

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Olgu sunumu

Crimean-Congo hemorrhagic fever: A case report

Gülden Yılmaz Bozkurt, K. Osman Memikoğlu, Alpay Azap, İsmail Balık

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), viral hemorajik ateş sendromları arasında yer alan zoonoz karakterli bir enfeksiyondur. Hayvanlarda insanlara nazaran daha yaygın olmakla birlikte sporadik vakalar veya salgınlar halinde insanlarda da görülebilmektedir. Akut olarak ortaya çıkan; yaygın vücut ağrısı, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ekimoz ve kanama semptomları, AST, ALT ve LDH yüksekliği, trombositopeni ve lökopeni laboratuvar bulguları ile seyreder. Tanı virüsün üretilmesi, virüse karşı oluşan antikorların saptanması ya da moleküler yöntemlerle konulur. Destek tedavisinin yanında antiviral bir ajan olan ribavirin tedavide kullanılır. Sunulan yazıda KKKA ile izlenen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: **Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, trombositopeni**

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is one of viral hemorrhagic fever syndromes characterized zoonotic infectious disease. Although it is more frequent in animals sporadic cases or epidemics may also be seen in human beings. Acute course of the disease appear with symptoms of generalized pain, fever, nausea, vomitus, abdominal pain, diarrhea, ecchymoses and bleeding; elevated liver enzymes, thrombocytopenia and leucopenia. The cultivation of the virus, the detection of antibodies against virus or other molecular diagnostic methods put the diagnosis. Besides other supportive care procedures, ribavirin as an antiviral agent can be used as a treatment. Here a case of CCHF who was followed up in our clinic is presented.

Key words: **Crimen-Congo Haemorrhagic Fever, thrombocytopenia**

KKKKA ilk olarak 1944 yılında Kırım'da görülmüş ve Kırım Kanamalı Ateşi olarak tanımlanmıştır. 1956 yılında Kongo'da görülen hastalığın, 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi ile aynı olduğunun farkına varılması ile hastalık bu tarihten itibaren bugünkü bilinen ismiyle anılmaya başlanmıştır (1). 2002 yılında bahar aylarından itibaren Türkiye'de görülmeye başlanan olgular ile tekrar ilgi çekmeye başlamıştır.

Bu olgu bildirisinde, ateş ve vücut ağrısı yanında dış eti ve vajinal kanaması bulunan KKKA'lı bayan bir hasta sunulmuştur.

Olgu sunumu

Kırk iki yaşında, kadın hasta, üşüme ve titreme ile yükselen ateş, terleme, bel ağrısı yakınmaları ile başvurdu. İzlemi sırasında kol ve bacak ağrıları olması ve dış eti ile vajinal kanamasının başlaması üzerine yatırıldı. Kliniğe kabulünde; hastanın bilinci konfüze, vücut ısısı 39°C, kan basıncı (80/50 mmHg), kalp tepesi atımı (102/dk), dış eti ve vajinal kanaması ve epigastrik bölgede hassasiyeti mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde pansitopenisi (Hb:11.5 gr/dL, lökosit sayısı: 2800/mm³, trombosit sayısı: 14000/mm³), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (AST: 1895 IU/L, ALT: 766 IU/L, ALP: 94 IU/L, GGT: 288 IU/L,

Geliş tarihi: 27.12.2004 • Kabul tarihi: 18.04.2005

Yazışma Adresi

Dr. Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Tel : (312) 310 3333 / 3294 – 3292

E-posta adresi : alpayazap@yahoo.com

LDH: 2611 IU/L) mevcuttu. Kreatin kinaz ve kanama profili normaldi. Hepatit belirteçleri negatifti. *Lyme, Brucella, Salmonella, Leptospiroz* için bakılan serolojik testler negatif olarak sonuçlandı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde Çorum'da yaşadığı, hayvancılıkla uğraştığı, tarlada çalıştığı, kene ile teması olduğu öğrenildi. Öykü ve fizik inceleme bulguları da göz önünde bulundurularak hastada KKKA düşünülerek oral *Ribavirin* tedavisine başlandı. Klinik izlem sırasında eritrosit ve trombosit replasmanı yapıldı. Tedavinin ikinci gününde ateşi düştü, kanaması durdu ve genel durumu düzeldi. ELISA yöntemi ile serumda çalışılan KKKA antikorları pozitif bulundu. Karaciğer fonksiyon testlerinde düşme görülen ve pansitopenisi düzelen hastanın tedavisi 10 güne tamamlanarak taburcu edildi.

