

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Elazığ'da İlk Olgu

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: The First Case in Elazığ

Cemal Üstün, Tümer Güven

Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), yüksek mortalite ile seyredilen viral zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Kene ısırığı sonrası, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ağrıları, baş ağrısı ve yüksek ateş yakınmalarıyla başvuran 53 yaşında erkek hasta yatırıldı. Genel durumu iyi ve bilinci açık olan hastanın fizik incelemesinde sağ hipokondriyumda hafif hassasiyet saptandı. Laboratuvar incelemesinde lökosit 2400/mm³ (%59 PMNL), hemoglobin 11.6 gr/dl, hematokrit %33.1, trombosit 67 000/mm³, CRP 7.3 İÜ/ml, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 12 mm/saat, PTZ 17.1 saniye, AST 121 İÜ/lt, ALT 93 İÜ/lt, LDH 601 İÜ/lt, CK 340 İÜ/lt, GGT 126 İÜ/lt bulundu. Klinik ve laboratuvar bulgulara göre KKKA düşünülen hastaya, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisi doğrultusunda 10 günlük empirik ribavirin tedavisi başlandı. Hasta ribavirin tedavisinden sonra hızla düzeldi. Daha sonra, Sağlık Bakanlığı'ndan gelen sonuçta KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin pozitif olduğu görüldü. Son yıllarda ülkemizde endemik olarak görülen KKKA, bu olgumuzla birlikte Elazığ ilinde de ortaya çıkmıştır.

Klimik Dergisi 2009; 22(1): 31-3.

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, kene ısırığı, zoonoz, nairovirus, ribavirin.

Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF), having a high mortality rate, is a viral zoonotic infectious disease. A 53-year-old male patient referred to the outpatient clinics with the complaints of weakness, myalgia, headache and high fever, starting after a tick bite and was hospitalized. His general condition was good and he was conscious. In his physical examination, a mild tenderness was detected on the right hypochondrial region. Laboratory investigations were as follows: WBC 2400/mm³, (59% PMNL), Hb 11.6 g/dl, Hct 33.1%, PLT 67000/mm³, CRP 7.3 IU/ml, erythrocyte sedimentation rate 12/h, PTT 17.1 sec., AST 121 IU/L, ALT 93 IU/L, LDH 601 IU/L, CK 340 IU/L, GGT 126 IU/L. CCHF was considered according to clinic and laboratory findings. Empirical ribavirin treatment of ten days, was begun according to recommendation of World Health Organization. The patient recovered rapidly after ribavirin treatment. Subsequently, the CCHF polymerase chain reaction (PCR) test result was reported as positive by Ministry of Health. Recently, CCHF which has already been endemic in our country, has been observed in Elazığ province as well.

Klimik Dergisi 2009; 22(1): 31-3.

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever, tick bite, zoonosis, nairovirus, ribavirin.

Giriş

KKKA, yüksek mortalite ile seyredilen viral zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Etkeni, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsine ait tek iplikçikli, lipid zarflı bir RNA virusudur. Hastalığın ana bulaşma yolu, *Hyalomma* cinsine ait infekte kenelerin insanı ısırması sonucu virüsün kan akımına verilmesiyle olmaktadır. Ayrıca infekte konakların kan veya vücut sıvılarıyla temas sonucu da bulaş olabilmektedir. Hastalık için sığır, koyun, keçi ve yabani hayvanlar rezervuar; keneler ise hem rezervuar hem de vektör konumundadır. KKKA birçok orga-

nı etkileyebilen, yaygın ekimoz, iç organ kanamaları ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize, fatal sonuçlanabilen, akut bir hastalıktır. Hastalığın temel klinik özellikleri, halsizlik, yaygın kas ağrısı, baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma, ishal ve değişik miktarlarda cilt ve mukozalar kanamalarıdır. Laboratuvar bulguları arasında trombositopeni, lökopeni, AST, ALT, CPK, LDH ve PTZ yüksekliği önemlidir. Tanısı, serolojik olarak enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle IgM ve IgG antikorlarının araştırılması veya "polymerase chain reaction" (PCR) gibi moleküler yöntemlerle virus

XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented in the XIVth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (25-29 March 2009, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Cemal Üstün, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye
Tel./Phone: +90 424 247 28 68 Faks/Fax: +90 424 247 14 61 E-posta/E-mail: custun@dicle.edu.tr

RNA'sının saptanmasıyla konur. Tedavide Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği antiviral bir ilaç olan ribavirin kullanılmaktadır (1-4).

KKKA, Afrika, Asya, Ortadoğu ve Doğu Avrupa'da endemiktir. Hastalık, Türkiye'ye komşu ülkelerden Yunanistan, Bulgaristan, İran, Irak ve Rusya'da da endemik olup bu ülkelerden birçok olgu bildirilmiştir (1,3,5). Ülkemizde ilk defa 2002-2003 yıllarında Tokat, Yozgat, Çankırı, Çorum, Sivas, Erzurum ve Amasya yörelerinde tanımlanmıştır (3,4).

