

Türkiye'nin Doğusunda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Epidemiyolojik ve Klinik Değerlendirme

Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Eastern Turkey: Epidemiological and Clinical Evaluation

✉ Ayşe Sağmak Tartar, ✉ Şafak Özer Balın, ✉ Ayhan Akbulut, ✉ Kutbeddin Demirdağ

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Elazığ, Türkiye

Cite this article as: Tartar A.S, Balın Ş.Ö, Akbulut A, Demirdağ K. Türkiye'nin Doğusunda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Epidemiyolojik ve Klinik Değerlendirme. Türkiye Parazitoloj Derg 2019;43(1):26-9.

ÖZ

Amaç: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), dünyada yaygın olarak görülen viral kanamalı ateşlerin başında gelir. Bu çalışmada bir üniversite hastanesinde izlenen KKKA olguları irdelenmiştir.

Yöntemler: Ocak 2011- Ağustos 2018 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen, KKKA tanısı ELISA ile virüs spesifik IgM'nin saptanması ve/veya RT-PCR ile viral RNA'nın gösterilmesi ile doğrulanan 61 erişkin hastanın; epidemiyolojik özellikleri, klinik bulguları, tedavi ve prognozları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Altmış bir olgunun 41'i (%67,2) erkek, 20'si (%32,8) kadındı. Yaş ortalaması 45,31±2,12 olarak saptandı. Hastaların 60'ı (%98,4) kırsal bölgede yaşamaktaydı. Kırk dört (%72,1) hastada ise kene temas öyküsü vardı. Aylara göre olgu dağılımında en çok olgu sırasıyla; haziran, temmuz ve mayıs aylarında görüldü. Hastaların başvuru şikayetleri arasında en fazla yüksek ateş, halsizlik ve iştahsızlık saptandı. Tüm hastalara başvuru gününde ribavirin tedavisi başlandı. Geç dönemde başvuran 1 hasta ex oldu. Diğer 60 hasta şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: Özellikle hastalığın artış gösterdiği yaz aylarında şüpheli klinik bulgularla gelen hastalarda kene temas öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve muayenede kene aranmalıdır. Hastaların önemli bir kısmında ise bilinen kene teması bulunmamaktadır. Bu açıdan endemik bölgelerde hastalığın semptom ve bulguları açısından hem halka hem de acil servis ve birinci basamakta görev yapan hekimlere eğitim toplantıları düzenlenmeli ve farkındalık artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, epidemiyoloji, kene kaynaklı hastalık

ABSTRACT

Objective: The present study aimed to evaluate Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) in patients hospitalized in our hospital.

Methods: A total of 61 adult patients who were diagnosed as having CCHF between January 2011 and August 2018, in whom the diagnosis was confirmed by detecting virus-specific IgM by ELISA and/or by showing viral RNA by RT-PCR and who were managed at our clinic were evaluated retrospectively for their epidemiological and clinical findings, treatment and prognosis.

Results: Of the 61 cases, 41 (67.2%) were male and 20 (32.8%) female. The mean age of the patients was 45.31±2.12 years. Sixty (98.4%) patients were living in rural area. Forty four patients (72.1 %) had a tick-bite history. According to months, most of the cases were seen in June, July and May, respectively. Fever, weakness and loss of appetite were the most common complaints of the patients. Treatment of ribavirin was started on the day of admission in all patients. One patient who was admitted in the late period died. The other 60 patients were discharged after being healed.

Conclusions: Especially during summers when the disease is seen frequently, the history of tick contact should be questioned and tick should be searched in the examination in the patients with suspected clinical findings. A significant number of the patients do not have a known tick contact. Therefore, training meetings should be organized about the symptoms and findings of the disease in the endemic areas and awareness should be raised among the community and the doctors working in emergency services and primary care.

Keywords: Crimean-Congo Haemorrhagic Fever, epidemiology, tick borne disease



Geliş Tarihi/Received: 03.10.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2019

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Sağmak Tartar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel/Phone: +90 543 408 84 68 **E-Posta/E-mail:** dr.ayse01@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9052-7986

GİRİŞ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsü, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus cinsinden bir RNA virüsüdür. Afrika, Asya, Güney Doğu Avrupa ve Orta Doğu başta olmak üzere 30'dan fazla ülkede hastalık etkenidir. Hastalık, Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görülmüştür ve ölüm oranı kabaca %5'tir (1,2).

Virüs insanlara enfekte kenelerin yapışması ile veya viremik hayvanlara ait kan, doku ve vücut sıvıları ile temasla bulaşabilir. Nozokomiyal ve cinsel yolla bulaşma da mümkündür (3,4). Enfeksiyonun oluşması için 1-10 virüsün alınması yeterlidir (5).