Tartışma

KKKA, *Bunyaviridae* ailesine bağlı *Nairovirus* soyundan virüslerin meydana getirdiği, şiddetli bir seyir gösteren ve oldukça yüksek mortalite oranı olan viral hemorajik bir hastalıktır. Bu grup virüsler, 100 nm büyüklüğünde, üç parçalı RNA içeren, heliksel kapsidli ve zarflıdır (2). Zoonotik bir hastalık olan KKKA, insanlara enfekte kenelerin ısırmasının yanı sıra enfekte hayvanların kan ve dokularıyla temas sonucu ile de bulaşabilmektedir (3). Henüz ergin olmamış *Hylomma* soyuna ait keneler, küçük omurgalılardan kan emerken virüsleri alır, gelişme evrelerinde muhafaza eder; ergin kene olduğunda da hayvanlardan ve insanlardan kan emerken bulaştırır (3). Bu soya ait keneler ülkemizin de içinde bulunduğu çok geniş bir coğrafik alanda bulunmaktadır (4). Sunulan olguda da hayvanlarından birinin üzerindeki keneyi alma öyküsü mevcuttur. KKKA daha çok mezbaha çalışanlarında, kırsal alanda yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülebilmekle birlikte KKKA'nın nozokomiyal enfeksiyon oluşturma riski de bildirilmektedir (5).

Hastalık sıklıkla Afrika, Asya, Ortadoğu ve Doğu Avrupa'da endemiktir. Günümüze değin Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği, Zaire, Kongo, Güney Afrika, Pakistan, Kırım, Umman, Kazakistan, Rusya Federasyonu, Afganistan'dan salgınlar bildirilmiştir. Ayrıca 2001 yılında; Kosova, Arnavutluk, İran, Pakistan ve Güney Afrika'dan sporadik olgular ve epidemiler bildirilmiştir (2,6). Türkiye'de 2002 Haziran ayında Tokat ili ve çevresinden olgular bildirilmeye başlanmıştır. 2003 yılında Amasya, Artvin, Çankırı, Çorum, Erzurum, Erzincan, Karabük, Sivas, Tokat, Yozgat illerinden olmak üzere toplam 125 olgu bildirilmiştir. 2004 yılı ilk 5 ayında ise 40 olgu rapor edilmiştir (4).

İnkübasyon süresi; kene tarafından ısırılma ile virüsün alınmasını takiben genellikle 1-3 gündür; bu süre en fazla

9 gün olabilmektedir. Enfekte kan, vücut sıvısı veya diğer dokulara doğrudan temas sonucu bulaşmalarda 5-6 gün, en fazla ise 13 gün olabilmektedir (7). Mevcut olguda ise; şikayetler başlamadan bir hafta önce kene ile teması mevcuttur.

Ateş, kırıklık, baş ağrısı, halsizlik, aşırı duyarlılık, kollarda, bacaklarda ve sırtta şiddetli ağrı ve belirgin iştahsızlık hastalarda sıklıkla görülen klinik bulgulardır. Bazen kusma veya ishal olabilir. İlk günlerde yüz ve göğüste peteşi ve konjunktivalarda kızarıklık dikkati çeker. Gövde ve ekstremitelerde ekimozlar oluşabilir. Epistaksis, hematemez, melena veya hematurisi sıklıkla. Bazen bizim olgumuzda olduğu gibi diş eti ve vajinal kanama da görülebilir. Genellikle hepatit görülür, ağır olgularda hastalığın 5. gününden itibaren hepatorenal ve pulmoner yetmezlik meydana gelebilir. Ateş 5 veya 12. güne kadar yükselebilir, sonrasında 9-20. günler arasında lizisle düşer (4,8). Hastamızın ateşi ise tedavinin ikinci gününde düşmüştür.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında, lökopeni ve trombositopeni dikkati çekmektedir. Aspartataminotransferaz, alaninaminotransferaz, kreatin kinaz ve bilirubin değerlerinde yükselmeyi alkalen fosfat, gamaglutamil transferaz ve laktat dehidrogenaz değerlerindeki yükselme takip eder. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve diğer pıhtılaşma testlerinde belirgin bozukluk görülmektedir. Bariz kanama olmasa da hemoglobin düzeylerinde düşme gözlemlenebilir (4). İyileşme 9-10. günlerde olmakla birlikte bazen dört hafta veya daha uzun sürede olabilir. Ölüm daha çok hastalığın ikinci haftasında (5-14 gün) görülebilmekte ve bu oran yaklaşık %8-80'leri bulabilmektedir (9). Bizim olgumuzda pansitopeni ile birlikte belirgin diş eti ve vajinal kanama mevcuttu. Kanama tedavinin ikinci gününde tamamen durdu. Pansitopeni tablosu tedavinin 10. gününde tamamen düzeldi. Beşinci günden itibaren düşme eğilimine giren karaciğer fonksiyon testleri taburculuk sonrası kontrollerinde 2. haftada normal sınırlara ulaştı.

