



Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: 16 Olgunun Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Retrospective Evaluation of Clinical Features and Laboratory Findings of 16 Cases

Deniz AKYOL¹([iD](#)), Esra ERDEM KIVRAK²([iD](#)), Hüseyin Aytaç ERDEM¹([iD](#)), Hüsnü PULLUKÇU¹([iD](#)), Oğuz Reşat SİPAHİ¹([iD](#)), Meltem TAŞBAKAN¹([iD](#))

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Balıkesir Edremit Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

Makale atfı: Akyol D, Erdem Kıvrak E, Erdem HA, Pullukçu H, Sipahi OR, Taşbakan M. Kırım-kongo kanamalı ateşi: 16 olgunun klinik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının retrospektif değerlendirilmesi. FLORA 2020;25(4):544-8.

ÖZ

Giriş: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) sıklıkla kene tutunması ile bulaşan, ateş ve kanamalar ile seyreden zoonotik bir hastalık olup önemli halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir. Klinik belirtiler ve epidemiyolojik öykü yanında, kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları KKKA için ilk ipuçlarını oluşturmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde KKKA tanısı ile takip ve tedavi edilen 16 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında KKKA tanısı ile takip ve tedavi edilen olgular demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, kene öyküsünün varlığı, laboratuvar parametreleri, kan ürünleri replasmanı gerekliliği, hastanede yatış süreleri, ribavirin tedavisi ve bir aylık sağ kalımları açısından retrospektif olarak hasta dosyalarındaki verilerden incelenmiştir.

Bulgular: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanısı ile 16 olgu [on kadın, altı erkek, ortalama yaş 50.37 ± 18.01 (min: 18-max: 79)] çalışmaya dahil edildi. Olguların başvuru yakınmaları ateş yüksekliği (16/16, %100), halsizlik (16/16, %100), kanama (9/16, %56.2), peteşial tarzda döküntü (7/16, %43.7) ve bulantı-kusma (6/16, %37.5) şeklindeydi. On dört olguda (%87.5) kene temas öyküsü bulunurken iki olguda yoktu. Olguların hepsine destek tedavi uygulandı, tamamı damlacık ve temas izolasyonu uygulanarak izlendi. Kan ürünleri replasmanı beş olguya (%31.2), ribavirin dokuz olguya (%56.2) uygulandı. Mortalite oranı %6.3'tü (1/16).

Sonuç: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, ülkemizde endemik olarak görülen bir hastalıktır. Özellikle bahar ve yaz aylarında ateş yüksekliği ve hemogramda sitopeni saptanan hastalarda mutlaka kene ile temas sorgulanmalıdır ve muayenede aranmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi; Kene; Ribavirin

ABSTRACT

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Retrospective Evaluation of Clinical Features and Laboratory Findings of 16 Cases

Deniz AKYOL¹, Esra ERDEM KIVRAK², Hüseyin Aytaç ERDEM¹, Hüsnü PULLUKÇU¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹, Meltem TAŞBAKAN¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Balıkesir Edremit State Hospital, Balıkesir, Turkey

Introduction: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is a zoonotic disease frequently transmitted by tick bite and accompanied by fever and bleeding. It may cause important public health problems. Besides clinical symptoms and epidemiological history, blood count and biochemical test results are the first clues for CCHF. In this study, we aimed to retrospectively evaluate 16 patients who were followed and treated due to CCHF in our hospital.

Materials and Methods: The patients who were followed up and treated with CCHF between 2009-2019 in our clinic were evaluated retrospectively in terms of demographic characteristics, presenting complaints, presence of tick history, laboratory parameters, necessity of blood products replacement, hospitalization periods, ribavirin treatment and one-month survival.

Results: Sixteen patients [ten females, six males, mean age 50.37 ± 18.01 (min: 18-max: 79)] with the diagnosis of CCHF were included into the study. Presenting complaints were fever (16/16, 100%), fatigue (16/16, 100%), bleeding (9/16, 56.2%), petechial rash (7/16, 43.7%), nausea and vomiting (6/16, 37.5%). There was a history of tick contact in 14 cases (87.5%) but not in two cases. Supportive treatment was applied to all cases, and droplet and contact isolation were applied. Blood product replacement was performed in five patients (31.2%), and ribavirin was administered in nine patients (56.2%). Mortality rate was 6.3% (1/16).

Conclusion: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever is an endemic disease in our country. Especially in spring and summer months, patients with fever and cytopenia on hemogram should be questioned, and tick contact should be sought.

