

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanılı Bir Çocuk Hastada Oral Ribavirin Tedavisi

Oral Ribavirin Treatment of Childhood Patient with Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: Case Report

Dr. M. Burhan OFLAZ,^a
Dr. Gözde KANMAZ,^a
Dr. Esra ÖZBAYRAMOĞLU,^a
Dr. Tülin R. ŞAYLI,^a
Dr. M. Akif GÜVEN,^a
Dr. Gülnar UYSAL^a

^a Pediatri Kliniği,
Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 18.06.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 11.12.2007

Bu çalışma 20-23 Şubat 2005 tarihinde yapılan 1. Uludağ Kış Pediatri Kongresi'nde poster olarak tebliğ edilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gülnar UYSAL
Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediatri Kliniği, ANKARA
uysalgu@superonline.com

ÖZET Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı Bunyaviridae ailesinden, Nairovirüs soyundan bir virüs ile meydana gelen, yüksek ateş, baş ağrısı, miyalji, ishal, peteşiyal döküntüler ve hemorajik bulgularla seyredabilen akut viral bir hastalıktır. Mortalitesi %10-80 arasında olan hastalık son yıllarda ülkemizde de görülmektedir. Literatürde KKKA tanılı çocuk hastaların tedavisine yönelik bilgiler kısıtlı olup daha çok erişkin hastalar bildirilmektedir. Tokat' tan gelen 6 yaşındaki hasta hastanemize ateş, gövdede döküntüler, gözlerinde kızarıklık, baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik yakınmaları ile başvurdu. Lökopeni ve trombositopenisi olan hastanın sağ koltuk altından kene çıkarılma öyküsü mevcuttu. KKKA düşünülen hastaya oral ribavirin tedavisi başlandı. Serolojik çalışmalar ile KKKA tanısı desteklendi. İzlemede lökopeni ve trombositopenisi derinleşmesine rağmen ağır kanamalar gelişmeyen hasta iyileşerek taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Ribavirin; Kırım Kongo kanamalı ateşi

ABSTRACT Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute viral infection which is caused by CCHF virus, a member of the genus Nairovirus of the Bunyaviridae family. The most common clinical features of CCHF are high fever, headache, myalgia, diarrhea, petechial rash and hemorrhagic signs. CCHF has emerged in our country in recent years, and the mortality of disease is 10-80%. There is little knowledge about treatment of childhood CCHF in literature and the reported patients are commonly adults. A 6-year-old male patient from Tokat with the complaints of high fever, rash, conjunctival hyperemia, headache, abdominal pain and weakness was admitted to our hospital. He had leukopenia, thrombocytopenia, and his story revealed he had a history of extraction of tick from his right axillary region. Oral ribavirin treatment was started and CCHF diagnosis was confirmed by serological testing. Although, he had massive leukopenia and thrombocytopenia, no major bleeding occurred and our patient was discharged from hospital with full recovery.

Key Words: Ribavirin; Hemorrhagic Fever Virus, Crimean-Congo

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(4):309-12

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) insanlarda yüksek ateş, baş ağrısı, miyalji, bulantı, ishal, peteşiyal döküntüler ve epistaksis, hematemez, melana gibi hemorajik bulgularla seyreden akut viral bir hastalıktır.^{1,2} KKKA virüsü, Bunyaviridae ailesinden, Nairovirus soyundan bir virüstür. Virüs insanlara en sık Hyalomma cinsinden Ixodid kenelerin ısırması ile bulaşır. Ayrıca KKKA'li hastaların veya viremik hayvanların kan ve dokularıyla temasla da bulaşır. KKKA Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'nun çeşitli yerlerinden bildirilmiştir.¹⁻³ Ülkemizde de 2002-2003 yılları