Bu yazıda amaç, Elazığ'da tanı konulan ilk KKKA olgusu olması nedeniyle, olgunun klinik ve laboratuvar durumunun literatür eşliğinde irdelenmesi ve KKKA'nın ülkemizde endemik bir hastalık olduğuna dikkat çekilmesidir.

Olgu

Polikliniğe, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ağrıları, baş ağrısı ve yüksek ateş yakınmalarıyla başvuran 53 yaşında erkek hasta yatırıldı. Elazığ'a bağlı Karakoçan ilçesinde oturan hastanın, çiftçilik yaptığı ve evinde büyük baş hayvan beslediği öğrenildi. Hikayesinde, bir hafta önce kene tarafından ısırıldığı ve herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadan, keneyi kendi eliyle çıkardığı öğrenildi. Hastada kene ısırığından dört gün sonra halsizlik, yorgunluk ve yaygın kas ağrılarının başladığı saptandı. Son iki gündür baş ağrısı ve yüksek ateş yakınması da olan hasta, Karakoçan ilçesinde birinci basamak sağlık kuruluşuna başvurduktan sonra polikliniğimize sevk edilmişti. Genel durumu iyi ve bilinci açık olan hastada ateş 39°C/aksiller, tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, nabız 94/dakika bulundu. Fizik incelemede sağ hipokondriyumda palpasyonla hafif hassasiyet dışında anlamlı bir bulgu yoktu. Laboratuvar incelemede lökosit 2400/mm³ (%59 PMNL), hemoglobin 11.6 gr/dl, hematokrit %33.1, trombosit 67 000/mm³, CRP 7.3 İÜ/ml, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 12/saat, PTZ 17.1 saniye, AST 121 İÜ/lt, ALT 93 İÜ/lt, LDH 601 İÜ/lt, CK 340 İÜ/lt, GGT 126 İÜ/lt bulundu. Yapılan incelemelerde, viral hepatit ve TORCH grubu serolojisi anlamlı bulunmadı. Bruselloz açısından rose-Bengal ve Wright aglütinasyon testi negatif bulundu. Salmonelloza yönelik araştırılan Gruber-Widal testi de negatif olan hastanın, akciğer grafisi ve batın ultrasonografi incelemeleri normal görüldü. Hastadan kan, idrar ve gaita kültürleri alındı. Kene ısırığı öyküsü olan hastanın klinik ve laboratuvar bulguları KKKA ile uyumlu olduğundan, yatışının ikinci gününde alınan kan ve serum örnekleri Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Viroloji Laboratuvarı'na gönderildi. Hastaya empirik olarak ribavirin 2 gr yükleme dozu oral verildikten sonra; altı saat arayla 1 gr dört gün ve daha sonra yine altı saat arayla 0.5 gr altı gün olacak şekilde toplam 10 günlük oral tedavi, DSÖ'nün önerisi doğrultusunda başlandı. Ribavirin tedavisinden üç gün sonra yakınmaları düzelen ve ateşi düşen hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Gaita kültüründe ise patojen mikroorganizma saptanmadı. Ribavirin tedavisinin beşinci gününde yapılan laboratuvar incelemelerinde, lökosit 4800/mm³ (%60 PMNL), hemoglobin 14.3 gr/dl, hematokrit %41.3, trombosit 130 000/mm³, CRP 3.3 İÜ/lt, ESH 5/saat, PTZ 13,7 saniye, AST 39 İÜ/lt, ALT 52 İÜ/lt, LDH 281 İÜ/lt, CK 240 İÜ/

lt bulundu. Klinikte bir hafta süreyle takip edilen hasta, tedavisini 10 güne tamamlaması önerisiyle, kendi isteği üzerine resmi tutanak karşılığında taburcu edildi. Tedavisini 10 güne tamamlayan hasta, iki hafta sonra kontrole geldiğinde, klinik ve laboratuvar olarak normal olduğu görüldü. Daha sonra, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Viroloji Laboratuvarı'ndan gelen sonuçta KKKA PCR testi pozitif, ELISA ile bakılan KKKA IgM ve IgG antikorlarının ise negatif olduğu görüldü.