KKKA hastalığının ortaya çıkmasını iklimsel ve çevresel değişiklikler, kenelerin popülasyon yoğunluğunun artması, çiftlik hayvanlarının hareketi ve göçmen kuşlar aracılığıyla virüsle enfekte olmuş kenelerin taşınması etkiler (6). İlimizde ilk laboratuvar sonuçlarıyla doğrulanmış KKKA olgusu 2011 yılında saptanmıştır. Bu çalışmada KKKA tanısıyla takip ettiğimiz hastaların klinik, epidemiyolojik bulguları, tedavi ve sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütüldü ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (5.3.2016 / toplantı no:5, Karar no:15). Çalışmaya Ocak 2011- Ağustos 2018 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatarak tedavi gören KKKA tanısı ters transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral-RNA ya da ELISA ile IgM antikorları gösterilerek doğrulanmış 61 hasta dahil edildi. Epidemiyolojik özellikleri, klinik bulguları, tedavi ve prognozları incelendi. Çalışma için hastaların demografik bilgileri, klinik bulguların yer alacağı bir form oluşturuldu. Hastalara ait bilgilere hastane otomasyon sistemi, dosya ve epikrizler incelenerek ulaşıldı.

İstatistiksel analiz

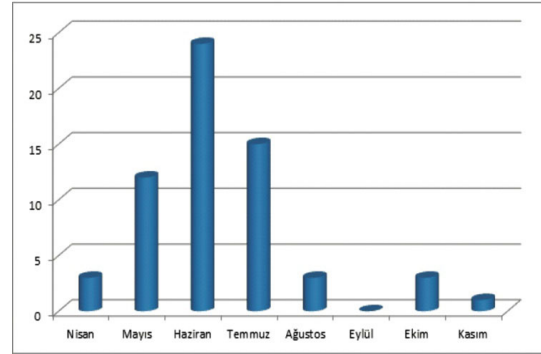
İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 versiyon paket programı (SPSS inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama + standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca + 25th-75th kullanıldı. Sınıflandırılmış veriler sıklık ve yüzde olarak verildi.

BULGULAR

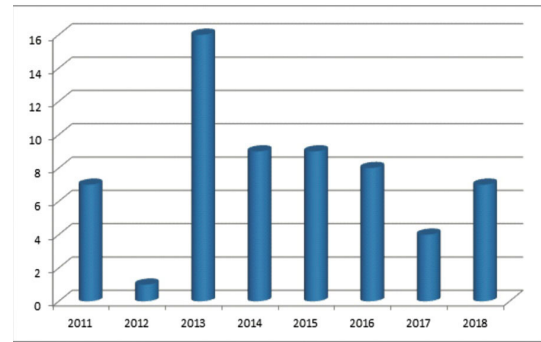
Ocak 2011- Ağustos 2018 yılları arasında KKKA tanısı doğrulanmış 61 hasta takip edildi. Hastaların 54 (%88,5)'ünde PCR ile, 7 (%11,5)'inde ise ELISA IgM pozitifliği ile tanı doğrulandı. Hastaların 20 (%32,8)'si kadın, 41 (%67,2)'i erkekti. Yaş ortalaması 45,31±2,12 olarak bulundu. Hastaların 60 (%98,4)'ü kırsal bölgede yaşamaktaydı. 44 (%72,1) hastada ise kene temas öyküsü vardı. Olguların yıllara ve aylara göre dağılımı Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur. Hastaların başvurduğu illere göre dağılımına bakıldığında hastaların 22 (36,1)'si Bingöl'den, 18 (%29,5)'i Tunceli'den, 17 (%26,2)'si Elazığ'dan, 5 (%8,2)'i ise Muş'tan başvurdu. Hastaların şikayetlerinin başlaması ile hastaneye başvuruları arasında geçen süre değerlendirildiğinde; ortanca (25th- 75th) değeri 4 (3-5,5) gün arasında saptandı.

Hastaların başvuru şikayetlerinde en fazla yüksek ateş, halsizlik ve iştahsızlık saptandı. Hastalara ait çeşitli klinik belirti ve bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Tüm hastalara başvuru gününde ribavirin tedavisi başlandı. Hastaların takibinde 13 (%21,3) hastaya trombosit süspansiyonu, 8 (%13,1) hastaya taze donmuş plazma, 4 (%6,6) hastaya eritrosit süspansiyon replasmanı yapıldı. Geç dönemde başvuran 1 hasta ex oldu. Diğer 60 hasta şifa ile taburcu edildi.