arasında Tokat, Amasya, Sivas, Gümüşhane, Giresun, Artvin gibi bazı illerimizde özellikle bahar ve yaz aylarında KKKA'lı olgular rapor edilmiştir.^{4,5} KKKA olgularının çoğunu 40 yaşlarındaki erişkinler oluşturmakta olup hastalık çocuklarda daha az bildirilmiştir. Çocuk hastaların tedavisinde ribavirin kullanılması hakkında yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu makalede hastanemize Tokat'tan gelen ve oral ribavirin tedavisine iyi cevap veren KKKA'lı bir çocuk olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Altı yaşında, Tokat'tan gelen erkek hasta ateş, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik ve gözlerde kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Hastanın ateşi 4 gün önce başlamış, bir gün sonra baş ağrısı, burun akıntısı, gözlerinde kızarıklık, gövdesinde, kollarında ve bacaklarında pembe renkli, kaşıntısız döküntüleri olmuştu (Resim 1). Aynı gün karnının her tarafını kapsayan karın ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik şikayeti başlamıştı. Şikayetlerinin başlamasından iki gün önce köye gitme, hayvanlarla temas ve sağ koltuk altına yakın bir yerden kene çıkarılma öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde vücut ısısı: 38 °C, KTA: 128/dk, SS: 28/dk, TA: 100/60 mmHg idi. Genel durumu orta, bilinci açık, koopere, cildi soluk renkte olup kollarda, bacaklarda ve göğüs ön yüzünde basmakla solmayan peteşi tarzında döküntüler vardı. Karaciğer, dalak ele gelmiyordu. Tüm kadranslarda palpasyon ile hassasiyet mevcuttu, defans yoktu. Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında Hb:



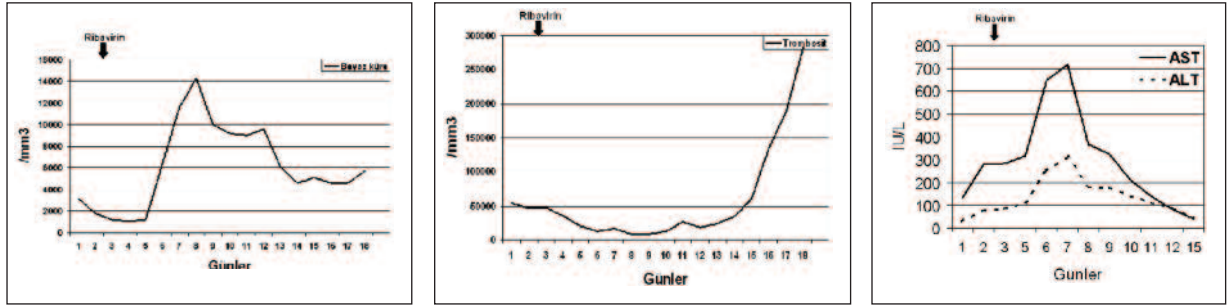
RESİM 1: Hastanın sol koltuk altında kenenin çıkarıldığı yer ve peteşiyal döküntüleri görülüyor.

12,4 g/dl, Htk: %36, beyaz küre (BK) sayısı: 3,200/mm³, trombosit sayısı (Tr): 54,000/mm³ idi. Periferik kan yaymasında %62 polimorfonükleer lökosit, %20 lenfosit, %18 çomak tespit edildi, trombositleri ikili kümeli idi. Toksik granülasyon vardı. Fibrinojen: 162 mg/dl, PT: 13,5 sn, PTT: 47,7 sn, C-reaktif protein (CRP): <0,100 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 4 mm/saat idi. İdrar bulguları normaldi. Biyokimya incelemesinde; AST: 131 IU/L, ALT: 30 IU/L, total protein: 5.5 g/dl, albumin: 3,4 g/dl, LDH: 1868 IU/L idi. Kan kültüründe üreme olmadı. Kemik iliği incelemesinde megakaryosit ve farklı alanlarda dört tane hemofagositoz görüldü. Çok sayıda metamyelosit, genç hücre ve segment fazında duraklamış hücreler izlendi. Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, enfeksiyöz mononükleozis yönünden yapılan incelemelerde özellik yoktu. Salmonella ve Brusella aglütinasyon testleri negatif bulundu.

Olgumuzda hastalık için endemik bir bölge olan Tokat'dan geliyor olması, kene ısırması öyküsü ile mevcut klinik ve laboratuvar bulgularının benzerliği sebebiyle KKKA tanısı düşünüldü ve hemen izole edildi. Hastanın semptomların başlamasının 6., yatışının 2. gününde oral yol ile; 30 mg/kg yükleme dozundan sonra 4 gün 6 saat ara ile 15 mg/kg/doz, daha sonra da 6 gün 6 saat ara ile 7 mg/kg olacak şekilde ribavirin tedavisi başlandı ve destek tedavisi yapıldı. Hastanın izleminde yeni döküntüsü olmadı, karın ağrısı ve ateş şikayeti yatışının 4. gününde tamamen düzeldi. Yatışının 5. gününde beyaz küresi 1,100/mm³, trombositleri 8,000/mm³e kadar düştü. Beyaz küre ve trombosit değerleri ribavirin tedavisinin 5. gününde düzelmeye başladı (Şekil 1 a, b, c). Hastanın serolojik incelemesinde KKKA virüsü antijeni ve KKKA IgM antikoru pozitif bulundu. Onyedü günlük izleminde komplikasyon gelişmeyen hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