İrdeleme

KKKA, ülkemizin de içinde bulunduğu dünyanın endemik bölgelerinde son yıllarda belirgin bir artış göstermiştir (1,3,6). Ülkemizde ilk defa 2002 yılında Orta Anadolu Bölgesi'nde tanımlanan hastalığın insidansı, izleyen yıllarda artış göstermiş ve 2007 yılının sonuna kadar 1820 KKKA olgusu bildirilmiştir (7). Bu olguların ülke genelindeki dağılımına bakıldığında; büyük çoğunluğunun Orta Anadolu Bölgesi'nin kuzeydoğusuyla Karadeniz Bölgesi'nin iç kesimlerinde olduğu, bununla birlikte hemen bütün bölgelerde hastalığın görüldüğü anlaşılabılır (3). Kırsal bölge hastalığı olarak da tanımlanan KKKA, daha çok hayvancılıkla uğraşan çiftçilerde, ilkbahar-yaz aylarında görülmektedir (1-3,6). Haziran 2008'de poliklinikten yatırılan bu olgu da, çiftçi olup hayvancılıkla uğraşmaktaydı.

KKKA virusu klinik olarak sadece insanda infeksiyon oluşturmaktadır. Hayvanlarda viremi oluşturmamasına rağmen, klinik olarak hastalık oluşmaz (1,3,8). Etkenin bulaşması genellikle *Hyalomma* cinsine ait infekte kenelerin insanı ısırmasıyla olur. Hastalığın inkübasyon süresi 3-7 gün arasında değişir (3). Bu olguda, bir hafta önce kene ısırığı saptanmış ve ısırıktan dört gün sonra hastalık belirtileri başlamıştı. Kene ısırığı saptanan olgularda, kenenin vücuttan uzaklaştırılması işlemi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Kene parçalanmadan ve patlatılmadan, ince uçlu bir cımbızla, deriye yapıştığı yerden hafifçe sağa sola oynatılarak çıkarılmalıdır (3). Kene kesinlikle elle çıkarılmamalıdır. Kenenin elle çıkarılması; parçalanma veya ezilmesine neden olmakta ve infeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca kenenin çıkarılma işlemi, imkan dahilinde sağlık kuruluşlarında tecrübeli personel tarafından yapılmalıdır. Bu olgu, sağlık kuruluşuna başvurmadan keneyi kendi eliyle çıkarmıştı. Bu durumun infeksiyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünüldü.

KKKA'nın kliniği, inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemlerini içermektedir. Inkübasyon döneminden sonra baş ağrısı, myalji, baş dönmesi, ani yükselen ateş, bulantı, kusma, yüz, boyun ve göğüste hiperemi ve konjonktivit ile karakterize prehemorajik dönem başlar. Bu dönem genellikle 1-7 gün sürer. Daha sonra cilt ve mukozalarda kanamalarla karakterize hemorajik dönem gelişir. Hemorajik dönem, daha çok kötü prognozlu olgularda görülür. Bu olgularda hastalık fatal sonuçlanabilir (3,6). İyileşme dönemi; hayatta kalan olgularda, genellikle hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar (3). Bu olguda, dört günlük inkübasyon periyodundan sonra prehemorajik dönem belirtilerinden baş ağrısı, myalji ve yüksek ateş yakınmaları görüldü. Olguda kene ısırığı öyküsü olduğu için, klinik ve laboratuvar olarak hızlı bir şekilde değerlendirilip empirik ribavirin tedavisi başlandı. Ka-

nama bulguları olmayan hastanın; kan ve kan biyokimyasına ait parametreleri, kan ürünlerini vermeyi gerektiren ölçülerde olmaması nedeniyle, hastaya girişte sadece destek amaçlı sıvı replasman tedavisi verildi. Ribavirin tedavisinin üçüncü gününde ateş yakınması düzeldi. Beşinci günde de kan biyokimyasına ait parametrelerinin normal değerlere yaklaştığı görüldü. Swanepoel ve arkadaşları (9)'nın yaptığı çalışmada, hastalığın ilk beş gününde lökosit sayısı $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ veya trombosit $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$ veya AST ≥ 200 İÜ/lit veya ALT ≥ 150 İÜ/lit veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı ≥ 60 saniye veya fibrinojen ≤ 110 mg/dl olan olgularda hastalığın şiddetli seyrettiği ve bu olgularda mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bakır ve arkadaşları (6)'nın ülkemizde yaptığı çalışmada da, fatal seyreden olgularda AST, LDH, CK ve INR'nin daha yüksek olduğu ve bu olguların klinik olarak daha ağır seyrettiği bildirilmiştir. Bu olgu, yukarıda sayılan ölçütlere göre iyi prognozlu hasta grubuna girdiğinden, hastalığın hafif seyrettiği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda, KKKA'da fatalite hızının %10-50 arasında olduğu bildirilmiştir (10). Ülkemizde, 2007 yılının sonuna kadar bildirilen 1820 olgunun 92'sinin fatal sonuçlandığı (fatalite hızı %5.2) bildirilmiştir (7). Fatalite hızındaki bu belirgin farklılıkların nedeni; hastaların izlendiği merkeze, verilen tedaviye, etkenin coğrafik çeşitliliği ile virülansından kaynaklandığı bildirilmiştir (11).

