

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞ: SEKİZ OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER: EVALUATION OF EIGHT CASES

Derya ÖZTÜRK ENGİN¹, Asuman ŞENGÖZ İNAN¹, İlknur ERDEM², Nurgül CERAN¹,
Jale ALTINAŞ¹, Seyfi ÖZYÜREK¹, Emin KARAGÜL¹, Paşa GÖKTAŞ¹

¹ Haydarpaşa Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

² Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateş, klinik tablo

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, clinical picture

Geliş: 11 Haziran 2009

Kabul: 29 Haziran 2009

ÖZET

Kırım-Kongo Kanamalı Ateş (KKKA), çok sayıda organı etkileyen, genellikle şiddetli seyir gösteren viral bir hastalıktır. Bu çalışmada, Türkiye'nin orta ve kuzey illerinden kliniğimize başvuran ve KKKA tanısı alan sekiz olgu bildirildi. Üç hasta Giresun, iki hasta Ordu, bir hasta Gümüşhane, bir hasta Kastamonu, bir hasta da Sivas ilinden kliniğimize başvurmuştu. Altı hastada kene ısırığı veya kene ile temas öyküsü saptandı. Hastaların tümünde ateş yüksekliği vardı. Diğer klinik özellikler; kas ağrısı altı, halsizlik altı, baş ağrısı üç, peteşi üç, bulantı iki, iştahsızlık iki hastada belirlendi. Bir hastada kusma, birinde dış eti, birinde de burun kanaması vardı. Laboratuvar incelemesinde; hastaların tümünde lökopeni, yedisinde trombositopeni saptandı. Aspartat amino-transferaz (AST) (ortalama 107 U/L) ve alanin amino-transferaz (ALT) (ortalama 117 U/L) hastaların tümünde yükselmişti. Laktat dehidrogenaz (LDH) (ortalama 636 U/L) altısında, kreatin fosfokinaz (CK) (ortalama 266 U/L) ise dördünde yükselmişti. Dört hastada ELISA ile tanı konuldu. Üç hastanın serum örneği hem ELISA hem de PCR, bir hastanın ise yalnızca PCR testi pozitifti. Hastaların tümüne destek tedavisi ve oral ribavirin uygulandı. Hastalar şifa ile taburcu edildi.

SUMMARY

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (C-CHF) is generally a severe viral disease affecting multiple organ systems. In this study, we report eight cases admitted to our hospital from the Mid-Eastern Anatolia Region of Turkey and were diagnosed C-CHF. Three cases were from Giresun, two from Ordu, one from Kastamonu, one from Gümüşhane and one from Sivas. Six cases had history of tick bite or tick contact. All cases had high fever. Other clinical features were as follows: weakness (six cases), myalgia (six cases), headache (three cases), petechial rash (three cases), gingival bleeding (one case) and epistaxis (one case). Laboratory results showed leucopenia in all cases. Seven cases had thrombocytopenia. Serum aspartate aminotransferase (AST) (median 107 U/L) and alanine aminotransferase (ALT) (median 117 U/L) were elevated in all cases. Lactate dehydrogenase (median 636 U/L) and creatine phosphokinase (median 266 U/L) levels were elevated in six and four cases, respectively. Diagnosis was reached by ELISA method for C-CHF in four cases. The serum samples were positive by both ELISA and PCR in three cases and only by PCR in one case. All cases were treated with oral ribavirin and supportive therapy and discharged with cure.

GİRİŞ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), Bunyaviridia ailesinden Nairovirus tarafından oluşturulan bir zoonozdur. Hastalık, çok sayıda organı etkiler. Ateş yüksekliği, yaygın kanamalar, ekimozlar ve karaciğerde fonksiyon

bozuklukları ile karakterizedir. Olgu fatalite oranı % 3–80 arasında değişir (1-4).

