

# Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi'ne Başvuran Kırım-Kongo Kanamalı Ateş'li Çocukların Klinik ve Rutin Laboratuvar Testleri Yanında İmmünolojik Açıdan Değerlendirilmesi

## Immunological Evaluation of Children with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Addition to Routine Clinical and Laboratory Tests Who Were Admitted to Sivas, Cumhuriyet University

Mevlüt Demir, Fatma Duksal, Melih Timuçin Doğan, Utku Aygüneş, Ali Kaya, Ahmet Sami Güven, Ömer Cevit

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye



### Anahtar kelimeler

Çocuk, immünglobulin, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, tedavi

### Keywords

Child, immunoglobulin, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, treatment

Geliş Tarihi/Received : 19.03.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 17.02.2015

DOI:10.4274/jcp.51523

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Fatma Duksal, Cumhuriyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı,  
Sivas, Türkiye  
Tel.: +90 346 258 11 83  
E-posta: fatmaayata77@mynet.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Öz

**Giriş:** Çalışmamızda, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısıyla izlenen çocuk hastaların klinik ve rutin laboratuvar bulgularıyla birlikte, serum immünglobulin ve kompleman düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi'nde 2011-2012 tarihleri arasında, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kanıtı KKKA tanısı alan 72 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük incelenmiştir. Epidemiyolojik, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri hakkındaki bilgiler kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan yetmiş iki çocuk hasta (ortalama yaş; 11,95±3,95 yıl) Tokat, Sivas, Yozgat, Giresun ve Erzincan'dan geliyordu. Başvuru esnasında başlıca ateş (%94,4), kusma (%54,2), halsizlik (%52,8), iştahsızlık (%50), baş ağrısı (%47,2), üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (%41,7), daha nadir olarak peteşi-purpura-ekimoz, epistaksis, ishal, melena, makülopapüler döküntü, hematemez, hematüri, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati bulguları vardı. Başvuruda hastaların laboratuvar bulguları şu şekildedir: %80,6 trombositopeni, %70,8 lökopeni, %50 nötropeni, %73,6 yüksek aspartate transaminaz, %26,4 yüksek alanine transaminaz, %71,6 yüksek laktat dehidrogenaz, %68,1 yüksek keratin kinaz, %54,2 uzamış protrombin zamanı, %52,8 uzamış parsiyel tromboplastin zamanı saptanmıştır. Ayrıca düşük IgG, düşük IgA, düşük C3 ve düşük C4 sırasıyla 4, 3, 12 ve 1 hastada saptanmıştır. Tüm hastalar sıvı-elektrolit tedavisi alırken, bir kısmı kan ürünü almıştır. Dört hasta intravenöz immünglobulin (IVIG), 69 hasta ribavirin tedavisi almıştır.

**Sonuç:** Çocuklarda KKKA klinik bulguları erişkinlerdekine benzerdir. Serum immünglobulinleri düşük bulunan hastalarda verilen intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi dışında diğer tedaviler benzer bulunmuştur. KKKA'da immün yetmezlik araştırılması konusunda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Abstract

**Introduction:** In our study, it was aimed to evaluate clinical and routine laboratory findings and serum immunoglobulin and complement levels of pediatric patients with the diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF).

**Materials and Methods:** Medical records of 72 patients that diagnosed with CCHF proven by ELISA or polymerase chain reaction (PCR) in Sivas, Cumhuriyet

University between 2011 and 2012 were reviewed retrospectively. The information about the epidemiological, clinical features and laboratory findings were recorded.

**Results:** Seventy-two patients who participated in the study, (mean age  $11.95 \pm 3.95$  years) came from Tokat, Sivas, Yozgat, Giresun and Erzincan. During the admission, patients mainly had fever (94.4%), vomiting (54.2%), fatigue (52.8%), anorexia (50%), headache (47.2%), upper respiratory tract infection findings (41.7%); rarely, petechiae-purpura, ecchymosis, epistaxis, diarrhea, melena, maculopapular rash, hematemesis, hematuria, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy were seen. At admission, laboratory findings of the patients were as follows; thrombocytopenia, 80.6%; leucopenia, 70.8%; neutropenia, 50%; high aspartate transaminase, 73.6%; high alanine transaminase, 26.4%; high lactate dehydrogenase 71.6%; high creatine kinase, 68.1%; prolonged protrombine time, 54.2%; prolonged partial thromboplastin time, 52.8%. In addition low IgG, low IgA, low C3, low C4 were found in 4, 3, 12 and 1 patient respectively. All patients received intravenous fluid therapy; some received blood products. Four patients received intravenous immunoglobulin, 69 patients were treated with ribavirin.

