

Kocaeli’de Uzun İnkübasyon Süreli Sporadik Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgusu

A Case of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever with Long Incubation Period in Kocaeli, Turkey

Meliha MERİÇ KOÇ, Ayşe WILLKE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.
Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 01.06.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 15.09.2011

ÖZET

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), yüksek mortalite hızına sahip viral kanamalı bir hastalıktır. Ülke-mizde KKKA, İç Anadolu, Doğu ve Orta Karadeniz bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik olarak görülmektedir. Hastalığın inkübasyon süresi 1-3 gün (maksimum 12 gün) arasında bildirilmektedir. Bu raporda, 30 günlük uzun bir inkübasyon dönemi sonrasında ortaya çıkan bir KKKA olgusu sunulmaktadır. Kocaeli’nin Kandıra ilçesi Alabey Köyü’nde yaşayan 40 yaşında kadın hasta, Haziran 2010 tarihinde baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ve ateş şikayetleriyle bir sağlık kurumuna başvurmuş, ciddi trombositopeni ($18.300/\text{mm}^3$) nedeniyle hastanemize sevk edilmiştir. Hastanın öyküsünden, bahçe işlerinde çalıştığı ve bir ay önce kalçasına kene yapıştığını fark ederek keneyi çıkarıp attığı, ancak herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadığı belirlenmiştir. Hastanemizde yapılan değerlendirmede genel durumunun iyi, oryante ve koopere olduğu, vücut sıcaklığının 36.6°C , nabız hızının 82/dakika, trombosit sayısının $69.400/\text{mm}^3$ ve karaciğer enzim düzeylerinin yüksek olduğu (ALT: 194 U/L, AST: 499 U/L, GGT: 384 U/L, LDH: 1290 U/L) saptanmıştır. Fizik muayenede, sert damak ve ekstremitelerde peteşiyel lezyonlar izlenmiş; kenenin bulunduğu gluteal bölgede hiperemik lezyon tespit edilmiştir. KKKA tanısı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans Laboratuvarına gönderilen serum örneğinde “in-house real-time” polimeraz zincir reaksiyonu ile pozitif sonuç alınmasıyla konulmuştur. Bu olgu, uzun inkübasyon dönemi olmasının yanı sıra, Kocaeli’de tespit edilen ilk KKKA olgusu olması açısından da epidemiyolojik önem taşımaya nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi; uzun inkübasyon süresi; kene; zoonoz; Kocaeli.

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Meliha Meriç Koç, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 532 722 2253, **E-posta (E-mail):** drmelihameric@gmail.com

ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral hemorrhagic disease with high mortality rate. CCHF is endemic in Central Anatolia and East and Central Black Sea parts of Turkey, however sporadic cases have been detected in the other regions. The incubation period of the disease is between 1-3 days (maximum 12 days). In this report, a very rare CCHF case with a long incubation period of 30 days, was reported. A 40-year-old female patient living in a village of Kocaeli, Turkey was admitted to a health center in June 2010 with the complaints of headache, myalgia, nausea, vomiting, fatigue and fever. Since laboratory results revealed severe thrombocytopenia ($18.300/\text{mm}^3$), the patient was referred to the university hospital in Kocaeli. It was learned from her history that she had been working in the garden and removed a tick from the skin of gluteal area a month ago without seeking any medical help. Physical examination of the patient revealed that her general condition was well, oriented and cooperative, body temperature was 36.6°C , pulse 82/minute, trombocyte count $69.400/\text{mm}^3$ and liver enzymes were elevated (ALT: 194 U/L, AST: 499 U/L, GGT: 384 U/L, LDH: 1290 U/L). Petechial lesions were seen on hard palate and extremities and a hyperemic lesion was detected at the gluteal area where the tick had attached. In-house real-time polymerase chain reaction test for CCHF, performed at Refik Saydam National Public Health Agency, Virology Reference and Research Laboratory, revealed positive result. This case was presented to withdraw attention to a long incubation period CCHF and also of its epidemiological importance since it was the first case in Kocaeli province, Turkey.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever; long incubation period; tick; zoonosis; Turkey.

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ilk kez 1944 yılında Kırım'da görülmüş ve Kırım kanamalı ateşi ismini almıştır. 1956 yılında Kongo'da saptanan kanamalı ateş olgularının Kırım kanamalı ateşine benzediğinin anlaşılması üzerine 1969 yılında KKKA olarak adlandırılmaya başlanmıştır^{1,2}. KKKA ülkemizde özellikle İç Anadolu, Doğu ve Orta Karadeniz bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik olarak görülmektedir^{2,3}.

