

# Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: 12 Olgunun Değerlendirilmesi

Kubilay Yapıcı\*, Cengiz Demir\*\*, Mustafa Kasım Karahocagil\*, Hazal Hande Uluç\*\*\*, Abdullah Ceylan\*\*\*\*, Hayrettin Akdeniz\*

## Özet

**Amaç:** Ülkemizde 2002 yılından itibaren görülmeye başlayan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ölümcül seyredabilen zoonotik bir viral infeksiyondur. Bu çalışmada KKKA tanısı ile takip ettiğimiz olgularımızı değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2007-2009 yılları arasında kliniğimize başvuran ve KKKA tanısı konulan olgularımız retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların kesin tanıları, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve/veya Polymerase Chain Reaction (PCR) test pozitiflikleri ile konuldu.

**Bulgular:** On iki KKKA ön tanılı olgunun, dokuzu ayaktan ve üçü yatırılarak takip edildi. Olguların onu erkek, ikisi kadın ve yaş ortalaması  $21.41 \pm 10.2$  idi. Kene ısırığı öyküsü, olguların tamamında mevcuttu ve ortalama inkübasyon süresi  $4.6 \pm 1.8$  gün idi. Olguların tamamında halsizlik, üçte ikisinde yüksek ateş ve yaygın vücut ağrısı, üçte birinde baş ağrısı ve bulantı bulguları görüldü. Takip edilen hastaların tamamı şifa ile sonuçlandı.

**Sonuç:** Hastalığın mortalite oranı dünyada daha yüksek bildirilirken, ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre %5'dir. Mortalite oranlarındaki bu farklılıkların temel nedeni etkin erken destekleyici tedavi ve virüsün coğrafi çeşitliliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bizim kanaatimiz de bu yönde olduğundan, farklı merkezlerden virüsün virülansı ile ilgili çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, epidemiyoloji, klinik ve laboratuvar bulgular

Ülkemizde 2002 yılından itibaren epidemik olarak görülmeye başlayan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) fatal seyredabilen zoonotik bir viral infeksiyondur. Virus insanlara genellikle infekte kenelerin ısırması ya da viremik hayvanlara ait kan ve dokulara temas ile bulaşmaktadır. Bunun yanında, infekte kişilerden nozokomiyal bulaş da söz konusudur (1). Hastalığın inkübasyon dönemi 3-7 gün olup

linik belirtiler ani başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma ve değişen derecede deri ve mukoza kanamalarıdır. (2,3). Bu çalışmada KKKA tanısı konularak takip ettiğimiz 12 olgunun epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2007-2009 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Acil Servisine ve İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve KKKA tanısı konulan 12 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Takip edilen 12 olgunun kesin tanıları; Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde çalışılan Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve/veya Polymerase Chain Reaction (PCR) testleri ile konuldu. ELISA ile KKKA virüsü İmmünglobulin (Ig) M ve G antikorlarına, Real-Time PCR ile KKKA virüsü RNA'sına bakılarak tanı

\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. VAN

\*\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji AD. VAN

\*\*\*Van Sağlık Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi. VAN

\*\*\*\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD. VAN

**Yazışma Adresi:** Dr. Kubilay Yapıcı

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. VAN

Telefon: 0505 2667274

E-mail: kubilayyapici@hotmail.com

konulmuştur. Testler Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı viroloji laboratuvarında in-hause yöntemi ile çalışılmış olup ticari kit kullanılmamıştır.

Tablo 1. Hastaların İl ve İlçelere Göre Dağılımı

	Olgu Sayısı (%)
Van	7 (58.3)
Van-Gevaş	1 (8.3)
Van-Edremit	1 (8.3)
İğdir	1 (8.3)
Bitlis-Hizan	1 (8.3)
Muş-Güroymak	1 (8.3)

### Bulgular

2007-2009 yılları arasında hastanemizde 9 hasta ayaktan ve 3 hasta da yatırılarak toplam 12 KKKA ön tanıli hasta takip edilmiştir. Onu erkek, ikisi kadın 12 olgunun yaş ortalaması ve standart sapması  $21.41 \pm 10.2$  idi (7-37 yaş). Olgulardan ikisi kırsal bölgede yaşamaktaydı. Van'dan ve ilçelerinden gelen toplam 9 olgunun kırsal bölgeye ziyaret öyküsü, Muş'tan gelen olgunun da endemik bölgeye ziyaret öyküsü mevcuttu. Olguların geldikleri yerler tablo 1'de verildi. On iki olguda (%100) kene ısırması öyküsü vardı. Olgulardan sadece birinde kene hastanemizde usulüne uygun olarak çıkarılmış olup diğer 11 olgu keneyi sağlık kuruluşuna başvurmadan kendileri çıkarmıştır. Hastalığın ortalama inkübasyon süresi  $4.6 \pm 1.8$  gün olarak bulundu.