**Conclusions:** Clinical findings of CCHF in children are similar to those in adults; in patients with low serum immunoglobulin outside the intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment, other treatments are similar in all patients. In CCHF to investigate immunodeficiency status, further large-scale study is needed.

## Giriş

Viral kanamalı ateş (VKA), insanlarda farklı virüsler tarafından oluşturulan, ateş ve kanama ile karakterli klinik bir sendromdur. VKA, günümüzde modern yoğun bakım ünitelerine rağmen halen önemli oranlarda ölümlerle sonuçlanmaktadır (1). Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı Afrika, Asya, Orta Doğu olmak üzere yaklaşık 30 ülkede tanımlanmış ölümcül seyredabilen viral bir enfeksiyondur (2,3). KKKA virüsü, Bunyaviridae ailesinin Nairovirüs türüne dahil bir RNA virüsüdür ve insanlarda %15-70 arasında mortaliteyle ciddi hastalıklara yol açabilir (4,5). Virüs insanlarda diğer VKA'lar gibi yaygın ekimoz, gastrointestinal ve genitoüriner kanamalar ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile giden akut bir enfeksiyon hastalığı oluşturmaktadır (6).

KKKA olan hastalar Türkiye'de ilk kez 2002 yılında Tokat ve çevresinde rapor edilmiştir (4,5,7). Epidemiler komşu ülkelerde 1970'lerden beri bildirilmektedir (2,3,8,9). Ülkemizde endemik bir hastalık olup literatürdeki yayınların çoğu ülkemizden yapılmıştır. Ancak çocuklarda çok az sayıda yayın bulunmaktadır.

Literatürde çocuklarda KKKA ile çok az sayıda çalışma olması ve Sivas ili ve çevresinin KKKA için endemik olması nedeniyle, çalışmamızda KKKA tanımlı çocuk hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan tedaviler değerlendirilmiştir. Ayrıca serum immünglobulin ve kompleman düzeylerinin tanı ve tedavide etkinliği de değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine

2011-2012 yılları arasında yatarak tedavi gören 72 pediatrik KKKA hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Anamnezleri ayrıntılı olarak incelenerek epidemiyolojik verileri; cinsiyet, yaş, il, kene temas öyküsü, geldiği yerin kırsal veya kentsel olduğu, hastaların belirti ve bulguları; ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, kusma, ishal, karın ağrısı, epistaksis, melena, hematüri, hematemez, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, peteşi-purpura-ekimoz, makülopapüler döküntü, laboratuvar bulguları; aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (KK), beyaz küre (BK), mutlak nötrofil sayısı (ANS), hemoglobin (Hb), trombosit sayısı, protrombin zamanı (prothrombin time; PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası düzeltme oranı ("International normalized ratio", INR); tedavi ile ilgili veriler, oral ribavirin uygulanıp uygulanmadığı, uygulanan kan ve kan ürünleri (taze donmuş plazma (TDP), eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, intravenöz immünglobulin (IVIG)) ve sonuç verileri tüm hastalar için ayrı ayrı kayıt edilmiştir. Bu hastaların özgeçmişlerinde önemli bir hastalık öyküsü olmamasına rağmen KKKA gibi önemli bir hastalık geçirdiklerinden hastaların immünglobulin (Ig) G, IgA, IgM, kompleman 3 (C3), C4 düzeylerine de bakılmıştır.

### *Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinin Özgül Tanısı ve Hastasının Tanımlanması*

Çalışma süresince KKKA şüpheli hastalar hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilmişlerdir. KKKA'nın özgül tanısı için her hastadan yatışta ve mümkünse en az

bir hafta sonra venöz kan örnekleri alınmış ve serumları ayrılarak -80 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Serum örnekleri özgül tanı testlerinin çalışılması amacıyla partiler halinde kuru buz muhafazasında Ankara'daki Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne gönderilmiştir. Serum örneklerinde anti-KKKA IgM antikor ve KKKA virüs antijen varlığı sırasıyla "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) IgM capture assay" ve "antibody sandwich capture assay" ile çalışılmıştır. Hastalığın akut döneminde "real time-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)" yöntemi ile viral genom araştırılmıştır. Olgular aşağıda tarif edilen epidemiyolojik risk faktörleri ile klinik ve laboratuvar bulguları olanlar arasından, akut ve konvelesan fazda alınan serum örneklerinde RT-PCR ile virüs RNA pozitifliği ve/veya ELISA ile virüse özgül IgM yapısında antikorlar ve/veya virüs antijen testi pozitif olan hastalar KKKA hastası olarak tanımlanmıştır.