Şekil 1. Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının aylara göre dağılımı



Şekil 2. Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının yıllara göre dağılımı

Tablo 1. Hastaların klinik belirti ve bulguları

Belirti ve bulgular	n (%)
Halsizlik	52 (85,2)
İştahsızlık	41 (67,2)
Bulantı- kusma	27 (44,3)
Baş ağrısı	23 (37,7)
Yüksek ateş	52 (85,2)
İshal	31 (50,8)
Şuur bulanıklığı	2 (3,3)
Solunum sıkıntısı	2 (3,3)
Hepatomegali	3 (4,9)
Splenomegali	2 (3,3)
Peteşi/ ekimoz	14 (23)
Hematuri	22 (36,1)
Proteinuri	20 (32,8)

TARTIŞMA

Türkiye'de bugüne kadar saptanan ilk viral kanamalı ateş KKKA olup, ülkemizde ilk semptomatik olgu 2002 yılında Tokat ili Kelkit vadisinden bildirilmiştir. Ardından Artvin, Amasya, Bayburt, Erzincan, Erzurum, Çorum, Çankırı, Kastamonu, Sivas, Yozgat illerinden bildirimler yapılmıştır (7). Son yıllarda hastalığın görüldüğü alan genişlemiş olup, ülkemizin her bölgesinden olgu bildirimleri mevcuttur (8,9). Hastalığın sporadik olarak görüldüğü Batı Anadolu'dan az sayıda olgu yayımlanmıştır (10,11). Şanlıurfa ve Adıyaman'dan da bildirimler olmuştur (12,13). Bölgemizde ise ilk doğrulanmış olgu 2011 yılında saptanmıştır ve bu süreçte hasta sayımız 61'e ulaşmıştır. Bu olgulardan küresel ısınma ve bölgemizin endemik bölgelere yakınlığı nedeniyle etkenin çeşitli etmenlerle taşınması sorumlu tutulabilir.

Kene tutunmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar, hayvancılıkla uğraşanlar, kırsal bölgede yaşayanlar diğer riskli gruplardır. KKKA hastaların yaklaşık %60'ında kene ısırma öyküsü vardır (14). Bizim çalışmamızda ise oran %72,1'dir. Günaydın ve ark. nın (15) 102 hasta ile yaptıkları seride hastaların hepsi kırsal kesimde yaşamaktaydı ve hastaların %67,6'sında kene teması öyküsü vardı. Kadanalı ve ark. nın (16) çalışmasında ise hastaların %50,8'inde kene ısırığı öyküsü mevcuttu ve %93,6'sı kırsal kesimde yaşamaktaydı. Bizim hastalarımızdan ise biri hariç hepsinde kırsal alanda yaşama öyküsü mevcuttu. Endemik bölgelerde yaşayan insanların kişisel tedbirler alması önemlidir. Kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, vücuda kene tutunup tutunmadığını kontrol etmek, özellikle riskli aylarda açık renk ve uzun giysiler giymek gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler. Ayrıca vücudun açıkta kalan yerlerine kimyasal böcek savarlar uygulanarak kene teması önenebilir (17).

Semptomların başlamasından hastaneye başvurmaya dek geçen ortalama süre Türkiye'de 5,5 gün ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde 3,5 gün olarak bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise hastaneye başvuru süresi ortanca değeri 4 gündür.

KKKA hastaları hafiften şiddetliye değişen bir dizi nonspesifik klinik belirti ve bulgularla başvurabilir. Halsizlik (%92,3), ani başlayan ateş (%89,4), yaygın kas ağrısı (%69,7), şiddetli baş ağrısı (%68,1), bulantı-kusma (%64,7), makülopapüler döküntü, peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis gibi hemorajik semptomlar (%23) görülmektedir (18). Hastaların yaklaşık %30'unda hepatomegali ve splenomegali gelişir (19). Bizim hastalarımız da benzer şikayetlerle başvurdu. Ancak hastalarımızda hepatomegali ve splenomegali oranı beklenenden düşük saptandı (Tablo 1).

Hastalığın spesifik bir tedavisi olmayıp, temel yaklaşım destek tedavisidir. Ciddi mikrovasküler bozukluk nedeniyle agresif sıvı replasmanı gereklidir. Diğer yandan, hızlı sıvı tedavisi özellikle yaşlı hastalarda akciğer ödemine neden olabilir. KKKA hastalarında kan ürünleri ampirik olarak verilmemelidir; ancak klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda verilebilir. Gerekğinde hastalara trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve tam kan verilmeli; solunum, dolaşım, diyaliz ve parenteral beslenme desteği sağlanmalı; sıvı-elektrolit dengesi takip edilmelidir. Bizim hastalarımızın takibinde, 13 (%21,3) hastaya trombosit süspansiyonu, 8 (%13,1) hastaya taze donmuş plazma, 4 (%6,6) hastaya eritrosit süspansiyon replasmanı yapıldı. Geç dönemde başvuran bir hastamızın