KKKA, Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirus soyundan virüslerin meydana getirdiği, Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da görülen, şiddetli bir seyir gösteren ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. KKKA virüsü genellikle insanlara Hya-



ŞEKİL 1: a) Hastanın izlem sürecinde beyaz küre değerleri. b) Hastanın izlem sürecinde trombosit değerleri. c) Hastanın izlem sürecinde AST ve ALT değerleri.

lomma cinsi keneler ile bulaşmaktadır. Keneler insan veya hayvanlardan kan emerken virüsleri de bulaştırırlar. Ayrıca KKKA'lı hastalar ve viremik hayvanların kan ve dokuları ile temas halinde de bulaş olabilmektedir. Güney Doğu Avrupa ve Güney Afrika arasında göç eden göçmen kuşların üzerinde virüsün bulunabildiği gösterilmiştir ve bu yolla hastalığın iki kıta arasında taşınabildiği düşünülmektedir.¹ Hastalık mevsimsel özellik taşımakta ve genel olarak Haziran ve Eylül ayları arasında görülmektedir. Hastalık için hayvancılık ile uğraşanlar, çiftlik çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri, veterinerler ve akut hastalarla temas olasılığı bulunan, salgın bölgelerinde görev yapan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar risk altındadır.^{2,3,6}

KKKA patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak diğer viral kanamalı ateş olgularında görülen patogeneze benzer olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıklarda hedef hücreler mononükleer fagositler ve vasküler endoteldir ve endoteliyal zedelenme hastalık gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır.^{1,7} Virüs vasküler endoteli ya endotelin direkt virus enfeksiyonu ve endotel içi replikasyonu ile ya da indirekt olarak viral veya viral uyarı ile oluşan endotel aktivasyonu ve disfonksiyonuna yol açan faktörler ile etkiler.⁸ Enfekte monosit ve makrofajların ekstravazasyonu ile enfeksiyon derin dokulara yayılır ve fokal doku nekrozları gelişir. Aktive olan monosit ve makrofajlardan proinflatuar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6) ve kemokinler salgınır. Bu sitokinler endoteli aktive eder ve yine endoteli de etkileyecek olan birçok vazoaaktif ve litik faktörlerin salgınmasına neden olur. Sonuçta endoteliyal hücreler arasındaki bağlantı noktaları zarar görür ve permabilite artışı so-

nucunda intravasküler ve ekstravasküler sıvı kompartmanları arasındaki volüm kontrolü bozulur. Bunu hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve şok izler.

Virüsün kemik iliğini tutması ile myelopoez çeşitli aşamalarda etkilenir ve trombositopeni, lökopeni gelişir. Hastamızın başvurusunda Hb:12.4 g/dl, Htc: %36.1, BK: 3.200/mm³, Tr: 54.000/mm³ idi. Ancak yatışının 5. gününde beyaz küresi 1,100/mm³ ve trombositleri 8,000 /mm³'e kadar düştü. KKKA'nda birçok hastada beyaz küre sayısı 3.000/mm³'ün, trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altına düşmektedir. Yapılan patolojik incelemeler sonucunda hücre sayılarındaki bu azalmanın virüsün kemik iliğindeki sitopatik etkisi sonucunda miyelopoezde toksik depresyon oluşması ile açıklanmaktadır.⁶ Kartı ve ark.nın⁵ yaptığı çalışmada olguların yarısında hemofagositoz görülmüş olup hemofagositozun sitopenide rol oynadığı ileri sürülmüştür. Olgumuzun kemik iliği incelemesinde de hemofagositoz izlenmiş olup bu görüşü desteklemektedir. Trombositopeniden yaygın damar içi pıhtılaşma da sorumlu tutulmaktadır.⁷ Olgumuzun başvuru anında trombositopenisi vardı ve izlemde daha da düştü. Ancak hastamızda trombositopeniye rağmen ciddi kanamalar görülmedi.