Hastalığın inkübasyon süresi 1-3 gün olmakla birlikte, virusun vücuda giriş yoluna bağlı olarak bu süre değişkenlik göstermektedir¹⁻⁴. KKKA virusunu taşıyan kenenin ısırması sonrasında, maksimum inkübasyon süresinin 12 güne uzayabilmesine rağmen, literatürde inkübasyon süresi bu süreden daha uzun olan az sayıda hasta bildirilmiştir^{4,5}. Bu raporda, nadir olarak görülen uzun inkübasyon süreli bir KKKA olgusu sunulmuştur. Bu olgu, Kocaeli il sınırları içinde saptanan ilk KKKA olgusu olması açısından da epidemiyolojik önem taşımaktadır.

OLGU SUNUMU

Kocaeli'nin Kandıra ilçesine bağlı Alabey Köyü'nde yaşayan 40 yaşındaki kadın hasta, 21.06.2010 tarihinde baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ve ateş şikayetleriyle bir sağlık kurumuna başvurmuştur. Hastanın yapılan tetkiklerinde trombositopenisi ($71.000/\text{mm}^3$) olduğu saptanarak aynı sağlık kurumuna yatırılmıştır. Hasta öyküsünden, şikayetlerinin dört gün önce başladığı ve giderek şiddetlendiği öğrenilmiştir. Yatışının üçüncü gününde trombosit sayısı $18.300/\text{mm}^3$ 'e gerileyen hastaya iki torba (16 ünite) trombosit süspansiyonu verilerek hastanemize sevk edilmiştir.

Hastanemize getirilen hastanın değerlendirilmesinde genel durumunun iyi, oryante ve koopere olduğu, vücut sıcaklığının 36.6°C, nabız hızının 82/dakika, arteriyel kan basıncının 110/70 mmHg olduğu saptanmıştır. Öyküsünden hastanın son iki gündür ateş, bulantı ve kusma şikayetinin bulunmadığı, ancak halsizlik ve kas ağrısı yakınmalarının devam ettiği öğrenilmiştir. Hasta üç gün önce normal gününde adet kanamasının başladığını, ancak şiddetli olmadığını ifade etmiştir. Öz geçmişinde dikkati çeken tıbbi bir özelliği olmayan hastanın, seyahat öyküsü de bulunmamaktadır. Anamnez derinleştirildiğinde, hastanın bahçe işlerinde çalıştığı, bir ay önce kalçasına kene yapıştığını fark ederek keneyi çıkarıp attığı, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadığı, bu nedenle de kenenin tür tayini açısından incelenemediği öğrenilmiştir. Bir aylık süre içinde hasta, başka bir şikayetinin olmadığını ifade etmektedir.

Fizik muayenede, sert damak ve ekstremitelerde peteşiyal lezyonlar saptanmıştır. Hastanın kenenin tutunduğu bölge olarak tarif ettiği gluteal bölgede hiperemik lezyon saptanmıştır. Eksternal genital sistem muayenesinde az miktarda vajinal kanama gözlenmiştir. Laboratuvar testlerinden sonuçları normal sınırlar dışında olanlar şunlardır: Trombosit: 69.400/mm³, ALT: 194 U/L (normal değer: 0-55), AST: 499 U/L (normal: 5-34), GGT: 384 U/L (normal: 9-64), LDH: 1290 U/L (normal: 125-245), CPK: 436 U/L (normal: 30-200). Koagülometrik testler ise normal sınırlarda saptanmıştır. Hastanın serum örnekleri, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans Laboratuvarına KKKA açısından incelenmek üzere gönderilmiştir. Referans laboratuvarında, "in-house real-time" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çalışılan serum örneklerinden KKKA yönünden pozitif sonuç rapor edilmiştir⁶. Referans laboratuvara gönderilen serum örneklerinde, KKKA virusuna özgül IgM ve IgG antikorlarının ise çalışılmadığı öğrenilmiştir.

Hastanın yatışı boyunca vücut sıcaklığında normal sınırlar üzerine yükselme saptanmamıştır. Halsizlik ve kas ağrısı şikayetleri düzelme göstermiştir. Ekstremit ve yumuşak damaktaki peteşiyal lezyonlar iyileşmiştir. Menstrüel kanaması yatışının ikinci günü kesilen hastanın trombosit sayısı transfüzyon yapılmaksızın tedricen artarak normal sınırlara yükselmiştir (264000/mm³). Diğer patolojik laboratuvar değerleri de düzelme eğiliminde (ALT: 142 U/L, AST: 109 U/L, GGT: 254 U/L, LDH: 425 U/L, CPK: 29 U/L) olan hasta kendi isteğiyle beşinci günde taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

