

## Klinik Çalışma

# KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞ OLASI VAKALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Esra ÖNAL<sup>1</sup>, Funda Yavanoğlu ATAY<sup>2</sup>, Gürkan ATAY<sup>3</sup>, Tamay GÜRBÜZ<sup>1</sup>, Narin AKICI<sup>3</sup>, Çağatay NUHOĞLU<sup>4</sup>, Ömer CERAN<sup>5</sup>

### Özet

**Amaç:** Biz, 2007-2009 yılları arasında Kırım Kongo Kanamalı Ateş Hastalığı riski taşıyan, kene tarafından ısırılarak kliniğimize getirilen çocukları semptomlar, demografik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve metod:** Bu çalışmaya, kene tarafından ısırılmış yaşları 0-14 yaş arası olan 32 erkek ve 31 kız çocuğu alınmıştır. Kız çocuklar için ortalama yaş aralığı  $3,92 \pm 2.75$ , erkek çocuklar için ise  $4,42 \pm 2.77$  yaş idi. Başvuru semptomları, hematolojik bulgular ( hemogram, AST, ALT, INR, PT ) ve hastalığın sonucu değerlendirildi.

**Bulgular:** Kliniğimize yatırılarak, takip ve tedavi edilen çocuklarda 3-10 günlük inkübasyon dönemini takiben akut başlangıçlı ateş en sık görülen semptomdu. Ateşi baş ağrısı, myalji, artralji, iştahsızlık, güçsüzlük gibi nonspesifik semptomlar takip etti. Laboratuvar bulgularında lökositoz, düşük hemoglobin ve hematokrit değerleri, yüksek AST, uzamış PT ve trombositopeni görüldü. Tüm çocuklarda tam iyileşme sağlandı.

**Sonuç:** 2007-2009 salgınlarında, Kırım Kongo

Kanamalı Ateşi etkeni olan Hyalomma cinsi kenenin İstanbul daki olgulardan sorumlu olmadığını gözledik. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi epidemiyolojisi ve yayılımını; iklim, çevresel etmenler ve kişilerin alışkanlıkları gibi faktörler etkilediğinden, halkın bilinçlendirilmesini içeren kene kontrol ve korunma stratejilerinin farkında olmalıyız.

**Anahtar kelimeler:** Olası Kırım Kongo Kanamalı Ateşi olguları, klinik ve laboratuvar bulguları, 2007-2009 salgını

### EVALUATION OF DEMOGRAPHIC FEATURES, CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF PROBABLE CASES WITH CRIMEAN- CONGO HEMORRHAGIC FEVER

**Objective:** We aimed to evaluate the symptoms, demographic features and laboratory findings of children who were bitten by ticks and taken to our clinic with risk assessment of Crimean- Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) between 2007- 2009 years.

**Materials and methods:** This study included 32 male and 31 female children aged between 0 and 14 years old who were bitten by ticks. The

1. Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Başasistan
2. Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Asistan
3. Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Uzman
4. Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Şef Vekili
5. Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD., Prof. Dr.

**Yayın gönderim ve kabul tarihi:** 13.01.2012 - 21.02.2012

mean ages were  $3.92 \pm 2.75$  years for girls and  $4.42 \pm 2.77$  years for boys. Presenting symptoms, haematological manifestations (hemogram, AST, ALT, INR, PT) and outcome of the disease were evaluated.

**Results:** Following an incubation period of 3-10 days, acute-onset fever was the most commonly seen symptom among our hospitalized children. Nonspecific symptoms such as headache, myalgia, arthralgia, nausea, weakness followed the fever. Laboratory findings revealed leucocytosis, decreased hemoglobin and haematocrit levels, elevated AST, prolonged prothrombin time and thrombocytopenia. Full recovery was obtained in all children without any fatal outcome.

**Conclusion:** We experienced that, the vector for CCHF, the Hyalomma tick was not present in İstanbul between 2007-2009 outbreaks. Since climate, environmental factors and human behaviour influence CCHF epidemiology and spread, we should be aware of tick-control and prevention strategies including public education.

**Key words:** Probable cases of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, clinical and laboratory findings, 2007-2009 outbreak.