### 1. Epidemiyolojik risk faktörleri

- Kene teması öyküsü (Kene yapışması veya kene kırma).
- Kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alan ziyareti.
- Hayvancılık veya çiftçilik ile uğraşma.

### 2. Klinik bulgular

- Hastaların anamnezinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal olması.
- Hemorajik veya purpurik döküntü, epistaksis, hematemez, melena veya diğer hemorajik semptomların varlığı.

### 3. Laboratuvar bulguları

- Laboratuvar bulgularında lökopeni (<4000x106/L), trombositopeni (<150000x106/L), karaciğer enzimleri ALT, AST, LDH, CK değerlerinde yükselme, immünglobulin ve kompleman değerlerinde düşme.

### Diğer Laboratuvar Tetkiklerinin Çalışılması

Bütün hastalar için yatışta ve mümkünse sık aralıklarla tam kan sayımı çalışılmıştır. Tam kan sayımları, hastanemiz hematoloji laboratuvarında tam otomatik kan sayımı cihazı Beckman Coulter GEN'S® cihazı (ABD) ile yapıldı. Kan PT, INR ve

aPTT değerleri, ACL TOP® cihazı (ABD) ile venöz kanın sitratlı tüpte 4000 devirde 15 dakika santifüj edilerek çalışılmıştır. Her hastadan yatışta ve bazı parametreler ise sık aralıklarla rutin kan biyokimya değerleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter/Synchron LX20® (ABD) cihazında çalışılmıştır.

### Tanımlar

Lökopeni, lökosit sayısının <4000x106/L olması; lökositoz, lökosit sayısının >12,000x106/L olması; trombositopeni, trombosit sayısının <150,000x106/L olması olarak tanımlanmıştır. ALT değerinin 54 U/L'den, AST değerinin 40 U/L'den, LDH değerinin 240 U/L'den yüksek olması, KK değerinin 174 U/L'den yüksek olması, yüksek AST, ALT, LDH ve CK değerleri olarak kabul edilmiştir. Protombin zamanının 13 saniyeden, aPTT değerinin 36,9 saniyeden uzun olması uzamış PT ve aPTT değerleri, INR'nin 1.1'in üstünde olması yüksek INR, IgG'nin 7 g/L'nin, IgA'nın 0,7 g/L'nin, C3'ün 0,9 g/L'nin, C4'ün 0,1 g/L'nin altında olması düşük olarak tanımlanmıştır.

### Tedavi

Sıvı-elektrolit tedavisi: Hastalık damar endotel hasarı sıvı ve elektrolit kaybına yol açtığından hastaların tamamına sıvı-elektrolit tedavisi verilmiştir.

Ribavirin tedavisi: KKKA ilk etapta düşünülmemiş olan üç hasta dışında tüm hastalara (%95,8) hastaneye yatışta oral ribavirin tedavisi başlandı. Ribavirin tedavisi Sağlık Bakanlığı'nın çocuklarda önerdiği şema ve dozda (30 mg/kg'lik başlangıç yükleme dozunun ardından dört gün süreyle 15 mg/kg her altı saatte bir ve altı gün süreyle 7 mg/kg her altı saatte bir), hastalar yatırıldıktan hemen sonra toplam on gün süreyle oral olarak verilmiştir.

Destek tedavisi: Kanaması olan, aPTT değeri 40 saniyenin üzerinde olan hastalara TDP, trombosit sayısı <50000x106/L olan hastalara trombosit süspansiyonu, anemisi gelişen hastalara eritrosit süspansiyonu, gerekli görüldüğünde tam kan, IVIG tedavileri verilmiştir. Hastaların %44,4'üne trombosit süspansiyonu, %50'sine TDP, %4,2'sine eritrosit süspansiyonu, %8,2'sine IVIG verildi. Hastaların seroloji ve PCR sonuçlarının çıkması zaman alması nedeniyle kene ile bulaşan diğer hastalıklar (tifüs, Lyme vb.) klinik bulguları KKKA'ya benzeyen hastalıklar

olan febril nötropeni, sepsis, Q ateşi gibi hastalıklarla ve kanamayla seyreden pek çok diğer çoğu bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı olduğundan tüm hastalara sonuçları belirlenene kadar bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma amaçlı geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmıştır.

Etik kurul: Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.06.2012 tarih ve 2012-06/06 sayılı karar ile onay alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi Bonferroni yöntemi kullanılmış ve yanılma düzeyi  $p < 0,05$  alınmıştır.