Yatırılarak ve ayaktan izlenen hastaların hepsinde halsizlik şikayeti varken, ateş hastaların 8'inde (%66.6) mevcuttu. Hemorajik semptomlar ise hastaların hiçbirinde gözlenmedi. Hastaların genel semptomları tablo 2'de özetlendi. Genel durumları iyi ve yapılan tetkikleri normal olan 9 hasta klinik tanımlama dışı kabul edilerek, ayaktan takip edildi. Yatırılarak takip edilen 3 olgunun laboratuvar bulguları tablo 3'de gösterildi.

Hastalarımızın hiç biri Ergönül ve ark. (4)'nın tanımladığı ciddiye kriterlerine sahip değildi. Hemorajik semptomlar gözlenmediğinden hastalara kan ve kan ürünü desteğine ihtiyaç duyulmamıştır. Ribavirin tedavisi verilmeyen olgulara sadece semptomatik tedavi verildi. Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda, lökositleri  $4000/ \text{mm}^3$ , trombositleri  $150\ 000/ \text{mm}^3$  üzerine çıkan ve kliniği düzelen 3 hastada ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Takip edilen 12 olgunun tamamı şifa ile sonuçlandı.

Tablo 2. Ayaktan ve Yatırılarak Takip Edilen Hastaların Klinik Bulguları.

Klinik Belirti ve Bulgular	Sayı	(%)
Halsizlik	12	100
Yüksek Ateş	8	66.6
Yaygın Vücut Ağrısı	8	66.6
Baş Ağrısı	4	33.3
Bulantı	4	33.3
Karın Ağrısı	2	16.6
Kusma	1	8.3
İshal	1	8.3
Hemorajik Semptomlar	0	0

### Tartışma

KKKA, Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirus soyundan virüslerin meydana getirdiği, mortalitesi yüksek viral hemorajik bir hastalıktır. Hastalık hayvanlarda asemptomatik seyretmekteyken, insanlarda sporadik vakalar veya salgınlar şeklinde görülür (5). KKKA'nın bulaşmasında Hyalomma soyuna ait keneler ön planda olmakla birlikte 30 civarında kene türünün bu hastalığı bulaştırabileceği bildirilmiştir (2,6).

Hastalığın inkübasyon döneminin ortalama 3-7 gün arasında değiştiği bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda bu süre ortalama  $4.6 \pm 1.8$  olarak bulunmuştur. Ancak bu grupta 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.

KKKA herhangi bir yaş gurubuna özgü değildir. Bizim hastalarımızda 7-37 yaş arasında geniş bir dağılım göstermekteydi. Hastalığa yakalanma açısından en önemli risk faktörleri tarım ve hayvancılıkla uğraşmak ve kırsal bölgeye ziyaret öyküsüdür (1,2). Ayrıca laboratuvar ve sağlık çalışanları da nozokomiyal bulaş açısından risk altındadır (1-3). Hastalarımızın onunda kırsal bölgeye ziyaret öyküsü mevcutken, diğer ikisi de kırsal bölgede yaşamaktaydı.

Hastalık; ateş, halsizlik, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı ve belirgin iştahsızlık ile başlar. İlk günlerde yüz ve göğüste peteşi ve konjunktival kızarıklık dikkati çeker. Gövde ve ekstremitelerde ekimozlar oluşabilir. Epistaksis, hematemez, melena ve hematurisi siktir. Laboratuvar bulgusu olarak, trombositopeni,

Tablo 3. Yatırılarak Takip Edilen Hastaların Laboratuvar Bulguları

Labaratuvar Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Beyaz Küre (İlk/en düşük)	3.000-2.100 /mm <sup>3</sup>	1.780-1.780 /mm <sup>3</sup>	6.100-1.870 /mm <sup>3</sup>
Trombosit (İlk/en düşük)	179.000/51.000 /mm <sup>3</sup>	77.000-77.000 /mm <sup>3</sup>	68.000-41.000 /mm <sup>3</sup>
AST (İlk/en yüksek)	40-104 U/L /ml	113-113 U/L	191-369 U/L
ALT(İlk/en yüksek)	16-51 U/L	106-106 U/L	63-303 U/L
LDH(İlk/en yüksek)	563-581 U/L	857-857 U/L	1237-1533 U/L
CPK(İlk/en yüksek)	139-139 U/L	825-825 U/L	303-303 U/L
PT(İlk/en yüksek)	15.1-15.1 sn.	15-15 sn.	18.9-18.9 sn.
PTT(İlk/en yüksek)	32.8-33 sn.	25-26,9 sn.	40.3-40.3 sn.

lökopeni; AST, ALT, LDH, CPK yüksekliği; aPTT ve PT'de uzama olabilir (2-7). Bizim takip ettiğimiz olgularında klinik bulguları hemorajik semptomlar dışında literatür ile uyumlu idi.