## Giriş

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı Bunyaviridae ailesinden Nairovirus türüne dahil olan Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü (KKKAV)'nin (Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus, CCHFV) neden olduğu, keneler tarafından bulaştırılan ateş ve kanamayla seyreden ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>1-5</sup>. Hastalık insanlara kenelerin el ile ezilmesi veya kan emmesi, yeni kesilmiş viremik hayvanların vücut sıvıları ve dokuları ile temas ve hasta insanların vücut sıvıları ile temas sonucu bulaşabilse de epidemiyolojik olarak en önemli bulaşma yolu, enfekte kenelerin kan emmesi olarak bilinmektedir<sup>3,6</sup>. KKKAV, vücuda girdikten sonra giriş bölgesinden bölgesel lenf nodlarında ve dokularda çoğalır. Virüs lenf ve monositler yoluyla başta dalak, karaciğer, lenf bezleri, akciğer, adrenal bezler ve endotel olmak üzere vücuda yayılır. KKKA hastalığında endotel hasarına sekonder olarak

hemofagositoz, DIC, endotel disfonksiyonu, hepatosit disfonksiyonu, koagülasyon faktörleri azalması, trombositopeni gözlenebilir<sup>7,8,9,10,11</sup>.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne ocak 2007- aralık 2009 tarihleri arasında kene ısırması şikayeti ile başvuran ve daha sonrasında Sağlık Bakanlığı tarafından da tarif edildiği şekilde şüpheli Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı ön tanısıyla yatan çocuk hastaların retrospektif olarak semptomlar, demografik özellikler, laboratuvar ve sonuçlarını analiz etmek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada, 0-14 yaş arası 63 hasta çocuk (32 erkek, 31 kız) değerlendirilmeye alındı. Değerlendirmeye alınan 64 hastanın Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez laboratuvarına gönderilen tahlil sonuçları da bu çalışmada yer almaktadır.

## Bulgular

Çalışmaya 32 Erkek (%50,8), 31 Kız (%49,2) çocuk hasta alınmıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması  $4,17 \pm 2,75$  minimum 0,58 maksimum 10, kızların yaş ortalaması  $3,92 \pm 2,75$ , erkeklerin yaş ortalaması  $4,42 \pm 2,77$  bulunmuştur. Hasta anamnezinden kene ısırılmalarının 49 (%77,8) İstanbul'dan, 4 (%6,3) Bolu'dan, 10 (%15,9) u diğer illerden ( İzmit, Adapazarı, Sivas, Trabzon, Tekirdağ ) gelmiştir. Hastaların kene ısırmasından sonra acil servisimize başvurduklarında karşılaşılan semptomların büyük çoğunluğunu ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu ve halsizlik oluşturmaktaydı. Yatırılarak takip edilen tüm hastalardan tam kan sayımı, rutin biyokimya ve INR gönderildi. Hastaların; 25'inde (%39,7) lökositoz, 17'sinde (%27) hemotokrit düşüklüğü, 16'sında (25,4) hemoglobin düşüklüğü, 12'sinde (%19) AST yüksekliği, 10'unda (15,9) INR yüksekliği, 9'unda (%14,3) ALT yüksekliği, 2'sinde (%3,2) trombositopeni tespit edildi. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez laboratuvarına gönderilen 63 hastanın kan örneklerinin KKKA serolojik incelemesinde 62 hastanın sonucu negatif, 1 hastanın sonucu pozitif olarak değerlendirilmiş

fakat PCR ile yapılan doğrulamanın negatif olduğu bilgisi verilmiştir. KKKA ön tanısıyla yatarak takip edilen hastaların 60'ına (%95,24) destek tedavisi, 3'üne (%4,76) ise ribavirin tedavisi ve destek tedavisi beraber uygulandı. Ribavirin tedavisi uygulanan hastaların hiçbirinde yan etki görülmedi.

### Tartışma

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı için tarım çalışanları ve hayvancılık ile uğraşanlar, veteriner hekimler, hasta hayvan ile teması olanlar yüksek risk altındadır. Çocuk olguların, çoğunun öyküsünde gezme ya da yakınlarını ziyaret etmek amacıyla tarlaya, kırsal alana gitme öyküsü mevcuttu. Türkiye'de 2002–2007 yıllarında bildirilen olguların %69,4 ü Orta Anadolu illerindendi. Rapor edilen olguların %68,9 unda kene ısırığı mevcut idi. Olguların %84,1'i mayıs, haziran, temmuz, ağustos aylarında görüldü. Bizim çalışmamızda, vakaların hepsi kene ile ısırılmış olmakla beraber daha çok İstanbul ili sınırlarında kene ile ısırılmış olgulardı. 19 Mayıs Üniversitesinden Taşdelen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada<sup>12</sup>, 2002 yılından beri görülen KKKA hastalığının başlangıcındaki nonspesifik semptomlarının başka enfeksiyonları taklit edebildiği bildirilmiştir. Efektif antiviral tedaviye başlamada, 3. derece bakım ünitelerine sevkte, gecikmeler yaşandığı (yaklaşık 5 gün kadar) ve bunun önemli derecede ölüm oranlarına yansıdığı belirtilmiştir. Sonuçta, epidemik bölgelerde KKKA hakkında tıbbi eğitime önem verilmiş, böylelikle yaşam hızının önemli derecede yükseltilebileceği öngörülmüştür. En fazla görülen semptom %87,5 ile ateşti. Bunu %57,1 ile ÜSYE bulguları ve %54 ile halsizlik/myalji takip ediyordu. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümünde 2003–2008 yılları arasında Kırım Kongo Kanamalı Ateşli (kanda PCR ve Ig M pozitif) 69 hastada yaptıkları çalışmada (13), ölümle sonuçlanan olgularda, ortalama PT ve PTT değerlerin daha uzun, ortalama ALT, AST, LDH ve CPK düzeyleri daha yüksekti. Trombositopeni, uzamış PTT (60 saniye üzerinde), melena varlığı mortalite kriterleri olarak izlendi ve 15 vaka ölüm-