Hastalık, ilk olarak 1944 yılında Kırım'da 200'den fazla kişiyi etkilemiş, 1956 yılında Kongo'da tanımlanmış, 1969 yılında Kırım-Kongo kanamalı ateş olarak adlandırılmış-

tır (5). Asya, Afrika, Güneydoğu Avrupa ve Orta Doğu'da 30'dan fazla ülkeden virusun izole edildiği veya hastalığın saptandığı bildirilmiştir (6). Fransa, Portekiz, Mısır ve Hindistan'da KKKA için serolojik olarak kanıtlar vardır. Ülkemizde de 1974 yılında test edilen 1100 serumda %2.4 pozitiflik elde edilmiş, 2002 yılında ise ilk olgu bildirim yapılmıştır (7). Ülkemizde bildirilen olgular özellikle Tokat, Sivas, Yozgat, Çorum ve Erzurum gibi Türkiye'nin orta ve kuzey kesimlerinden rapor edilmiştir. İkibinaltı yılında Tokat ve Sivas illerinde 782 kişiden oluşan yüksek riskli grupta seroprevalans %12.8 olarak belirlenmiş, 2002-2007 yılları arasında bildirilen 1 820 olgunun 92'si ölümlü sonuçlanmıştır. Ülkemizdeki olgu sayıları her yıl artarak devam etmektedir (3, 8).

Hastanemize ateş yüksekliği, halsizlik, eklem ağrısı şikayetleri ile başvuran hastalarda kene ısırığı veya endemik bölgede bulunma öyküsü sorgulanmış, KKKA kuşku hastalardan lökopeni, trombositopeni, AST, ALT ve LDH yüksekliği saptanan hastaların serum örnekleri İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'ne gönderilmiştir. Serum örnekleri KKKA için pozitif sonuç veren sekiz hastanın klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde, Haziran 2006 ve Ocak 2009 tarihleri arasında KKKA ateş tanısı ile izlenen hastaların klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tanı ve tedavileri retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR

Kırım-Kongo kanamalı ateşi tanısı alan hastalarda ortalama yaş 52.7 olarak belirlendi (altı erkek, iki kadın). Ortalama inkübasyon süresi 5.6 gün idi. Üç hasta Giresun, iki hasta Ordu, bir hasta Kastamonu, bir hasta Gümüşhane, bir hasta da Sivas ilinden gelmişti (Tablo 1). Hastaların altısında kene ısırığı veya kene ile temas öyküsü vardı. Dört hasta Haziran, üç hasta Temmuz, bir hasta da Eylül ayında kliniğimize başvurmuştu. Tüm hastalarda ateş yüksekliği saptandı. Kas ağrısı altı, halsizlik altı, baş ağrısı üç, peteşi üç, bulantı iki, iştahsızlık iki, kusma bir karın ağrısı bir, dış eti kanaması bir ve burun kanaması da bir hastada belirlendi. Hastaların tümünde lökopeni, yedisinde trombositopeni vardı. AST (ortalama 107 U/L) ve ALT (ortalama 117 U/L) hastaların tümünde yükselmişti. Altı hastada LDH (ortalama 636 U/L) ve dört hastada CPK (ortalama 266 U/L) artmıştı.

Dört hastada ELISA yöntemi, üç hastada ELISA ve PCR ve bir hastada da PCR pozitifliği ile tanı konuldu. Tüm hastalara destek tedavisinin yanı sıra ribavirin verildi. Hastaların tümü şifa ile taburcu edildi.

Tablo 1. Hastaların illere göre dağılımı (n=8)

İl	n	%
Giresun	3	38
Ordu	2	25
Kastamonu	1	12
Gümüşhane	1	12
Sivas	1	12

TARTIŞMA

İklim değişiklikleri ve buna paralel olarak kene hareketlerindeki artış, kene ile ilgili infeksiyon hastalıklarında artışa neden olmaktadır. Kırım-Kongo kanamalı ateşi için en etkili ve en yaygın vektör *Hyalomma* cinsi kenelerdir. Tarım çalışanları, hayvancılık yapanlar, veterinerler, kasaplar ve mezbaha çalışanları hastalık için risk grubunu oluşturmaktadır (9). Ülkemizde bildirilen olguların çoğuna, Mart-Ekim ayları arasında, özellikle kenelerin aktif olduğu Haziran-Temmuz aylarında tanı konulmuştur (3). Hastalarımızın dördü kırsal bölgede yaşamakta olup dört hasta Haziran, üç hasta Temmuz, biri ise Eylül ayında kliniğimize başvurmuştu.