### Bulgular

Haziran 2011-Temmuz 2012 tarihleri arasında KKKA ön tanısıyla başvuran ve kanında KKKA virüsü için ELISA ile IgM veya PCR pozitif saptanan 72 hasta (48 erkek, %66,7; 24 kız, %33,3) çalışmaya alınmıştır. Hastaların seroloji ve PCR sonuçları, demografik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Semptomların başlaması ile hastanemize başvuru arasında geçen süre minimum bir gün, maksimum 12 gün, ortalama  $4,19 \pm 2,22$  gün olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru esnasında en çok ateş, halsizlik, kusma, üst solunum yolu bulguları görülmüş olup tüm klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların başvuru sırasındaki tüm laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların yatış süreleri içerisinde değişik zamanlarda ölçülen Hb, BK, ANS, trombosit, INR, AST, ALT, LDH, KK değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Hastaların hepsine en az dört kez ölçüm yapılmıştır. Ölçüm değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında ölçümler arasındaki farklılık önemli bulunmuştur. En düşük Hb ölçümü hastanın çıkışında ( $12,54 \pm 1,59$  g/dl;  $p = 0,0001$ ), beyaz küre değerlerinde en düşük ortalama ikinci ölçümde (yatışın üçüncü gününde;  $2412 \pm 1410 \times 10^6/L$ ;  $p = 0,0001$ ), mutlak nötrofil sayıları değerlerinde en düşük ortalama ikinci ölçümde (yatışın üçüncü gününde;  $898,88 \pm 733,11 \times 10^6/L$ ;  $p = 0,0001$ ),

trombosit değerlerinde en düşük ortalama ikinci ölçümde (yatışın üçüncü gününde;  $84097,22 \pm 50462,41 \times 10^6/L$ ;  $p = 0,0001$ ), PT değerlerinde en uzun ortalama birinci ölçümde (yatışın birinci günü;  $14,39 \pm 3,8$  sn;  $p = 0,0001$ ), aPPT değerlerinde en uzun ortalama birinci ölçümde (yatışın birinci günü;  $40,05 \pm 11,00$  sn;  $p = 0,0001$ ), INR değerlerinde en yüksek ortalama birinci ölçümde (yatışın birinci günü;  $1,28 \pm 0,3$ ;  $p = 0,0001$ ), AST değerlerinde en yüksek ortalama ikinci ölçümde (yatışın üçüncü

**Tablo 1.** Hastaların seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları, demografik ve epidemiyolojik özellikleri

Özellikler	Değerler
Cinsiyet (%)	
Erkek	48 (66,7)
Kız	24 (33,3)
Yaşadığı yer (%)	
Kırsal	69 (95,8)
Kent	3 (4,2)
Kene teması (%)	
Var	62 (86,1)
Yok	10 (13,9)
Seroloji ve PCR sonuçları (%)	
IgM (+)	25 (34,7)
PCR ve IgM (+)	34 (47,2)
PCR pozitifliği (+)	13 (18,1)
Hastanede yatış süresi (ortalama $\pm$ SS)	9,79 $\pm$ 2,66
Ateş (%)	68 (94,4)
Kusma (%)	39 (54,2)
Halsizlik (%)	38 (52,8)
İshal (%)	9 (12,5)
İştahsızlık (%)	36 (50)
Başağrısı (%)	34 (47,2)
Peteşi-purpura-ekimoz (%)	5 (6,9)
Makülopapüler döküntü (%)	6 (8,3)
Epistaksis (%)	6 (8,3)
Melena (%)	4 (5,6)
Hematemez (%)	4 (5,6)
Hemattüri (%)	2 (2)
Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (%)	30 (41,7)
Hepatomegali (%)	3 (4,2)
Splenomegali (%)	3 (4,2)
Lenfadenopati (%)	3 (4,2)

Ig: İmmünglobulin, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, SS: Standart sapma

gününde;  $146 \pm 145$  U/L;  $p=0,0001$ ), ALT değerlerinde en yüksek ortalama üçüncü ölçümde (yatışın yedinci günü;  $81,65 \pm 59,73$  U/L;  $p=0,003$ ), LDH değerlerinde en yüksek ortalama ikinci ölçümde (yatışın üçüncü gününde;  $489,48 \pm 390,32$  U/L;  $p=0,0001$ ), KK değerlerinde en yüksek ortalama ikinci ölçümde (yatışın üçüncü gününde;  $1213,88 \pm 4184,97$  U/L;  $p=0,042$ ) saptanmıştır.