Key Words: Crimean-Congo hemorrhagic fever; Tick; Ribavirin

GİRİŞ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), keneler tarafından taşınan, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus grubundan tek sarmallı RNA virüsü olan Crimean-Congo haemorrhagic fever virüse bağlı ortaya çıkar. Ateş ve kanamayla seyreden zoonotik, multi-sistemik tutulum gösteren ciddi morbidite ve mortalite ile karakterize bir infeksiyon hastalığıdır^[1].

Ülkemizde hastalığın asıl vektörü *Hyalomma marginatum* olarak kabul edilmektedir. Hastalık insanlara, virüs taşıyan infekte kenelerin tutunması, bu kenelerin ezilmesi ile viremik hayvanların kan veya dokuları ile direkt temas sonucu bulaşabilmektedir. Ayrıca korunma önlemi almadan infekte hastanın kan veya dokularına temas veya laboratuvarında infekte materyal ile doğrudan temas ile de geçebilmektedir^[2-4].

Enkübasyon süresi kene tutunmasından sonra genellikle 1-9 gün arasında değişmektedir. İnfekte kan, vücut sıvısı ve diğer dokularla temas sonrası-

da 5-6 gün; en fazla ise 13 gün olabilmektedir^[5]. Kene tutunma öyküsü, yaklaşık %70-75 hastadan alınabilmektedir. Hastalığın görüldüğü bölgelerde yaşayan tarım ve hayvancılık ile uğraşan kişiler; kasaplar ve mezbaha çalışanları; veteriner hekimler; askerler; korunmasız olarak kamp ve piknik yapanlar; KKKA hastaları ile temas eden sağlık personeli; laboratuvar çalışanları ve hasta yakınları risk grubunu oluşturmaktadır^[6].

Kene tarafından ısırılma, infekte insan veya hayvan dokuları ile temas ve endemik bölgeye seyahat öyküsü, klinik semptom ve bulguların varlığında tanıdan şüphelenilmelidir. Hastalığın tipik olarak dört evresi vardır; enkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve iyileşme dönemi. Bu dönemlerin süreleri ve yakınmalar farklılıklar gösterebilmektedir^[1]. Tam kan sayımında beyaz küre sayısında düşüş, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kanama testlerinde uzama, böbrek fonksiyonlarında bozulma, LDH ve CK düzeylerinde artış gibi non-spesifik laboratuvar bulguları inkübasyon döneminden

itibaren tespit edilebilmekle beraber hemorajik dönemde belirgin olarak görülmekte ve konvalesan dönemden itibaren düzelmeye başlamaktadır^[7].

Hastalığın tedavisinin esasını destek tedavisi seçenekleri oluşturmaktadır. Korunmaya yönelik etkinliği kanıtlanmış bir aşı veya etkene spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Hem tedavi hem de profilaksiste erken dönemde (ilk dört günde) ribavirin başlanırsa etkinliğinin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur^[8]. Hastalıkla mücadelede en önemli basamağı kişisel korunma önlemlerinin alınması oluşturmaktadır.

Bu yazıda, kliniğimizde KKKA tanısı ile takip edilen olguların klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve ülkemizde endemik bir hastalık olarak akılda bulundurulmasının hatırlatılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında KKKA tanısı ile takip ve tedavi edilen olgular demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, kene öyküsünün varlığı, laboratuvar parametreleri, kan ürünleri replasmanı gerekliliği, hastanede yatış süreleri, ribavirin tedavisi ve bir aylık sağ kalımları açısından retrospektif olarak hasta dosyalarındaki verilerden incelendi.

Hastanemize Kırım Kongo Kanamalı Ateş tanı kodu (A98.0) ile girişi yapılan 33 olgu, Bilgi Sistemleri Müdürlüğü aracılığıyla retrospektif olarak tarandı. Bu olgular içinde İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda takip ve tedavi edilerek, kesin tanısı konulan 16 olgu çalışmaya dahil edildi. Kesin tanı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde çalışılan Polymerase Chain Reaction (PCR) testleri ile KKKA virüsü RNA'sına bakılarak konuldu^[9].