Klinik ve laboratuvar olarak KKKA düşünülen hastalarda tanı; virüsün kan ve doku örneklerinden izolasyonu, virüs antijeninin ve virüse karşı oluşan antikorların serolojik olarak gösterilmesi kullanılmaktadır (ELISA veya EIA). Oluşan antikorlar serolojik yöntemlerden en hızlı ELISA ile saptanabilmektedir. İmmünglobulin (Ig) M antikorları hastalığın 5-7. gününden itibaren ve Ig G antikorları ise hastalığın yaklaşık 10. gününden itibaren serumda belirlenebilir. Ig M 4 ay kadar serumda belirlenebilirken, Ig G antikorları 5 yıla kadar serumda tesbit edilebilir. Hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs izolasyonu yapılabilir. Bu amaçla hücre kültürleri kullanılabilir (Vero E6, BHK-21, SW 13 vs.). Son za-

Tablo 1. KKKA'da antiviral ilaç (ribavirin) kullanımı.

Hasta Grubu	Oral	Damar İçi
Erişkin	2000 mg yükleme dozunu takiben, 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 g) yükleme dozunu takiben, 6 saat arayla 17 mg/kg (maksimum 1 g) dozunda 4 gün; daha sonra 8 saat arayla 8 mg/kg (maksimum 500 mg) dozunda 6 gün süreyle verilebilir.
Gebe	Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle, ribavirin gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.	Tedaviye geç kalınması veya gerek görülmesi durumlarında yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2 g) olabilir. Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle, ribavirin gebelerde kullanımı kontraindikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir.
Çocuk	30 mg/kg yükleme dozunu takiben, 6 saat arayla 15 mg/kg dozunda 4 gün; sonra yine 6 saat arayla 7 mg/kg dozunda 6 gün verilebilir.	Erişkinlerde verildiği gibi vücut ağırlığına göre hesaplanır.
Maruziyet Durumunda Profilaksi	6 saat arayla 500 mg dozunda 7 gün verilebileceğinin belirtildiği yayınlar varsa da maruziyet durumlarında profilaktik amaçlı ribavirin kullanımı DSÖ tarafından önerilmemektedir.	

manlarda, çoğunlukla viral genomun S segmentinin hedeflendiği polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler teşhis yöntemleri başarıyla kullanılmaktadır (10).

Hastalığın tedavisini antiviral ve destek tedavisi oluşturmaktadır. Antiviral ilaçlardan ribavirin oral veya parenteral olarak kullanılabilir (Tablo-1) (4-9). Sunulan olguda da; oral ribavirin ile 2000 mg yükleme yapıldıktan sonra; ilk 4 gün 4000 mg/gün, sonraki 6 gün ise 2000 mg/gün doz ile 10 günlük tedavi tamamlanmıştır.

Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi KKKA'da korunma ve kontrol önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine göre:

- Hastanın kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu şekilde bir temasın söz konusu olması halinde, temas edenin en az 14 gün kadar ateş ve diğer belirtiler yönünden takip edilmesi gerekmektedir.

- Kene mücadelesi çok önemlidir. Keneler yumurta dönemleri hariç diğer biyolojik evrelerinde insanlara saldırarak kan emebilir. Genel olarak da konakçı spesifitesi göstermezler. Coğrafik bölgelere göre ve türlere göre değişmekle beraber, KKKA'yı bulaştıran Hyalomma soyuna ait keneler genel olarak nisan ve ekim aylarında aktiftirler; bu dönemlerdeki salgınların sebebi de budur. Bu nedenle öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalı ve kenelerin kan emmeleri engellenmelidir.