Başvuru anında immünglobulin düzeyi bakılan 49, kompleman düzeyi bakılan 48 hastanın dördünde düşük IgG (%8,2), üçünde düşük IgA (%6,2), 12'sinde düşük C3 (%25), birinde düşük C4 (%2,1) saptanmıştır. Hastaların serum IgA, IgG, IgM ve C3, C4 değerleri ile KKKA sonuçları (sadece seroloji pozitif; PCR ve seroloji pozitif; sadece PCR pozitif), TDP ile trombosit süspansiyonu alma durumları, başvuru anında bakılan trombosit sayıları ve beyaz küre sayıları ile karşılaştırıldığında sonuç önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Kliniğimizde yatan 72 hastanın yaşları ile hastanede yatış süreleri, trombosit süspansiyonu alma ve TDP alma durumları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında sonuç önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Hastaların aldığı destek tedaviler Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Parametre	Sayı (%)
Lökopeni	51 (70,8)
Nötropeni	36 (50)
Trombositopeni	58 (80,6)
Yüksek AST	53 (73,6)
Yüksek ALT	19 (26,4)
Yüksek LDH	53 (71,6)
Yüksek KK	49 (68,1)
Uzun PT	39 (54,2)
Uzun aPTT	38 (52,8)
Yüksek INR	41 (56,9)
Düşük IgA	3 (4,1)
Düşük IgG	5 (6,9)
Düşük C3	12 (16,7)
Düşük C4	1 (1,4)

AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, KK: Kreatin kinaz, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: "International normalized ratio", uluslararası düzeltme oranı, Ig: İmmünglobulin, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4

### Klinik İzlem ve Sonuç

Hastaların hastanede yatış süresi minimum altı gün, maksimum 19 gün ortalama  $9,79 \pm 2,66$  gün olarak belirlenmiştir. KKKA tanısı alan ve ribavirin tedavisi başlanan klinik ve laboratuvar değerleri erken dönemde düzelen ve hastanede on günden kısa sürede yatan hastaların ribavirin tedavisi kaldığı yerden ayakta tedavi şeklinde planlanmış olup, poliklinik kontrollerinde problem olmamıştır.

Ribavirin tedavisi alan hastalardan birinde pulmoner hemoraji sonrası hemotoraks gelişmiştir. Bu hasta yoğun bakımda takip edilerek tüp torakostomi uygulanmıştır. Sonrasında hastanın kliniği düzelerek şifa ile taburcu edilmiştir. Ribavirin tedavisi almayan 3 hastanın klinik izleminde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Bu hastalar sadece sıvı elektrolit ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almıştır.

### Tartışma

Çalışmamızda ülkemizde yaygın olan KKKA'lı çocuk hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve sonuçları değerlendirilmiştir. KKKA ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle erişkin kaynaklı olup sadece çocuk hastalarla ilgili az sayıda çalışma vardır.

KKKA, kene ile bulaşan, tıbbi açıdan öneme sahip hastalıklar arasında en geniş coğrafik dağılıma sahiptir. Hastalık, Afrika, Asya ve doğu Avrupa'nın bazı kesimlerinde yayılış göstermektedir (10). KKKA olguları ülkemizde ilk kez 2002 yılında görülmeye başlamış ve bundan sonraki yıllarda da sayı giderek artmıştır (4,5,7). Hastalığın artmasında üç faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (11,12). Son 30 yılda kuzey-doğu Türkiye'de iklim değişmiş, 2000'lerin başından itibaren Temmuz ve Ağustos aylarında sıcaklık artmıştır. Son zamanlardaki iklim değişiklikleri

**Tablo 3.** Hastalara verilen destek tedaviler

Destek tedavi	Sayı (%)
Trombosit süspansiyonu	32 (44,4)
Taze donmuş plazma	36 (50)
IVIG	
G-CSF	
Eritrosit süspansiyonu	3 (4,2)
İntravenöz immünglobulin	4 (5,6)

salgınların bir nedeni olabilir (2,12,13). Özellikle 1995 ve 2000 yılları arasında, bazı nedenlerle tarım ve avcılığın yasaklanması sonucu tavşan ve domuz gibi memelilerin artmasıyla enfekte kenelerde potansiyel bir artış olmuştur (2,12). Ayrıca 3-4 yıl önce kuş gribi salgını nedeniyle hindi, tavuk, kaz gibi kuşlar hükümet tarafından imha edilmiş ve kümes hayvanlarının sayılarındaki azalmanın kenelerin ve dolayısıyla KKKA artışında rolü olabileceği düşünülmüştür (14). KKKA mevsimsel özellik göstermektedir (15). Genel olarak hastalık ülkemizde Haziran-Eylül ayları arasında ortaya çıkmasına rağmen Ocak ayında da görülebilmektedir (15-17). Bu mevsimler kenelerin aktivasyonu için uygundur. Bizim hastalarımızda da hastalık Nisan ile Ağustos ayları arasında ve en sık Mayıs ve Temmuz aylarında görülmüştür.