Rutin laboratuvar parametrelerinden lökosit, hemoglobin, trombosit, kreatin kinaz (CK) ve C-reaktif protein (CRP) değerlendirmeye alınmıştır. Hastanemizde C-reaktif protein için referans aralığı 0-0.5 mg/dL'dir. On sekiz yaşında küçük olgular, serolojik incelemesi negatif olarak bulunanlar ve takibi başka merkezde devam eden olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Dosyaları incelemek için Anabilim Dalından izin alınmıştır. Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

BULGULAR

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanısı ile 16 olgu [on kadın, altı erkek, ortalama yaş 50.37 ± 18.01 (min: 18-max: 79)] çalışmaya dahil edildi. Olguların başvurduğu illerin dağılımına bakıldığında beş olgu (%31.2) İzmir'den, dört olgu (%25) Manisa'dan, üç olgu (%18.7) Aydın'dan, birer olgu (%6.2) Muğla, Balıkesir, Çorum ve Ordu'dan başvurdu. Beş olgu (%31.2) kırsal kesimde yaşamaktaydı. Olguların başvuru yakınmaları ateş yüksekliği (16/16, %100), halsizlik (16/16, %100), kanama (9/16, %56.2), petesial tarzda döküntü (7/16, %43.7) ve bulantı-kusma (6/16, %37.5) şeklindeydi. Kanama, beş olguda epistaksis, iki olguda ağız içi mukozada ve bir olguda intrakranial kanama olarak görüldü. Başlangıçta olguların Glasgow Koma Skalası bir olguda 8, diğerlerinde 15 idi.

14 olguda (%87.5) kene temas öyküsü bulunurken 2 olguda yoktu. Olguların hepsi, keneyi sağlık kuruluşuna başvurmadan kendileri çıkardıklarını ifade ettiler. Kene altı olguda (%42.8) alt ekstremitede saptandı. Hastalığın ortalama enküasyon süresi 4.6 ± 1.8 gün (min: 2-max: 40) olarak bulundu. Ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit, CK ve CRP değerleri sırasıyla $3384 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ (930-12.000), 10.9 g/dL (6-14), $48.118 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ (1900-150.000), 1218 IU (24-10.285) ve 5.5 mg/dL (0.22-23) idi. Trombositopenisi olan 15 olgudan 14'ünde trombosit değerleri ortalama 4.28 günde (min: 2, max: 7) düzeldi. Tüm olguların serolojik incelemesi pozitif olarak sonuçlandı.

Olguların hepsine destek tedavi uygulandı, damlacık ve temas izolasyonu uygulanarak izlendi. Kan ürünleri replasmanı beş olguya (%31.2) uygulandı. Trombosit solüsyonu beş olguya, iki olguya taze donmuş plazma, bir olguya eritrosit süspansiyonu verildi. Ortalama yatış süresi 8.7 gündü (min: 2, max: 24). Ribavirin dokuz olguya (%56.2) verilmiştir. İzlemede bir olguda eksitus gerçekleşti. Mortalite oranı %6.3'tü (1/16). Eksitus gelişen olguda trombositopeni düzelmemiş olup takibinde hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Ribavirin tedavisi verildi, takibinin ikinci günü eksitus ile sonuçlandı.

TARTIŞMA

Modern tıp literatüründe ilk kez 1944-45 yıllarında Sovyetler Birliği'nde bir salgın sonrasında tanımlanan KKKA, ülkemizde ise ilk vaka

2002 yılında Kelkit Vadisi'nde yer alan Tokat ilinde saptanmıştır^[10,11]. Olguların çoğunluğu 2008-2011 zaman diliminde yoğunlaşmakla birlikte 2002-2017 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından doğrulanması yapılmış 10562 vaka tanımlanmıştır^[5,12].

Hastalık ülkemizde bulaştırıcısı kene türünün yaşam alanlarıyla uyumlu bir şekilde görülmektedir. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi vakaları çoğunlukla İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşmaktadır^[1]. Ülkemizdeki vakaların yoğunlaştığı bölgeler göz önüne alındığında bizim çalışmamızda sadece iki olgu (Çorum ve Ordu) dağılıma uymaktadır, diğer olgular vakaların daha nadir görüldüğü bölgelerde saptanmıştır. Bu dağılım, olgu sayısı az olmakla birlikte vakaların belli bölgeler ile sınırlanmadığını ülkemizde her coğrafik bölgede KKKA'nın ortaya çıkabileceğini desteklemektedir.

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^[13]. Kene kesinlikle elle çıkarılmamalıdır. Kenenin elle çıkarılması; parçalanma veya ezilmesine neden olmakta ve enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca kenenin çıkarılma işlemi, imkan dahilinde sağlık kuruluşlarında tecrübeli personel tarafından yapılmalıdır. Çalışmamızda kene öyküsü olan 14 olgu da keneyi sağlık kuruluşuna başvurmadan keneyi kendi eliyle çıkarmıştır.