- Mümkün olduğu kadar kenelerin bulunduğu alanlardan (hayvan barınakları, piknik amaçlı gidilen su kenarı, otlak şeklindeki yerler, çalı çırpı ve gür ot bulunan yerler, av alanları, orman vb.) kaçınılması gerekmektedir. Bulunulması durumunda, çıplak ayakla veya kısa giysi-

lerle girilmemeli (lastik çizme giyilmeli veya pantolonların paçaları çorap içine alınmalı), vücut belirli aralıklarla kene yönünden aranmalı; vücuda yapışmamış olanlar dikkatlice toplanıp öldürülmeli, yapışan keneler ise ezilmeden ve kenenin ağız kısmı koparılmadan (bir pensle sağa sola oynatarak, çivi çıkarır gibi) alınmalıdır. Bunun için en uygun olanı, kan emme durumunda olan kenelerin üzerine eter, kloroform, alkol ya da gaz sürülerek kendiliğinden deriyi terk etmeleri sağlanmalı, bundan sonra öldürülmelidir.

- Hayvancılıkla uğraşanlar hayvanlarını kenelere karşı uygun akarisitlerle ilaçlamalı ve hayvan barınakları kenelerin yaşayamayacağı şekilde yapılmalı, çatlaklar tamir edilmeli ve badana yapılmalıdır. Gerek insanları gerekse hayvanları kene saldırılarından korumak için repellent olarak bilinen böcek kaçırıcılar cilde sürülerek veya elbiselere emdirilerek kullanılabilir. Aynı maddeler hayvanların baş veya bacaklarına uygulanabilir; ayrıca, bu maddelerin emdirildiği plâstik şeritler, hayvanların kulaklarına veya boynuzlarına takılabilir.

- Mera, çayır, çırpı ve gür otların bulunduğu yerler gibi kenelerin yaşamasına müsait alanlarda, diğer canlılara ve çevreye zarar vermeden, insektisit uygulamalarına başvurulabilir.

- Açık alanlarda yapılabilecek kene mücadelesi amacıyla; carbaryl ve propoxur, deltamethrin ve lambda-cyhalothrin, permethrin, pirimiphos-methyl kullanılabilir (4-11).

Sonuç

Özellikle kenelerin aktif olduğu bahar ve yaz aylarında karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ve pansitopeni saptan

nan hastalarda hikayede geldiği yöre, meslek ve kene teması sorgulanmalı ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fevers of man. Bull Wld hlth Org 1978; 56:819-32.
2. Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide. Virus Research 2004, 102:185-189.
3. LeDue JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. Rev Infect Dis 1989; 11(Suppl. 11):730-735.
4. Erhan Yalçın. Hayvanlardan insanlara geçen hastalıklar: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. Erzurum Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Yayını. Erzurum, 2003.
5. Mehrabi-Tavana.A, Chinicar S, Mazaheri V. The seroepidemiological aspects of Crimean-Congo haemorrhagic fever in three health workers: a report from Iran. Archives of Iranian Medicine 2002; 5:255-8.
6. Mertz GJ. Bunyaviridae: Bunyaviruses, Phleboviruses, Nairoviruses and Hantaviruses. Clinical Virology kitabı (Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG). 1. Basım (ABD Churchill-Livingstone Inc.). 1997: 943-971.
7. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR et al. Congo/ Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. Lancet 1980; 2:939-941.
8. Gear JHS. What is Crimean Congo Haemorrhagic Fever? SAMJ, 1982; 62:57-580.
9. Mehmet Bakır. Kırım Kongo Hemorajik Ateşi Kliniği ve Olgular. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı - 2004;s213-214.
10. Koray Ergünay. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi etkeninin virolojisi. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı - 2004;208-209.
11. WHO 2003. Communicable Disease Profile Iraq. Updated 19 March 2003. Communicable Disease Working Group on Emergencies, HQ Diversion of Communicable Disease Control, EMRO WHO Office, Baghdad. www.who.int/infectious-disease-news/IDdocs/whocds200317/1profile.pdf