KKKA tanısında günümüzde en sık ELISA ve PCR kullanılmaktadır. Oluşan antikorlar serolojik yöntemlerden en hızlı ELISA ile saptanabilmektedir. Ig M antikorları hastalığın 5-7. gününden itibaren ve Ig G antikorları ise hastalığın yaklaşık 10. gününden itibaren serumda belirlenebilir. Serumda spesifik Ig M düzeyi 4 ay, Ig G düzeyi ise 5 yıla kadar pozitif kalabilir. Hastalığın teşhisi için en çok tercih edilen revers transkriptaz PCR yöntemidir. Bu yöntem yüksek derecede özgül, duyarlı ve hızlıdır. Daha duyarlı ve özgün olan yeni geliştirilmiş yöntem otomatize "real-time assay"dır. Bu yöntem ile kontaminasyon riski en aza indirilmektedir. Hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs izolasyonu yapılabilir. Bu amaçla hücre kültürleri kullanılabilir (2,7).

Hastalığın mortalite oranı dünyada %30'a kadar ulaşırken ülkemizde 2007 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre %5'dir. Bizim olgularda ise mortalite görülmedi. Klinik tablonun ciddiyetindeki ve mortalite oranlarındaki bu farklılıkların temel nedeni etkin erken destekleyici tedavi ve virüsün coğrafi çeşitliliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (1,2,8). Bizim kanaatimiz bu durumun, virüsün farklı subtiplerinde ki virulansına bağlı olabileceğidir.

KKKA hastalığında temel yaklaşım destekleyici tedavidir. Ribavirinin KKKA tedavisinde kullanımı ile ilgili henüz çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak hastalığın özellikle erken dönemlerinde ribavirin tedavisinin etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (9,10). Bununla birlikte Türkiye verilerinin değerlendirildiği, en fazla vaka içeren, çok merkezli, yarı deneysel bir çalışmada, ribavirinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı,

hatta ilk 8 günde kullanımının mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir (11).

Sonuç olarak; ateş, baş ağrısı, kırıklık yakınmaları ile başvuran ve lökopeni, trombositopeni saptanan hastalarda ayırıcı tanıda KKKA de göz önünde bulundurularak kene ile temas hikayesi sorgulanmalıdır. Bununla birlikte virüsün çeşitliliğinin bu duruma katkısının anlaşılması için farklı merkezlerden çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Evaluation of 12 Cases

#### Abstract

**Aim:** Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a viral infection which may be of fatal outcome, and is seen to occur from the year 2002 on in our country. In this study, we aimed to evaluate our cases diagnosed with CCHF.

**Materials and Methods:** The cases admitted to our clinic between the years 2007-2009 and diagnosed with CCHF were retrospectively evaluated. Precise diagnosis of the cases were established by using ELISA and/or PCR tests.

**Finding:** Nine of the twelve patients with diagnosis of CCHF were followed up in our outpatients clinic and three of them were hospitalized. Ten of the cases were male and two were female with the mean age of 21.4±10.2 years. History of tick bite was present in all cases and the mean incubation time was 4.6±1.8 days. Fatigue and weakness were present in all of the cases, where high fever and generalized body pain were present in two third, headache and nausea in one third of the cases. All of the patients healed with full recovery.

**Conclusions:** While mortality rate of the disease is reported higher, it is 5% in our country according to the data of Ministry of Health. The basic reason of this discrepancy in mortality rates is thought to be due to efficient early supportive treatment or geographic variability of the virus. Because our opinion is parallel to this finding, more studies

*related to virulence of the virus from various centers have to be performed.*

**Key words:** *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, epidemiology, clinical and laboratory findings*

### Kaynaklar

1. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2004; 17:151-156.
2. Ergonul O. Crimean-Kongo heamorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:203-214.
3. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: Klinik özellikler. *Klinik Derg* 2004; 17:59-61.
4. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Kongo heamorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 551-554 .
5. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R ve ark. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1379-1384.
6. 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.
7. Kara A. Kırım-Kongo hemorajik ateşi. *Çocuk Sağlığı Hast Derg* 2006; 49:175-184.
8. 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; 39:284-287.
9. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. *Klinik Derg* 2004; 17:62-64.
10. Ergonul O, Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res* 2008; 78(1):125-131.
11. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H ve ark. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009; 58:238-244.