Virüs genellikle insanlara ya enfekte kenelerin ısırması ile ya da viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokulara temas ile bulaşmaktadır (4,7). Türkiye’de son çıkan olguların %90’ı çiftçidir (4,7). Virüsün hayvanlarda hastalığa sebep olduğunun hiç bir kanıtı bulunmamasına rağmen enfekte çiftlik hayvanları ya da diğer hayvanlarla deri teması sonrası virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (2,3). Enfekte hayvanın yenmesi risk değildir, çünkü kesim sonrası dokularda oluşan asidemiyle virüsler inaktive olur ve pişirilme eyleminden etkilenirler. Sağlık çalışanları en fazla etkilenen ikinci gruptur. Sağlık çalışanlarında, KKKA virüsü ile enfekte hastanın burun, ağız, diş eti, vajina ve enjeksiyon bölgelerinden kanamalarının olması, nazokomiyal geçiş için ciddi risk oluşturmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda kene ısırığı, kene ile temas, çiftlik hayvanları ile temasın, kırsal bölgede yaşamın KKKA için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (2,17,18). Çalışmamızda hastaların çoğunda kene teması mevcuttu ve bilinen kene teması öyküsü olmayan hastaların tamamında kırsal bölgede yaşama ve hayvancılıkla uğraşma öyküsü vardı.

Hastalığın başlaması ile hastaneye başvuru arasında geçen süre ülkemizden bir çalışmada (7) beş buçuk gün, İran’da (19) çocuklarda dört gün, Birleşik Arap Emirlikleri’nde (20) üç buçuk gün ve olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde bu süre ortalama  $4,19 \pm 2,22$  gün olarak bulundu.

KKKA’da semptom genellikle ilk olarak baş ağrısıdır. Daha sonra üşüme ve titreme ile yükselen ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. Hastalarda bulantı ve

kusma şikayeti ile birlikte karın ağrısı ve sulu ishal bu belirtilere eşlik edebilir. Çeşitli derecelerde duygudurum değişiklikleri olabilir. Şiddetli kliniği olan hastalarda birkaç gün içinde bilinç bulanıklaşır, hastalar konfüze ve ajite hale gelebilir. Hastaların yüzünde ve gövdesinde kızarma, konjunktival hiperemi oluşabilir (4,5,19,21,22). Kanamaya eğilim nedeniyle hematemez, melena, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vaginal kanama ve iç organlara kanama gibi bulgular ortaya çıkabilir (16,21,23,24). Ülkemizde ve başka ülkelerden yapılan KKKA’lı çocuklarla ilgili çalışmalarda başvuru esnasında başlıca ateş, bulantı, halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı, kanama, miyalji, sarılık gibi belirtiler görüldüğü, fizik muayenede ise konjunktival hiperemi ve ateşin en sık bulgu olduğu bildirilmiştir (7,19,25). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde başvuru esnasında başlıca ateş, kusma, halsizlik, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları görülmüş, daha az oranda ise peteşi-purpura-ekimoz, epistaksis, ishal, iştahsızlık, melena, makülopapüler döküntü, hematemez, hematüri, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati de saptanmıştır.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularında trombositopeni ve lökopeni, artmış karaciğer enzimleri, KK, LDH ve koagülasyon parametreleri saptanabilir. Trombositopeni, KKKA virüsü enfeksiyonunun genel bir özelliğidir (2). Sharifi-Mood ve ark. (19) çocuklarda hastaların %44’ünde anormal AST ve ALT değerleri olduğunu belirtmişlerdir. Dilber ve ark. (17) 21 çocuk hastada başlangıçta çeşitli oranlarda lökopeni, trombositopeni, KK ve ALT’de yükselme bildirmişlerdir. Takipte, hastaların bir kısmında anemi, hemafagositoz ve çeşitli yerlerden kanama gelişmiştir. İki hastada pulmoner hemoraji bildirmişlerdir. Çalışmamızda da başvuru esnasında hastaların çoğunda trombositopeni, lökopeni, nötropeni; AST, LDH ve KK’de artış; PT, aPTT’de uzama, INR’de artışla birlikte daha az olarak ALT’de artış ve çok az hastada düşük IgG (%8,2), IgA (%6,1), C3 (%25), C4 (%2,1) saptanmıştır. Ribavirin tedavisi alan hastalardan birinde pulmoner hemoraji sonrası hemotoraks gelişmiştir. Bu hasta yoğun bakımda takip edilerek tüp torakostomi uygulanmıştır. Sonrasında hastanın kliniği düzelerek şifa ile taburcu edilmiştir.