Hastalığın insanlara geçişi, infekte kenelerin ısırması, infekte hayvanların kan ve doku teması sonucu olmaktadır. Nozokomiyal geçiş Pakistan, Irak, Birleşik Arap Emirlikleri, Güney Afrika, İran ve Türkiye'den bildirilmiştir (9-11). Hastalarımızın altısı kene ısırığı veya kene ile temas öyküsü vermekteydi. Hastalarımızın hiç birisinde nozokomiyal geçiş, risk faktörü olarak belirlenmemiştir.

Hastalığın tipik seyri dört klinik dönemden oluşur; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvelesan dönem (9, 12). Inkübasyon süresi, viral doz yüküne ve maruziyet şekline bağlı olarak 1-9 gün arasında değişir. İnfekte kan ve doku teması durumunda bu süre 13 güne kadar uzayabileceği bildirilmektedir (5). Güney Afrika'da kene ısırığından sonra hastalığın başlangıç süresi 3.2 gün, infekte hayvanların kan ve doku temasında 5 gün, hasta ile temas durumunda 5.6 gün olarak saptanmış, Türkiye'den bildirilen olgularda ise bu süre 5.5 gün olarak belirtilmiştir (12, 13). Hastalarımızda inkübasyon periyodu 5.6 gün olarak belirlenmiştir.

Prehemorajik dönem ani başlangıçlı ateş yüksekliği, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi ve kas ağrısı ile karakterizedir (12). İshal, bulantı-kusma bazı olgularda saptan-

Tablo 2. Kırım-Kongo kanamalı ateşli hastalarımızın ve Türkiye'den bildirilen bazı çalışmalardaki olguların klinik özellikleri

	Özkurt ve ark. (16) n=60 %	Midilli ve ark. (4) n=10 %	Bakır ve ark. (17) n= 92 %	Çevik ve ark. (18) n=69 %	Ergonul ve ark. (14) n=54 %	Bu çalışmada n=8 %
Cinsiyet (Erkek/kadın)	53/47	40/60	50/50	65/35	48/52	75/25
Kene ısırığı/ kene ile temas	50	60	60	54	-	75
Ateş	75	100	73	86	78	100
Halsizlik	100	-	86	-	-	75
Bulantı/kusma	73	-	75/68	51	83	25/13
Kas ağrısı	100	80	-	87	65	75
Baş ağrısı	77	80	80	65	70	38
İştahsızlık	-	-	-	83	-	25
Peteşi	-	80	-	20	-	38
Karın ağrısı	28	-	-	-	-	13
Burun kanaması	23	5	17	26	43	13
Diş eti kanaması	8	40	-	16	-	13

Tablo 3. Kırım-Kongo kanamalı ateşli hastalarımızın ve Türkiye'den bildirilen bazı çalışmalardaki vakaların laboratuvar sonuçları (ortalama değer) ve tanı yöntemleri.

