifosfat teşekkül eder. Oluşan bileşik, hem guanozin trifosfat hem de adenosin trifosfat ile yarışmalı bir şekilde viral RNA polimerazın etkinliğini ve bunun sonucunda da yeni kalıbın çıkmasını engeller (13,14,18).

Ribavirinin viral protein sentezini durdurması olayının, ribavirin 5'-trifosfatın, viral mRNA'nın konak hücre ribozomu-na bağlanmasını engelleyerek gerçekleştirdiği de ifade edilmiştir (12,14).

İlacın bu çok yönlü etki etki şeklinin varlığı dirençli suşların oluşması ihtimalini düşürmektedir (12).

Ribavirinin Etki Spektrumu ve KKKA'da Kullanımı

Ribavirin hem DNA hem de RNA viruslarını içine alacak şekilde oldukça geniş antiviral etki spektrumuna sahip guanozin nükleozid analogu bir ilaçtır (11,13,14,17,18). Fakat, genel olarak antiviral ilaçlarda in vitro olan bu etkinliğin, in vivo olarak da aynı şekilde olmayabileceği bilinmelidir (12,13).

Ribavirinin damar içi ve oral kullanım için uygun şekilleri mevcuttur (12,18). Bazı viral infeksiyonlarda aerosol şeklinde de uygulanabilen (13,14,18) ribavirinin KKKA'daki kullanım şekli ve dozları Tablo 1'de verilmiştir.

Ribavirinin İstenmeyen Etkileri ve Kontrindikasyonları

Kemik iliği üzerine toksik etkili olabilmektedir; ancak, dozla ilişkili hemolitik anemiye yol açabilmesi ciddi sistemik toksik etkilerinden olup, her iki etkisi de geri dönüşümlüdür (11,12,14,18). Hemolitik anemi genelde tedavinin onuncu gününden sonra görülebilmektedir; fakat, tedavinin başlangıcında 3-5 gün sonra da hemolitik anemi gelişebileceği ifade edilmiştir. Bu olumsuzluk daha çok 1-2 gr veya üzerindeki doz uygulamalarında oluşabilmektedir (18). Ayrıca, plazma bilirubin, demir ve ürik asid miktarlarında yükselmeye yol açabilirken, teratojenik ve mutajenik etkilerinin de olduğu bilinmelidir (13); bundan dolayı gebelikte kullanımı kontraindikedir (6,7,11).

Ribavirinin teratojenik etkileri, nükleozid analogu olması nedeniyle, embriyonun DNA ve RNA'sının replikasyonunu interfere etmesinden kaynaklanmakta olup, bu etkilerinin olabileceği deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bundan dolayı, aerosol şeklindeki uygulamalarda, sağlık çalışanları gerekli korunma önlemlerini almalıdırlar (18).

Ayrıca, varfarinin etkilerinin ribavirin tarafından inhibe edileceği ve bu inhibisyonun ribavirin tedavisinin kesilmesini müteakiben bir ay kadar sürebileceği ifade edilmektedir (18). Bu nedenle, antikoagülan ve nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımının kontraindike olduğu da unutulmamalıdır (11,18).

Kaynaklar

1. Abram SB, ed. *Control of Communicable Diseases Manual*. Sixteenth ed. Washington, DC: American Public Health Association, 1995: 25-54
2. Capua I. Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: a public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathol* 1998; 27:117-20
3. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* 2002; 40:372-5
4. Papa A, Bozovic B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, Kosova, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(8): 852-4
5. Aidaros H. Public and animal health importance of Crimean-Congo haemorrhagic fever and other tick-transmitted diseases. *WHO Mediterr Zoon Control Cnt* 2003; 56: 6-8
6. World Health Organization. *Communicable Disease Toolkit: Iraq Crisis. 7. Case Management of Epidemic-Prone Diseases*. Geneva: WHO, 2003
7. World Health Organization. *Communicable Disease Profile: Iraq*. Geneva: WHO, 2003: 20-3
8. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare. Diagnostic Tests for Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) in Rattites (Adopted 11 October 1999). Brussels: EU, 1999
9. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15(4): 307-417
10. Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L. Türkiye keneleri ve vektörlükleri. In: Özcel M, Daldal N, eds. *Arthropod Hastalıkları Vektörler*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, 1997:363-434
11. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Haemorrhagic fever viruses as biological weapons. *JAMA* 2002; 287(18): 2391-405
12. Ustaçelebi Ş. *Genel Viroloji*. Ankara: Hacettepe-Taş, 1992:123-38
13. Bilgili A, Kaya S. Virusları etkileyen ilaçlar. In: Kaya S, Pirinççi İ, Traş B, Bilgili A, Baydan E, Akar F, Doğan A, eds. *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. Cilt 2. Ankara: Medisan Yayın Seri No. 28, 1997: 561-7
14. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 1. Cilt. Ankara: Hacettepe-Taş, 1998: 352-65
15. EMEA/CPMP. *Guidance Document on Use of Medicinal Products for Treatment and Prophylaxis of Biological and Agents that Might be Used as Weapons of Bioterrorism*. London: EMEA, 2002 <http://www.emea.eu.int>
16. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36(12):1613-8
17. Anonymous. *The Merck Index*. Tenth ed. Rahway, NJ: Merck & Co., 1983: 1183
18. Koren G, King S, Knowlea S, Philips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? *Can Med Assoc J* 2003; 168(10): 1289-92
19. Preston SL, Drusano GL, Glue P, Nash J, Grupta SK, McNamara P. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ribavirin in healthy volunteers as determined by stable-isotope methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(10): 2451-6