Literatürde KKKA için çeşitli mortalite oranları bildirilmiştir. İran’dan 34 çocuk ve adolesanda yapılan bir çalışmada ribavirin tedavisine rağmen %26,5 mortalite bildirilirken (19) başka bir çalışmada yaş

arttıkça mortalitenin arttığı belirtilmiştir (26). Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye için genel mortalite %5,4 olarak rapor edilmiştir (17). Ülkemizdeki virüs tipinin farklı olması mortalite oranındaki değişikliklere neden olabilir. Rusya ve Kosova virüs suşları Türkiye’de hastalığa neden olan virüsle %95-98 benzerlik göstermektedir ve Kosova’da bildirilen mortalite oranı da (%8,6) ülkemiz mortalite oranına benzerdir (4,16,27). Bizim çalışmada da 2011-2012 yılları arasındaki laboratuvar ile doğrulanmış 72 pediatrik KKKA hastası tespit edilmiş olmasına rağmen hiç ölüm olgusu olmamıştır. Ölüm olgusunun olmamasının nedeni hastalığın Sivas ili ve çevresinde yaygın görülmesi sonucu erken tanı konularak özellikle destek tedavisinin erken başlanması olabilir. Ayrıca, çalışmamıza göre KKKA’nın çocuklarda daha selim seyrettiği düşünülebilir. Başvuru anında ya da takipte koagülasyon defektleriyle birlikte çeşitli yerlerden kanama KKKA hastalarında ölümün başlıca sebebidir. Genellikle fatal seyreden pulmoner hemoraji görülebilir ve ventilatör desteği gerekebilir (17). Hastalarımızdan birinde pulmoner hemoraji ve hemotoraks gelişmiş olup, yoğun bakım şartlarında uygulanan tüp torakostomi sonrası hastanın kliniği düzelme olmuş ve hasta iyileşerek taburcu edilmiştir.

Hasta tedavisinde esas olan genel destekleyici tedavidir (16). Gerektiğinde kan ürünü replasmanı yapabilmek için kan parametrelerinin yakın izlemi gerekmektedir. Ayrıca ribavirin viral hemorajik ateş sendromlarında tedavide kullanılan tek antiviral ilaçtır. Ribavirin’in in vitro KKKA virüsüne karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yalnız oral formu bulunmasına rağmen ribavirinin parenteral formları da mevcuttur. KKKA olgularında viremi ilk iki hafta içinde olduğu için, ribavirinin özellikle enfeksiyonun erken döneminde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ergonul ve ark. (7) hastalığın erken döneminde ribavirin tedavisinin mortaliteyi azaltabileceğini bildirmişlerdir. KKKA’lı hastalarda ribavirin tedavisinin mortalite ve hastalık üzerine etkisi hakkında kesin veriler yoktur. Ozkurt ve ark. (16) ribavirin alanlar ve almayanları karşılaştırdıklarında ribavirin alan grupta hastalığın iyileşme periyodunun daha kısa olduğunu, fakat mortalite oranlarının, hastanede yatış süresinin, kan ve kan ürünleri ihtiyacının farklı olmadığını göstermişler ve ribavirin alanlarda lökosit, trombosit, AST ve ALT gibi parametrelerin almayanlara göre daha kısa sürede normale döndüğünü saptamışlardır. İzadi ve

ark. (26) İran’da ribavirinin pozitif etkisinin tedaviye başlama zamanıyla ilişkili olduğunu ve erken dönemde verildiğinde kanama ve mortalite üzerine etkili olacağını bildirmişlerdir. Hastanemizde erişkin hastalarda yapılan 850 olguluk bir çalışmada semptomlar başladıktan sonra ilk dört gün içinde ribavirin tedavisi alan hastalarla almayan hastalar arasında oral ribavirin tedavisinin KKKA’da sağ kalım üzerine etki etmediği, laboratuvar parametreleri (kan lökosit ve trombosit, serum ALT, AST, LDH ve CK seviyeleri) üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, hastalığın erken döneminde başlanmasının bile KKKA’lı hastalarda ne olgu-ölüm oranı üzerine ne de laboratuvar parametreleri üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (28).

Çalışmamızdaki hastaların tamamı destek amaçlı sıvı-elektrolit tedavisi alırken, %95,8’i ribavirin tedavisi almıştır. Ek olarak çeşitli oranlarda trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu ve IVIG verilmiştir

Genellikle KKKA hastalarında ribavirin tedavisi ile ilgili yan etki bildirilmemektedir. Bunun başlıca nedenleri hastalığın akut ve kısa seyirli olmasının yan etkilerin gelişimine izin vermemiş olması ve enfeksiyon bulgularının yan etkileri gölgede bırakması olabilir. Ribavirin doza bağlı hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonu yapabilir ve plazma ürik asit, demir ve bilirübin düzeylerini arttırabilir. Bir çalışmada ribavirin tedavisine bağlı iki hastada derin anemi ve halsizlik geliştiğini bildirilmiştir (25). Yine başka bir çalışmada ribavirin alan hastalardan birinde hemolitik anemi geliştiği ve ilacı kesmeksizin iki gün sonra düzeldiği bildirilmiştir (16). Çalışmamızda sadece bir hastada ribavirin tedavisi sonucu bradikardi gelişmiştir.