	Özkurt ve ark. (16) n=60	Midilli ve ark. (4) n=10	Bakır ve ark. (17) n=99	Çevik ve ark. (18) n=69	Ergonul ve ark. (14) n=54	Bu çalışmada n=8
Lökosit (mm ³)	2.200	2.900	2.400	2.149	1874	2200
Trombosit (mm ³)	42.589	50.000	53.000	42.000	25814	62000
AST (U/L)	620	308	146	1015	1082	107
ALT (U/L)	804	151	148	515	390	117
LDH (U/L)	2037	940	1164	1635	2654	636
CPK(U/L)	788	266	401	1196	1317	266
KKKA IgM	26	9	96	40	48	4
KKKA IgG	15	-	47	-	31	4
KKKA IgM ve IgG	10	-	47	-	-	4
PCR	4	10	18	50	22	4

nır. Hastalığın 3-5. günlerinde hemorajik dönem başlar. Ateşin süresi ile kanamalı dönem arasında bir ilişki yoktur (9, 12). Kanamalar, petteşiden deri ve mukozalarda görülen hematomlara kadar değişkenlik gösterir. En yaygın kanama alanları burun, gastro-intestinal sistem (hematemez, melena, intra-abdominal kanama), uterus (menometroraji), üriner sistem (hematüri) ve

solunum sistemi (hemoptizi) olarak belirlenmiştir (9, 12, 14). Konvelesan dönem, hastalığın başlangıcından itibaren 10-20. günlerde başlar. Taşikardi, saç kaybı, polinörit, solunum zorluğu, ağız kuruluğu, görmede zorluk, işitme ve hafıza kaybı oluşabilir (9, 12). Hastalarımızın ve Türkiye'den bildirilen bazı olguların klinik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Karti SS, Odabaşı Z, Kortan V, et al. Crimean- Congo Hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1379-84.
2. Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, et al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1097-100.

3. **Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoğlu MA, et al.** A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March-June 2008. *Eurosurveillance* 2008; 13: 7-9.
4. **Midilli K, Gargılı A, Ergonul O, et al.** Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in Istanbul. *BMC Infect Dis* 2007; 6: 54.
5. **World Health Organization.** Crimean- Congo haemorrhagic fever. Fact sheet no. 208, revised November 2001. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/print.html
6. **Whitehouse CA.** Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research* 2004; 64: 145- 60.
7. **Hoogstraal H.** The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 22:15: 307-417.
8. **Gunes T, Engin A, Poyraz O, et al.** Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus in high- risk population, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2009;15: 461-4.
9. **Mardani M, Keshtkar-Jahromi M.** Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch Iranian Med* 2007; 10: 204-14.
10. **Joubert JR, King JB, Rossouw DJ, Cooper R.** A nosocomial outbreak of Crimean- Congo haemorrhagic fever at Tygerberg hospital. *SAMJ* 1985; 68 : 722-8.
11. **Tarantola A.** Health care workers and nosocomial VHF. In: *ESCMID Conference on Viral Hemorrhagic Fevers 27-28 June 2008, Istanbul*.
12. **Ergonul O.** Crimean- Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
13. **Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al.** Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-32.
14. **Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B.** Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12: 551-4.
15. **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.
16. **Bakir 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: 385-9.
17. **Çevik MA, Erbay A, Bodur H, et al.** Clinical and laboratory features of Crimean- Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *IJID* 2008; 12: 374-9.
18. **Elaldi N, Bakir M.** Kırım-Kongo hemorajik ateşi. *KLİMİK 2005, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 16-20 Kasım 2005, Antalya) Kongre Kitabı'nda.* İstanbul: KLİMİK Derneği, 2005: 161-2.
19. **Papa A, Drosten C, Bino S, et al.** Viral load and Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 805-6.
20. **Ergonul O.** Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research* 2008; 78: 125-31.
21. **Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, et al.** Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean- Congo haemorrhagic fever: A quasi-experimental study from Turkey. *Journal of Infection* 2009; xx, 212-218.
22. **Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al.** Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991; 164: 1119-27.
23. **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; 15: 36: 1613-8.
24. **Ergonul O, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren S, 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; 15: 39: 284-7.
25. **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: 794-800.
26. **Çevik MA, Erbay A, Bodur H, et al.** Viral load as a predictor of outcome in Crimean- Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 96-100.

İLETİŞİM

Uzm. Dr. Derya ÖZTÜRK ENGİN
Haydarpaşa Numune Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
İSTANBUL
e-posta: dr.deryaengin@gmail.com