KKKA, *Bunyaviridae* ailesi Nairovirus cinsinde yer alan virusların neden olduğu, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Ülkemizdeki KKKA olguları ilk olarak Tokat ve çevresinde 2002 yılında tespit edilmiştir³. 2002 yılından 2010 yılına kadar toplam 4453 hasta KKKA'ya yakalanmış ve bu hastaların 218'i hayatını kaybetmiştir⁷. Bu süre boyunca özellikle İç Anadolu, Doğu ve Orta Karadeniz bölgelerinde salgınlar bildirilmiştir. İlimizin de içinde bulunduğu Marmara Bölgesi sınırlarında ise sadece birkaç tane sporadik olgu rapor edilmiştir⁷⁻⁹. Kocaeli il sınırları içinde ise daha önce KKKA'ya rastlanmamıştır⁷. Bu olgu, Kocaeli'de görülen ilk KKKA olgusu olması açısından epidemiyolojik önem taşımaktadır. Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğünden alınan bilgiye göre bu olgunun saptandığı 2010 yılı Haziran ayından günümüze kadar Kocaeli bölgesinde başka KKKA olgusu bildirilmemiştir.

Hyalomma cinsi keneler başta olmak üzere 30 civarında kene türü KKKA'yı bulaştırabilmektedir. KKKA virusunu taşıyan enfekte kenelerin ısırmasından sonra hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 1-3 (maksimum 12) gündür^{1,2,4}. Ergönül ve arkadaşlarının¹⁰ yapmış oldukları çalışmada, bu süre ülkemiz için ortalama 5.5 gün olarak belirtilmiştir. Literatürde inkübasyon süresi uzun olan az sayıda olgu mevcuttur. 2011 yılında yayınlanan Kaya ve arkadaşlarının⁵ yaptığı bir çalışmada, 2007-2010 yılları arasında KKKA tanısı alan 312 hastanın sadece 12 (%3.8)'sinde inkübasyon süresi 12 günden uzun (13-53 gün; ortalama: 23.6 gün) bulunmuştur. Bizim hastamızda ise inkübasyon süresi 30 gün olarak hesaplanmıştır. Ancak hastalarda kenenin fark edilmeden ne kadar süre önce tutunduğu ve kaç gündür vücutta bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle hastalığın inkübasyon periyodunun belirtilen bu sürelerden daha uzun olma olasılığı bulunmaktadır. Bizim hastamızda olduğu gibi, bazı KKKA olgularının inkübasyon süresinin uzun olması, alınan virus miktarı, etkenin alınma yolu ve hastanın immün durumu ile ilişkili olabilir^{1,2}. Bunun yanında, uzun inkübasyon sonrası kliniğin ortaya çıktığı hastalarda, etken farklı bir KKKA virus suşu da olabilir. Ancak günümüze kadar inkübasyon süresinin uzun olmasının sebeplerini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

KKKA tedavisinde ilk sırayı destek tedavisi almaktadır^{1,2}. Bununla birlikte son yıllarda KKKA tedavisinde yüksek doz ribavirin uygulaması tartışmalara yol açmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, özellikle prehemorajik dönemde uygulanan yüksek doz ribavirin tedavisinin, viral replikasyonu baskılayabileceği gösterilmiştir¹¹. Diğer iki çalışmada ise hastalığın klinik döneminden bağımsız olarak ribavirin alan ve almayan hasta grupları karşılaştırılmış ve ribavirin mortaliteyi anlamlı olarak azaltmadığı gösterilmiştir^{12,13}. Bizim hastamıza, hastanemize kabulü sırasında hastalığın geç döneminde olması ve kliniğinin düzelmeye eğilimine girmesi nedeniyle ribavirin tedavisi uygulanmamıştır.

Sonuç olarak; ülkemiz KKKA açısından oldukça endemik bir ülkedir. Bu nedenle daha önce KKKA olgusuna rastlanmayan bölgelerde de trombositopeni ve ateş şikayetiyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda KKKA düşünülmeli ve bizim olgumuzda olduğu gibi, nadir de olsa inkübasyon süresinin uzun olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203-14.
2. Ergonul O, Whitehouse CA. Introduction, pp: 3-11. In: Ergonul O, Whitehouse CA (eds), *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. 2007, Springer, Dordrecht.
3. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 (Suppl 1): S43-6.
4. Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al. Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill* 2004; 9(12): E11-2.
5. Kaya A, Engin A, Guven AS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *Int J Infect Dis* 2011; 15(7): e449-52.
6. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A, et al. Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58(6): 358-62.

7. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. <http://www.saglik.gov.tr/KKKA>
8. Boluk G, Ozvatan-Şener T, Yılmaz E, Akalın H, Mistik R, Helvacı S. Güney Marmara'da Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *Klimik Derg* 2009; 22(3): 100-2.
9. Eevli M, Ozkul AA, Civilibal M, Midilli K, Gargili A, Duru NS. A newly identified Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain in Turkey. *Int J Infect Dis* 2010; 14(Suppl 3): e213-6.
10. Ergonul O, Celikbas 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(2): 284-7.
11. Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo haemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2009; 28(8): 929-33.
12. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009; 58(3): 238-44.
13. Koksall I, Yılmaz G, Aksoy F, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol* 2010; 47(1): 65-8.