ventilasyon ihtiyacı oldu ve mortal seyretti. Tedavide ribavirin kullanımı tartışmalı olsa da hastalığın erken döneminde kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir (20,21). Biz tüm hastalarımıza ribavirin tedavisi başladık. Farelerle yapılan çalışmalarda ribavirinin karaciğerde KKKA virüsünün çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (22). Ribavirin, bazı KKKA virüsü suşlarında daha etkili bulunmuştur (23). Vireminin olduğu ilk yedi gün, tedavinin etkinliği için çok önemlidir. Kanamalar başladıktan sonra viremi sonlanır ve sitokin fırtınasıyla birlikte immünolojik yanıt devreye girer. Bu nedenle kanama başladıktan sonra ribavirinin yararı tartışmalıdır. Üst gastrointestinal sistemde kanama olması da oral ribavirinin emilimini olumsuz yönde etkiler. Erken dönemden sonra steroid kullanımının da yararlı olabileceği bildirilmiştir (21). Bizim steroid kullandığımız hasta olmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak değişen sıklıkta da olsa KKKA ülkemizin hemen her bölgesinden bildirilmektedir. Özellikle hastalığın artış gösterdiği yaz aylarında şüpheli klinik bulgularla gelen hastalarda kene teması öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve muayenede kene aranmalıdır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların önemli bir kısmında bilinen kene teması bulunmamaktadır. Bu açıdan endemik bölgelerde hastalıktan korunma ve hastalığın semptom ve bulguları açısından hem halka hem de acil serviste ve birinci basamakta görev yapan hekimlere eğitim toplantıları düzenlenmeli ve farkındalık artırılmalıdır.

* Etik

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih 05.03.2016, Karar No: 15) alınmıştır.

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma olduğundan alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

* Yazarlık Katkıları

Fikir: A.S.T., Tasarım: A.S.T., Denetleme: A.A., Veri Toplanması ve/veya İşlemesi: A.S.T., Ş.Ö.B., Analiz ve/veya Yorum: A.A., K.D., Literatür Taraması: A.S.T., Yazıyı Yazan: A.S.T., Ş.Ö.B,

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ergonul O, Celikbaş 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;39:284-7.
2. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54:385-9.
3. Peters CJ, Zaki SR. Overview of viral hemorrhagic fevers. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2006:726-33.
4. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean- Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:137-8.
5. Özkurt Z. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007;7:85-90.

6. Leblebicioğlu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010;36:43-6.
7. Leblebicioğlu H, Özaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Research J* 2016;126:21-34.
8. Yağci-Çağlayık D, Korukluoğlu G, Uyar Y. Seroprevalence and Risk Factors of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Selected Seven Provinces in Turkey. *J Med Virol* 2014;86:306-14.
9. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yılmaz 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.
10. Ertugrul B, Uyar Y, Yavas K, Turan C, Oncu S, Saylak O, et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in western Anatolia, Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:431-6.
11. Suntur BM, Hepgüler KS. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Kütahya'dan iki olgu sunumu. *İnfeksi Derg* 2007;21:45-7.
12. Daldal A, Tekin-Koruk S, Çalışır C. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Şanlıurfa'da ilk olgu. *Klimik Derg* 2012;25:44-6.
13. Sayiner HS, Şahin MS, Bıyık M, Selçuk MY, Aksöz S, Öznas O. Crimean-Congo haemorrhagic fever cases without travel history to endemic areas in Adiyaman. *Klimik Derg* 2017;30:142-5.
14. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
15. Günaydın NS, Aydın K, Yılmaz G, Çaylan R, Köksal İ. Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in the eastern Black Sea Region of Turkey: demographic, geographic, climatic, and clinical characteristics *Turk J Med Sci* 2010;40:829-34.
16. Kadanalı A, Erol S, Özkurt Z, Özden K. Epidemiological risk factors for Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. *Turk J Med Sci* 2009;39:829-32.
17. Whitehouse CA. Risk groups and control measures for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer, 2007:273-80.
18. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, ve ark. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009;13:380-6.
19. Duru F, Fişgın T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Hematol* 2009;26:161-6.
20. Bakır Ozbey S, Kader Ç, Erbay A, Ergönül Ö. Early use of ribavirin is beneficial in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014;14:300-2.
21. Dokuzoguz B, Kocagül Celikbas A, Gök SE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis* 2013;57:1270-4.
22. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993;22:309-25.
23. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:581-5.