KKKA tanısında günümüzde en sık ELISA ve PCR kullanılmaktadır. Hastalığın başlamasından yedi gün sonra ELISA ile serumda IgM ve IgG antikorları saptanabilir. Serumda spesifik IgM düzeyi dört ay, IgG düzeyi ise beş yıla kadar pozitif kalabilir. PCR; hastalığın tanısında son derece özgül, duyarlı, hızlı ve tercih edilmesi gereken bir yöntemdir (1,3). Bu olguda hastalığın tanısı PCR ile konuldu. ELISA test sonucunun negatif gelmesinin nedeni ise, hastalığın erken döneminde kan örneklerinin alınmasına bağlandı. Kan örnekleri, hastalık belirtileri başladıktan beş gün sonra alınmıştı.

KKKA'da ayırıcı tanı bölgeler arasında farklılıklar gösterebilir. Bu bölgelerde görülen bakteriyel-viral enfeksiyonlar ile enfeksiyöz olmayan diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1). Bu olgunun ayırıcı tanısı, bölgemizde endemik olarak görülen enfeksiyon hastalıklarından viral hepatitler, TORCH grubu enfeksiyonları, bruselloz ve salmonelloz ile yapıldı.

KKKA hastalığının günümüzdeki tedavisi; destekleyici tedavi ile birlikte ribavirin tedavisidir. Destek tedavisinde; hastalığın şiddetine göre sıvı-elektrolit, kan ve kan ürünleri verilir. Tedavi süresi ve olgularının hastanede kalma süreleri genellikle 9-10 gündür (1). Eksperimental çalışmalarda ribavirin tedavisinin mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (12). Etik kısıtlamalardan dolayı ribavirin etkinliğini gösteren randomize klinik çalışma yapılamadığından, ribavirin etkinliği, ancak klinik gözlem sonuçlarıyla desteklenmiştir. Klinik gözlemlerde, erken dönemde ribavirin verilmesinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (3,6,10,11,13). Bu nedenle, hastaya erken dönemde ribavirin tedavisi başlandı. Ribavirin tedavisinden sonra hastanın hızlı bir şekilde düzeldiği görüldü. Tedavinin beşinci gününde kan ve kan biyokimyasına ait parametreleri normale yakın bulunan hasta, resmi tutanak karşılığında, kendi isteğiyle taburcu edildi.

KKKA'nın endemik olduğu bölgelerde hastalığa karşı korunmada kişisel önlemler alınmalıdır. Kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durulmalı, vücudun açık yerleri kapatılmalı, repellent adı verilen böcek kovucular cilt veya elbiselere emdirilmeli ve kene ısırıkları açısından vücut sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Ayrıca hayvancılıkla uğraşanlar, hayvanlarını uygun akarisitlerle ilaçlamalı ve hayvan barınaklarını kenelerin yaşayamayacağı şekilde yapmaları gerekir (3,14).

Sonuç olarak; bu olgu, Elazığ'daki ilk KKKA olgusu olduğu için önemlidir. Ülkemiz, KKKA açısından hastalığın endemik olduğu bölgeler arasındadır. KKKA'nın endemik olduğu bölgelerde; bahar ve yaz aylarında kene ısırığı öyküsüyle gelen, yüksek ateş, transaminaz yüksekliği, trombositopeni ve lökopeni saptanan olgularda KKKA düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14.
2. McKee KT, Khan AS. Hemorrhagic fever viruses belonging to the families Arenaviridae, Filoviridae, and Bunyaviridae. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2133-48.
3. Ergönül Ö. Viral kanamalı ateşler. In: Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1251-65.
4. Bodur H, Akıncı E, Çolpa A, Erbay A, Eren S, Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: iki olgu sunumu. *Klimik Derg.* 2004; 17(3): 214-5.
5. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(8): 1379-84.
6. Bakır M, Ugurlu M, Dokuzoguz 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.
7. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [erişim 5 Ekim 2008]. <http://www.saglik.gov.tr/KKKA/Default.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF4376734BED947CDE>.
8. Ergönül Ö, Zeller H, Kiliç S, et al. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *Int J Infect Dis.* 2006; 10(6): 465-9.
9. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(Suppl 4): S794-800.
10. Ergönül Ö. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008; 78(1): 125-31.
11. Ergönül Ö, Celikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren Ş, 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.
12. 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.
13. Kaya O, Akçam FZ, Temel EN, Yaylı G. Bölgemizde görülen ilk Kırım-Kongo kanamalı ateşi olguları. *Klimik Derg.* 2008; 21(1): 24-7.
14. Bozkurt GY, Memikoğlu KO, Azap A, Balık İ. Kırım-Kongo kanamalı ateşi: olgu sunumu. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm.* 2005; 58: 193-6.