le sonuçlandı. Myalji, iştah kaybı (%81), baş ağrısı (%67), bulantı/kusma (%50) en fazla gözlenen şikâyetlerdi. Bizim olgularımızda da benzer şikâyetlerin sıralanması hemen hemen aynı idi. Fatal seyreden olgularda, ekimoz, hematoma, epistaksis, hematemez ve melena gibi kanama semptomları ölümcül seyretmeyen olgulara göre anlamlı yüksekti. Hemorajik seyir en fazla gingival kanama, burun kanaması ve GİS kanaması şeklinde gözlenir. Bu çalışmada hastaların %58 inde kanama saptandığı görüldü. Epistaksis %26,1 ile en fazla görülen kanama semptomu iken, peteşi %20,3, ve gingival kanama %15,9 oranında gözlemlendi. Bizim olgularımızda, kanama semptomu 2 olguda hematemez ve melena şeklinde seyretmişti. Destek tedavisine iki olgu da cevap vermişti. Bu çalışmada bildirilen ölüm oranı Türkiye için bildirilen %5,4 den yüksek olup, %15,9 idi<sup>13</sup>. Ancak bu çevre hastanelerden ciddi ve komplike vakaların sevk edildiği üçüncü basamak hastane grubunda olmasına bağlandı. Bizim olgularımızın (seroloji 62 hastada negatif, 1 hastada pozitif) hiçbirisi eksitus olmadı. Burt ve arkadaşları KKKA hastalarının serumlarında anti KKKA Ig M ve Ig G varlığını en erken hastalığın 4. gününde bulmuşlardı<sup>14,15</sup>. Onun için yayınlarda hastalığın 5. gününde serolojik değerlendirme önerilir. Bizim çalışmamızda serolojik değerlendirme 5. günden itibaren yapıldı. Olguların %1,6'sında (1 olgu) seroloji pozitif, %98,4'ünde seroloji negatif olarak bulundu. Seroloji pozitif olgunun PCR ile yapılan doğrulama çalışması ise negatif olarak bulundu.

### Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmayla, İstanbul ve çevre illerinde KKKAV taşıyan kene türünün olmadığı bilgisi desteklenmiş, kişisel korunma önlemleri ve artan kene popülasyonunun azaltılması ilkelelerinin önemi bir kez daha ortaya konmuştur.

### Kaynaklar

1. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic feverin, Europe, and Africa. J Med Entomol. 1979 May 22;15(4):307-417.
2. Ergonul O, Whitehouse C. Introduction. Ergonul O, Whitehouse C, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Pers-

- pective. Dordrecht: Springer, 2007: 3-11.
3. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006Apr;6(4):203-14.
  4. Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo hemorrhagic fever:a case of nosocomial transmission. *Infection.* 2005 Aug;33(4):295-6.
  5. Ergonul O, Akgunduz S, Kocaman I, Vatanserver Z, Korten V. Changes in temperature and the Crimean Congo Hemorrhagic Fever outbreak in Turkey. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2-5, 2005,Copenhagen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (S2): 360.
  6. Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res.* 2004 Dec;64(3):145-60.
  7. Peters CJ, Zaki SR, 2002. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 30: S268-73.
  8. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med.* 2004 Dec;10(12 Suppl):S110-21.
  9. Bray M, 2007. Comparative Pathogenesis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever and Ebola Hemorrhagic Fever. Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht (NL): Springer, 221-231.
  10. Peters CJ, Zaki SR, 2006. Overview of viral hemorrhagic fevers. Guarrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 726-33.
  11. Dogancı L, 2007 (in press). New insights on the bleeding disorders in CCHF. *J Infect.*
  12. Taşdelen Fisgin N,Doğancı L,Tanyel E.Initial high rate of misdiagnosis in Crimean Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region of Turkey. *Epidemiol Infect.*2010 Jan;138(1):139-44
  - 13.Cevik MA,Erbay A,Bodur H. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever:predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008 Jul;12(4):374-9
  14. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect.* 1994 Dec;113(3):551-62.
  15. Burt FJ, Swanepoel R, Braack LE. Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiol Infect.* 1993 Dec;111(3):547-57.