

Ülkemizde Yeni Ortaya Çıkan Bir Enfeksiyon Hastalığı: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

An Emerging Infectious Disease in Turkey: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesinden Nairovirüslerin neden olduğu, insanlarda yüksek mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. KKKA virüsü, insanlara kene ısırması ile veya enfekte hayvan ya da insanların kan, vücut sıvıları veya diğer enfekte dokularının direkt teması yoluyla bulaşmaktadır. Hastalığın klinik bulguları; ateş, kanama ve kas ağrısı ile karakterizedir. Laboratuvar olarak; karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi ve kanama testlerinin uzaması dikkat çekmektedir. Hastalığın erken tanısı ve destekleyici tedavisi çok önemlidir. Tedavi de ribavirin kullanımının yararlı bulunduğu çalışmalar olmakla birlikte, bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Hastalığın ortaya çıktığı 2002 yılından 2008 yılı sonuna kadar 3135 vaka görülmüş, bunlardan 155'i kaybedilmiştir. Ülkemizde hastalığı kontrol çabaları sürmektedir. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 86-9)

Anahtar kelimeler: Kırım Kongo kanamalı ateşi, kene, ribavirin

Summary

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) caused by Nairoviruses, member of Bunyaviridae family, has a high risk of mortality in humans. CCHF virus spreads through tick bite, or direct exposure to infected animal or human blood, body fluids or other infected tissues. Clinical features of the illness are fever, bleeding and myalgia. Laboratory findings include elevated levels of liver transaminases, lactate dehydrogenase, creatinine phosphokinase and prolongation of bleeding tests. Early diagnosis and supportive treatment is important. There are some study reports showing useful effects of ribavirin; however there is no consensus on that matter. CCHF has been seen in Turkey since 2002. 3135 cases and 155 deaths have been reported until the end of 2008. Efforts are now under way to control the CCHF outbreak in Turkey.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 86-9)

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, ticks, ribavirin

Giriş

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesinden Nairovirüslerin neden olduğu, keneler yoluyla bulaşan, insanlarda ciddi seyir gösterip yüksek mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır (1-5). Hastalık 2002 yılından itibaren ülkemizde de görülmeye başlamış, ölümlere neden olmuştur.

Epidemiyoloji

Hastalık ilk olarak 1944 yılında Kırım'da görev yapan 200 Sovyet askerinde görülmüş ve "Kırım kanamalı ateşi" olarak adlandırılmıştır.

Ardından 1956 yılında Belçika Kongosu'nda görülen hastalığın, Kırım kanamalı ateşi ile aynı hastalık olduğu 1969 yılında anlaşılmış ve o günden itibaren de hastalık "Kırım Kongo kanamalı ateşi" adıyla anılmaya başlanmıştır (1-5).

Hastalık tanımlandıktan sonra vakalar çoğunlukla Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'dan bildirilmekteydi (1,2).

Çin'in kuzeybatısında 1965 yılında mortalitesi %80 olan bir salgın tanımlanmış, sonraki 30 yılda Çin'de 260 KKKA vakası bildirilmiş ve %21 mortalite ile sonuçlanmıştır. Pakistan'da büyük KKKA salgınları olmuş, 1976-2000 yılları arasında görülen 101 KKKA vakasından %40'ı kaybedilmiştir. Suudi Arabistan'da 1989-1990 yılları

Geliş Tarihi: 20.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Ergin Çiftçi
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
06100 Dikimevi,
Ankara, Türkiye
Faks: +90 312 319 1440
E-mail:
erginciftci@doctor.com

arasında mezbaha işçileri arasında 40 vaka tanımlanmış ve bunların %30'u ölmüştür. KKKA, Yunanistan ve Romanya dışında Balkan Yarımadası'nda endemiktir. Bulgaristan'da 1997-2003 yılları arasında 124 KKKA vakası bildirilmiş ve bunların 24'ü kaybedilmiştir (1-5).

Hastalık ülkemizde ilk olarak Tokat, Amasya ve Sivas illerinde 2002 yılının Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında görülmeye başlamıştır. Bu dönemde Tokat ilinden yapılan 50 vaka bildiriminden 6'sı ölümle sonuçlanmıştır (6,7).