Günümüzde hastalığın 7-9. günlerinde enzim immün assay (EIA) veya indirekt immunofloresan antikor (IFA) yöntemi ile KKKA virüsüne özgül IgM ve IgG antikorları, saptanabilmektedir. Spesifik IgM düzeyleri, akut enfeksiyonlarda, ortalama yedi günde yükselmekte olup 4 aydan sonra saptanabilir düzeylerin altına inmektedir. IgG, daha sonra yükselmeye başlamakta ve beş yıla kadar saptanabilmektedir^[14]. Olgularımızın hepsi PCR ile serolojik olarak doğrulanmıştır. Böylece ayrıca tanıdaki diğer viral hemorajik ateş ile seyreden hastalıklar dışlanmıştır.

KKKA'da tedavi yaklaşımı kanama diyatezinin kontrolü, destek tedavi (sıvı ve kan ürünleri rep-

lasmanı), antiviral tedavi ve diğer steroid, intravenöz immünglobulin gibi tedavilerden oluşmaktadır. Ribavirin, geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip guanozin analogudur. İndirekt etkisi, inosine monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu ve immüno-modülatör etki olup direkt etkisi polimeraz inhibisyonu, letal mutasyon ve mRNA engellenmesidir. İlk etkinlik 1989'da in-vitro olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda da ribavirinin in-vitro etkinliğinin gösterildiği çok sayıda çalışma mevcuttur^[15]. Çalışmamızda olguların %56.2'sine başvuru gününde oral ribavirin tedavisi başlanmıştır.

Dünya'da yapılan çalışmalarda bildirilen mortalite oranı %3-30 arasında değişmektedir^[16,17]. Ülkemizde de Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 2002-2016 yılları arasındaki KKKA olgularında mortalite oranı %4.8'dir^[13]. Çalışmamızda mortalite oranı ülkemize benzer, Dünya ortalamasının da alt sınırında olmak üzere %6.25'tir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olması, uygulanan tedaviler açısından randomize kontrollü bir çalışma olmamasıdır.

Sonuç olarak KKKA, ülkemizde endemik olarak görülen bir hastalıktır. Özellikle bahar ve yaz aylarında ateş yüksekliği ve hemogramda sitopeni saptanan hastalarda mutlaka kene ile temas sorulanmalıdır ve muayenede aranmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Etik kurul onayı alınmamıştır. Dosyaları incelemek için hastaların takip ve tedavi edildiği Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından izin alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MT, HP

Analiz/Yorum: DA, HAE, MT, HP

Veri sağlama: MT, HP, ORS

Yazım: DA, HAE, EEK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MT, HP, ORS

Onaylama: MT, HP, ORS

KAYNAKLAR

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
2. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins'. In: Dongyu Liu (ed). Florida: CRC Press, 2014:37-52.
3. Engin A. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Etken ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri. J Inf Dis-Special Topics* 2014;7(2):9-13.
4. Tülek N. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Tanı ve tedavi. *Türk Klin J Inf Dis-Special 26 Topics* 2014;7(2):19-28.
5. World Health Organisation (WHO). *Epidemiology of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: Turkey, Russian Federation, Bulgaria, Greece, Albania, Kosovo*. WHO. Accessed date: 11 August 2008. Available from: www.who.org.
6. Çiftçi E. Ülkemizde yeni ortaya çıkan bir infeksiyon hastalığı: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:86-9.
7. Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz 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;39:284-7.
8. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: Clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52:207-15.
9. Kazancıoğlu S, Akıncı E, Bodur H. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2017;6:12.
10. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145.
11. Gözalan A, Esen B, Fitzner J, Tapar FS, Ozkan AP, Georges-Courbot MC, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007;39(4):332-6.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, KKKA İstatistik Verileri 2017.
13. Ergönül Ö. Viral kanamalı ateşler. In: Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1251-65.
14. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11:801-6.
15. Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res* 2011;90(2):85-92.
16. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, Kara İA, Pshenichnaya N, Abuova G, et al. Systematic review and meta-analysis of post exposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2018;24(9):1642-8.
17. Gale P, Estrada-Pena A, Martinez M, Ulrich RG, Wilson A, Capelli G, et al. The feasibility of developing a risk assessment for the impact of climate change on the emergence of Crimean-Congo haemorrhagic fever in livestock in Europe: a review. *J App Microbiol* 2010;108(6):1859-70.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Deniz AKYOL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir-Türkiye

E-posta: yavuzleyla@hotmail.com