Hastalığın tanısında endemik bölgeden gelme, kene ısırma öyküsü ya da hayvanlarla temas ve hastalıkla uyumlu semptomlar ve bulguların varlığı önemlidir. Kan ve doku örneklerinden virüsün izolasyonu veya virüs RNA'sının saptanması tanıyı koydurur. Virüs antijeninin ve virüse karşı oluşmuş antikorların serolojik olarak gösterilmesi ile de tanı desteklenir. IgG ve IgM antikorları hastalığın yaklaşık 6. gününden itibaren görülmeye başlar ve IgM antikorlar 4 ay kadar serumda belirlenebilir. IgG an-

tikorları da 4. ayda düşmeye başlar ama serumda en az 5 yıl saptanabilir.¹ Yapılan bir çalışmada KKKA sebebi ile ölen 15 hastadan sadece ikisinde IgM cevabı geliştiği görülmüştür.⁶ Bazı kişilerde hastalık, özgül antikorlar kanda belirlenmeden ölümle sonuçlanabileceği için tanı konulamayabilir. Bu durumlarda tanı özellikle hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs izolasyonu ile yapılabilir. Olgumuzda hastaneye yatışta kan örneklerinde KKKA virüs antijeni ve virüse özgü IgM antikorların saptanması ile tanı doğrulandı. KKKA'nde hastalığın ilk 5 gününde beyaz küre sayısının $\geq 10.000/\text{mm}^3$, trombosit sayısının $\leq 20.000/\text{mm}^3$, AST $\geq 200\text{U/L}$, ALT $\geq 150\text{U/L}$, aPTT ≥ 60 sn ve fibrinojenin ≤ 110 mg/dl olması gibi bulguların birinin varlığı fatal sonuç için ≥ 90 prediktif değer taşımaktadır.⁶ Yine Ergönül ve ark.nın⁴ çalışmalarında, AST/ALT oranının şiddetli hastalığı olan kişilerde daha yüksek olduğu ve AST/ALT oranının KKKA'li hastalar için bir diğer önemli prognostik kriter olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir. Olgumuzda hastaneye yatışından sonra trombositleri $8.000/\text{mm}^3$ 'e kadar düşmesine ve AST/ALT oranı yüksek olmasına rağmen klinik tablonun iyi seyretmesi ve masif kanamalar görülmemesi hastalığın ribavirin tedavisi başlanan çocuklarda daha benign prognozlu olabileceğini düşündürmüştür.

Son yıllarda tedavide görülen gelişmelere rağmen, KKKA'nde ölüm oranları hala yüksektir ve KKKA tanılı çocuk hastaların tedavisine yönelik

yeterli deneyim yoktur. Sıvı-elektrolit takibi ve gerekirse replasmanı, kan komponentlerinin izlenmesi ve gerekirse replasmanı, şok durumunda vazopressörlerin kullanılması gerekebilir. Etkene yönelik tedavide antiserumun yararı kesin değildir. Son yıllarda KKKA'li erişkin hastaların tedavisinde ribavirin kullanımı ile iyi sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar vardır.⁹⁻¹¹ Oral yolla alınmasından sonra ribavirin gastrointestinal sistemden iyi bir şekilde absorbe edilir ve ribavirin oral yol ile ya da intravenöz yolla verilmesi sonrasında etkin plazma konsantrasyonları açısından önemli bir fark yoktur.¹⁰ Ribavirin hastalığın erken döneminde, ciddi komplikasyonlar gelişmeden önce verilmesi önemlidir. Çocuk hastaların tedavisinde ribavirin kullanımı konusunda bilgiler kısıtlı olup ribavirin tedavisi esnasında hemolitik anemi gelişebilirse de genellikle hafif seyirli olmakta ve nadiren doz azaltılması gerekmektedir.^{9,11} Olgumuzda destek tedavisinin yanı sıra oral ribavirin tedavisi verilmiş ve iyi bir seyir gözlenmiştir.

Sonuç olarak KKKA'nde erken tanı ve tedavi prognoz açısından çok önemlidir. Ülkemizde de özellikle endemik bölgelerden gelen ve kene ısırma öyküsü olan, ateş, kas ağrıları, trombositopeni ve kanamaları olan çocuk hastalarda KKKA akılda tutulması gereken önemli bir enfeksiyon hastalığıdır ve ribavirin tedavisi etkin olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004 ;64: 145-60.
- Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection.* 1997;25:364-7.
- 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.
- Ergönül O, Celikbaş 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 15;39:284-7.
- Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004 ;10:1379-84.
- 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.
- Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever--a vascular disease? *Thromb Haemost.* 2003;89:967-72.
- Chen JP, Cosgriff TM. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11:461-83.
- Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet.* 1995;346:472-5.
- 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.
- Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1613-8.