Yine Tokat ilinde 2003 yılı bahar aylarında aynı klinik tablo ile seyreden vakaların bildirilmesi üzerine hastalardan ve bölgedeki hayvanlardan alınan serumlar; 2002 de toplananlarla birlikte Fransa'da bu konu ile özelleşmiş laboratuvara gönderilmiş ve hastalığın KKKA olduğu sonucuna ulaşılmıştır (7). Ülkemizde geçen zaman içinde hastalık kontrol altına alınamamış, vaka ve ölüm sayısı giderek artmıştır (Tablo 1). Tanı konulamayan hastalar olduğu da dikkate alınır, endemik bir bölgede olduğumuz anlaşılmaktadır.

KKKA Virüsü

KKKA, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsinde yer alan 100 nm büyüklüğünde kılıflı bir RNA virüsüdür. Bunyaviridae ailesi içinde Nairovirüslerin dışında Hantavirüs, Orthobunyovirüs, Phlebovirüs ve Tospovirüs türleri bulunmaktadır (1-5,8).

KKKA virüsü nispeten dayanıksızdır, konakçı dışında yaşayamaz, ultraviyole ile hızla ölür. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilir. Virüs 56°C'de 30 dakikada inaktive olur. Antiseptiklerden %1 hipoklorit ve %2 glutraldehite, antivirallerden ribavirine duyarlıdır (1-5).

Virüs, doğada kene-vertebrali-kene döngüsü içinde dolaşır. Hayvanları enfekte etse de hastalık oluşturmamaktadır. *Hyalomma* genusundan kenelerle özellikle de *H. marginatum marginatum* tarafından taşınmaktadır. Bu nedenle keneler hakkında kısa bir bilgi vermek yararlı olacaktır (1-5,8).

Keneler: Keneler zorunlu kan emici eklembacaklılar olup, dünyanın her bölgesinde gözlenmektedir. Vücutları tek bir parçadan oluşmaktadır. Vücutlarının ön taraflarında ağız organelleri bulunmaktadır. Ağız organellerinin

Tablo 1. Kırım-Kongo kanamalı ateşi vaka ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı (Türkiye, 2002-2008)

Yıllar	Vaka Sayısı	Ölüm
2002-2003	150	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
2007	717	33
2008	1315	63
Toplam	3135	155

arkasında dişilerde vücudun önünde ve üst kısmında scutum adı verilen okul önlüğü yakası şeklinde kitinli bir organ vardır. Erkeklerde bu oluşum dorsalde tüm vücudu kaplar; buna conscutum denir. Bu nedenle erkekler kan emdiğinde vücutlarında değişiklik olmaz. Buna karşılık dişiler kan emip doyunca normal büyüklüğünün 10 katına kadar genişleyebilmektedir (1-5,8).

Dişi kenelerde ovaryum ile barsak irtibat halindedir. Bazı keneler kan emerken parazitleri sindirim sisteminden ovaryumlarına geçirirler. Bu parazitler ovaryumdan yumurtaya geçerek, yumurtadan çıkan larvaları enfekte ederler. Bu larvalar kan emerken parazitleri de hayvanlara taşırlar (transovarial geçiş) (1-5,8).

Kenelerin larvalarından nimf ve erişkin formlarına da virüslerin geçtiği bildirilmiştir (transstadial geçiş) (1-5,8).

Günümüzde KKKA hastalığının başlıca vektörlerinin *H. marginatum marginatum*, *H. marginatum rufipes* ve *H. anatolicum anatolicum* olduğu kabul edilmektedir (1-5,8).

H. marginatum; Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Anadolu, Kafkaslar ve Eski Sovyet Cumhuriyetlerini içine alan geniş bir yayılış alanına sahiptir. Bu keneler Şubat ile Aralık ayları arasında hayvanlar üzerinde görülebilse de, erişkinler Mart-Ağustos, larva ve nimfler ise Haziran-Kasım dönemlerinde aktif olarak kan emmektedirler (1-5,8,9).

Bulaşma yolları

Virüs birçok evcil ve yabani hayvana kenelerin ısırması ile bulaşmakta ancak hastalık belirtisiz seyretmektedir. Bu nedenle yabani kemirici hayvanlar, sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları, tilki, kurt, çakal gibi yabani hayvanlar ve keneler hastalığın doğadaki rezervuarlarıdır. İnsanlara virüsün bulaşması viremik hayvanların kan veya diğer enfekte dokularına direkt temas veya kene tarafından ısırılma ile olur. İnsandan insana bulaşma mümkündür ve ciddi hastane salgınları bildirilmiştir. Hastane personeline bulaşma, enfekte kanlar, solunum, sindirim yolu çıkartılması ile olabilmektedir (1-5).