KKKA yaygın enflamasyonla seyreden ağır bir hastalıktır. Genel olarak immün yetmezlik gibi bir risk faktörü ağır enfeksiyonlarla ilişkilidir (3,29,30). Bu ilişkiyi kendi hastalarımızda araştırmak amacıyla hastalarımızın büyük kısmı immün yetmezlik açısından araştırılmış ve çok az bir kısmında immünoglobülinlerde ve kompleman düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir. İmmünoglobülinleri düşük olan dört hastaya destek tedavisi ve antiviral tedaviye ek olarak IVIG tedavisi verilmiştir. Hastaların bu tedaviden fayda gördüğü düşünülmektedir. Fakat immünoglobülinleri düşük olan hasta sayısı çok azdır, bu nedenle bu durumun açıklığa kavuşması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

KKKAçocuklarda erişkinlere göre daha iyi seyirlidir. Hastalığın tedavisinde etkinliği kanıtlanmış antiviral ajan bulunmamaktadır. Hastalığın erken dönemde tanınarak özellikle destek tedavisinin hızlıca başlanması tedavinin en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Ayrıca hastalık ağır seyrettiğinden altta yatan bir immün yetmezlik açısından araştırılması gerekebilir. Bunun için daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Drosten C, Götting S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, Dengue virus, and Yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40:2323-30.
2. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
3. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-60.
4. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1379-84.
5. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H; Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicenter study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54:385-9.
6. Korkmaz M, Yıldırım M, Ozcelik H, Fadiloglu C. Güncel Bir Sorun: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2008;9:68-84.
7. 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;39:284-7.
8. Izadi S, Naieni KH, Madjzadeh SR, Nadim A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan Province of Iran, a case-control study on epidemiological characteristics. *Int J Infect Dis* 2004;8:299-306.
9. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, Tantawi H, Al-Moslih M, Al-Janabi N, et al. Congo/Crimean hemorrhagic fever in Iraq. *Bull World Health Organ* 1981;59:85-90.
10. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008;78:125-31.
11. Yilmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, Safran A, Irmak H, Com S, et al. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March-June 2008. *Euro Surveill* 2008;13(33). pii: 18953.
12. Randolph S, Ergonul E. Crimean-Congo hemorrhagic fever: exceptional epidemic of viral hemorrhagic fever in Turkey. *Future Virol* 2008;3:303-6.
13. Vatanserver Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. In: Ergonul O, Whitehouse CA eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2007;59-74.
14. Sarikaya O, Erbaydar T. Avian influenza outbreak in Turkey through health personnel's views: a qualitative study. *BMC Public Health* 2007;15:330-1.
15. Williams RJ, Al-Busaidy S, Mehta FR, Maupin GO, Wagoner KD, Al-Awaidy S, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman. *Trop Med Int Health* 2000;5:99-106.
16. 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.
17. Dilber E, Çakır M, Acar EA, Orhan F, Yaris N, Bahat E, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Pediatr* 2009;29:23-8.
18. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateş epidemiyolojisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26:185-90.
19. Sharifi-Mood B, Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, Rahnvardi M, Hatami H, Metanat M. Clinical and epidemiologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever among children and adolescents from southeastern Iran. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:561-3.
20. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection* 1997;25:364-7.
21. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 4:S794-800.
22. Elaldı N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect* 2009;58:238-44.
23. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:603-6.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:475-9.
25. Koksallı I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydın H, Yavuz I, Iskender S, 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;47:65-8.
26. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis* 2009;2:11-5.
27. Duh D, Nichol ST, Khristova ML, Saksida A, Hafner-Bratkovic I, Petrovec M, et al. The complete genome sequence of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from an endemic region in Kosovo. *Virol J* 2008;15:5-7.
28. Özcan MM. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde ribavirin tedavisinin etkinliği Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Uzmanlık tezi. Sivas, 2010.
29. Adams ST, Schmid KM, Cost KM, Marshall GS. Common variable immunodeficiency presenting with persistent Parvovirus B19 infection. *Pediatrics* 2012;130:1711-5.
30. Gordon CL, Johnson PD, Permezel M, Holmes NE, Gutteridge G, McDonald CF, et al. Association between severe pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G2 subclass deficiency. *Clin Infect Dis* 2010;50:672-8.