Patogenez

Hastalığın patogenezini tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte endotel enfeksiyonunun en önemli basamak olduğu düşünülmektedir. Doğrudan endotel hücrelerinde çoğalma veya mononükleer hücrelerden salınan sitokin, kemokin ve diğer mediatörlerin etkisiyle endotel aktivasyonu ve bariyer fonksiyonunda bozulma gerçekleşir (1-5,10).

Histopatolojik incelemelerde; karaciğerde hemorajik nekroz, hepatoselüler nekroz, Kupfer hücre hiperplazisi, mononükleer hücre infiltrasyonu, dalakta lenfosit tüketimi, akciğerde kanama ve ödem ile birçok organda kanama ve hücresel nekroz tespit edilmiştir (1-5).

Klinik özellikler

KKKA enfeksiyonunun tipik seyri dört dönemden oluşur. Bu dönemler; kuluçka, kanama öncesi, kanama ve iyileşme dönemleridir (1-5).

Etkenin bulaşması ile hastalık gelişmesi arasında geçen süre kuluçka dönemi olarak adlandırılır. Bu süre; kene ile ısırılma sonucu bulaşlarda 1-3 gün, en fazla 9 gün; enfekte kan, ifrazat veya diğer dokulara doğrudan temas sonucu olan bulaşlarda 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (1-5).

Kanama öncesi dönem, 1-7 gün sürmektedir. Sıklıkla gribal enfeksiyonu taklit eden klinik bulgular vardır. Üşüme ve titremeye yükselen ateş, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, iştahsızlık en sık görülen bulgulardır. Bazen bu dönemde ishal, bulantı, kusma, karın ve boğaz ağrısı ve konjunktivit de görülebilir (1-5).

Kanama dönemi, hastalığın 3-5. günlerinde başlar. Kanama bulguları peteşilerden büyük hematomlara kadar değişebilir. En sık kanamalar; burun, gastrointestinal sistem, idrar yolları, vajina ve solunum yollarından olmaktadır. İç organlara ait kanama bulguları saptanabilir (1-5).

İyileşme dönemi hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Ateş, 9-20. günler arasında düşer. Tam iyileşme 4 hafta veya daha uzun sürebilir (1-5).

Tanı

Hastalığın tanısında en önemli nokta bu hastalığın akla gelmesidir. Ateş, kas ağrısı, kanama gibi klinik belirtiler ile başvuran hastalarda, kene ısırması, endemik bölgeden gelme ve hayvancılıkla uğraşma öyküsü varsa hastalıktan şüphelenilmelidir. Basit laboratuvar testlerinde; trombositopeni, lökopeni, AST, ALT, CPK, LDH yükseklikleri, fibrinojen düşüklüğü ve fibrin yıkım ürünlerinde artış saptanabilir (1-5).

Serolojik tanı, hastalığın başlangıcından 7 gün sonra ELISA ve IFA yöntemleriyle IgM ve IgG antikorlarının saptanmasıyla konulabilir. Yeni bir enfeksiyon, tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ya da çift örnekte serumda dört kat titre artışı ile tanımlanır (1-5,11,12).

Virüs izolasyonu, hastalığın ilk beş gününde yapılabilir. Virüs izolasyonu için, hücre kültürleri kullanılmaktadır. Ancak hücre kültürlerinin duyarlılığı azdır (1-5).

Son zamanlarda hastalığın hızlı tanısında PCR gibi moleküler yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu yöntem hızlı ve duyarlı bir yöntemdir (13).

Tedavi

Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Gerektiğinde trombosit, taze donmuş plazma, eritrosit destekleri yapılmalı, sıvı-elektrolit dengesi dikkatlice takip edilmeli, monitörizasyon yapılarak hasta mekanik ventilasyon ve dializ endikasyonları açısından yakından izlenmelidir (1-5).

Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte antiviral ilaçlardan ribavirin kullanımı ile ilgili bildiriler bulunmaktadır. Ribavirinin mortaliteyi azalttığı ve yaşam

süresini uzattığını bildiren bazı yayınlar mevcuttur. Bu konuda kesin öneride bulunmaya yetecek kadar veri olmasına karşın hastalığın ciddiyeti göz önüne alındığında destek tedavisinin yanında ribavirin verilmesi gerektiğini düşünüyoruz (1-5,14,15). Ribavirinin oral ve intravenöz şekilleri bulunmakta birlikte ülkemizde intravenöz şekili henüz bulunmamaktadır.

Ribavirin tedavisi için önerilen süre 10 gündür. Ribavirin erişkinde 2 g yükleme dozunu takiben 4x1 g 4 gün, daha sonra da 4x0.5 g 6 gün süre ile kullanılmaktadır. Çocuklarda ise 30 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 saat arayla 15 mg/kg 4 gün, sonra da 6 saat arayla 7 mg/kg 6 gün verilebilir. Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle ribavirinin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir (1-5).

İyileşmiş hastalardan elde edilen immün plazma naklinin uygulanması yararlı bulunmuştur. Fakat bu konuda yeterli veri yoktur (16).

Korunma ve kontrol

KKKA'de korunma ve kontrol önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir. Hastalık keneler yoluyla bulaştığı için korunmada kene mücadelesi önemlidir. Öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalı ve kenelerin kan emmesi engellenmelidir. Hayvan barınakları, su kenarları, otlak ve meralar, çalı- çırpı bulunan yerler ve ormanlar gibi kenelerin bulunduğu alanlardan kaçınılmalı, eğer bu tür ortamlarda bulunulması gerekiyorsa; lastik çizme giyilmeli ve pantolon paçaları çorap içine alınmalıdır. Vücut belli aralıklarla kene yönünden kontrol edilmeli, vücuda yapışmamış olanlar dikkatlice toplanmalı, yapışan keneler ise ezilmeden ve kenenin ağız kısmı koparılmadan bir pensle çivi çıkarır gibi sağa sola oynatılarak alınmalıdır (1-5).

Gerek insanları, gerekse hayvanları kene saldırılarından korumak için böcek kaçıran maddeler cilde sürülerek ya da elbiselere emdirilerek kullanılabilir (1-5).

Hastaların hastaneye yatırılması ile artan hastane enfeksiyonu riski için gerekli önlemler alınmalıdır. Sağlık çalışanlarının korunması da önem taşımaktadır. Hastanın kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu tür bir temas olmuşsa temas eden en az 14 gün hastalığın belirtileri yönünden yakından izlenmelidir. KKKA'lı bir hastaya yapılan uygulama sırasında yanlışlıkla iğne batarsa, iğnenin battığı yere %70'lik alkol 20-30 saniye uygulanır, sonra sabunlu su ile yıkanır. Hızlı akan su altında 20-30 saniye tutulur (1-5).

Kene ısırması ya da hasta ile temas sonrası ribavirin profilaksisi kullanan merkezler olmakla birlikte bu uygulama rutine girmemiştir (1-5).

Hastalıktan korunmada henüz etkin ve güvenilir bir aşı bulunmamaktadır. Hastalığı geçirenlerin kanından elde edilen immünglobulin ile pasif koruma yapmayı amaçlayan çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
2. Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-60.
3. Ergün H, Çiftçi E. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 23-6.
4. Çiftçi E. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Güncel Pediatri* 2008; 6 (Özel sayı 1): 66-8.
5. Kara A. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Turk Ped Arş* 2008; 43: 108-18.
6. Gozalan A, Akin L, Rolain JM et al. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38: 33-44.
7. The Ministry of Health of Turkey, The reports of Communicable Diseases Department (Turkish), Ankara, 2005.
8. Tanır G, Özgelen Ş, Tuygun N. Kenelerin biyolojik özellikleri, kene ile bulaşan hastalıklar ve Türkiye'deki epidemiyolojik veriler. *Çocuk Enf Derg* 2008; 3: 117-23.
9. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-84.
10. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002; 30: S268-73.
11. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S801-6.
12. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 551-62.
13. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57: 61-87.
14. 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.
15. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid, Mc Cormick JB. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever treated with oral Ribavirin. *Lancet* 1995; 396: 472-5.
16. Vassilenko SM, Vassiley TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet* 1990; 31: 791-2.