

## Batı Anadolu'dan Beş Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgusu

### *Five Cases of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever from Western Anatolia, Turkey*

Bahar Örmən, Nesrin Türker, Serap Ural, Sibel El, Figen Kaptan, Ilknur Vardar, Nejat Ali Coşkun  
İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

#### Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), kenelerle bulaşan, ateş ve kanama ile seyreden akut ve ciddi seyirli olabilen bir viral hastalıktır. 2002 yılından itibaren Türkiye'de görülmeye başlamasına rağmen Batı Anadolu'dan az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu çalışmada, kliniğimizde KKKA kesin tanısı ile izlenen beş olgu sunulmuştur. *Klinik Dergisi 2010; 23(3): 116-9.*

**Anahtar Sözcükler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, Türkiye.

#### Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is an acute and serious viral disease that is transmitted by the bites of ticks and clinically manifested with fever and bleeding. Although the disease has been continuously diagnosed in Turkey since 2002, few cases have been reported from Western Anatolia. In this report five confirmed cases of CCHF are presented. *Klinik Dergisi 2010; 23(3): 116-9.*

**Key Words:** Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, Turkey.

#### Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Ortadoğu'da görülen ölümcül bir viral enfeksiyondur. KKKA etkeni Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsine ait bir RNA virusudur. Virusun suşuna ve epidemiyolojik özelliğine göre mortalite oranları %5-30 arasında değişmektedir. Hastalık insana infekte kene ısırığı ya da hasta kişinin kan veya vücut sıvıları ile temas sonrası bulaşmaktadır (1).

Türkiye'de KKKA hastalığı, ilk olarak 2002 yılında Tokat yöresinde tespit edilmiştir. Aynı yörede 2003 yılında 75 olgu saptanmıştır. Özellikle İç Anadolu bölgesinde 2002-2003 yıllarında Kızılırmak havzası, Tokat, Sivas, Yozgat illerinden KKKA salgınları bildirilmiştir (2). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2002-2007 yılları arasındaki konu ile ilgili sörveyans çalışma sonuçlarına göre toplam KKKA olgu sayısı 1820 olarak bildirilmiştir. Ölüm oranı %5 (92/1820) olarak hesaplanmıştır. Olguların üçte ikisi Orta-Doğu Anadolu bölgesinden bildirilmiştir. Olguların %64.4'ü kırsal alanda yaşamakta olup, kadın/erkek oranı 1/1.13'tür. Olguların %68.9'unda kene ile temas öyküsü olup, olguların çoğu (%84.1) Mayıs, Haziran, Temmuz aylarında görülmüştür (3). Türkiye'de KKKA hastalığı

açısından endemik olan Orta, Doğu Anadolu bölgeleri ve Karadeniz'in batı ve güney kesiminden bildirilmiş çok sayıda çalışma mevcutken, hastalığın sporadik olarak görüldüğü Batı Anadolu bölgesinden az sayıda olgu bildirilmiştir (4-8). Bu çalışmada, literatürde az sayıda olgu tespit edilmiş olan Batı Anadolu Bölgesi'nden gelen, KKKA kesin tanısı ile izlenen beş olgu sunulmuştur.

#### Olgular

Olguların 4'ü erkek, 1'i kadın olup yaş ortalaması 42.2 (17-67) idi. Olguların 4'ünde kene tutunması öyküsü vardı. Olguların 1'i ise hayvanlarından kene temizlemişti. Olguların epidemiyolojik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de, başvuru anındaki laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu çalışmada hastaların serum örnekleri, tanı amacıyla Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvarı'na gönderilerek Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemleri ile antijen ve/veya antikor çalışılarak değerlendirildi.

Olguların tedavi protokolleri, klinik ve laboratuvar bulgularına göre belirlendi. Fizik bakışı normal ve laboratuvar değerlerinde minimal bozukluk (kreatin kinaz [KK

*XI<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society of Clinical Virology (27-30 Eylül 2009, İstanbul)'de bildirilmiştir.*

*Presented in the XII<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society of Clinical Virology (27-30 September 2009, İstanbul).*

#### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Bahar Örmən, İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye  
Tel./Phone: +90 232 244 44 44 Faks/Fax: +90 232 243 15 30 E-posta/E-mail: bormen2002@yahoo.com

doi:10.5152/kd.2010.31

**Tablo 1. Olguların Epidemiyolojik Özellikleri ve Klinik Bulguları**

	<b>Olgu 1</b>	<b>Olgu 2</b>	<b>Olgu 3</b>	<b>Olgu 4</b>	<b>Olgu 5</b>
<b>Meslek</b>	Çoban	Çiftçi	Çiftçi	Ev hanımı	Öğrenci
<b>Yerleşik Yaşam Bölgesi*</b>	Ovakent, Ödemiş, İzmir	Karacahayıt, Söke, Aydın	Değirmendere, Menderes, İzmir	Büyükhususuk köyü, Ayvacık, Çanakkale	Seferihisar, İzmir
<b>İnkübasyon</b>	5 gün	3 gün	2 gün	3 gün	1 gün
<b>Yakınma</b>	Ateş, bulantı ve kusma, idrarda kanama	Halsizlik, iştahsızlık, burun kanaması	Kırıklık, yorgunluk	Ateş, karın ağrısı	Ateş, karın ağrısı, bulantı
<b>Ateş</b>	38°C	37°C	36.7°C	37.5°C	37.6°C
<b>Fizik Bakı Bulguları</b>	Servikal mikrolen-fadenopati, inguinal bilateral lenfadenopati	Epistaksis	–	Konfüzyon, konjunktivit, ağız mukozası ve deride peteşi ve ekimozlar, takipne, takikardi	–

\*Hastaların hiçbirinde KKKA açısından endemik bölgeye seyahat öyküsü yoktur.

**Tablo 2. Olguların Başvuru Laboratuvar Bulguları**

	<b>Olgu 1</b>	<b>Olgu 2</b>	<b>Olgu 3</b>	<b>Olgu 4</b>	<b>Olgu 5</b>
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	750	1320	2400	4690	4110
Hemoglobin (gr/dl)	14	10	13.6	9.31	13.6
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	16 300	26 700	55 600	120 000	204 000
ALT (İÜ/lt)	147	229	168	1280	19
AST (İÜ/lt)	250	812	127	6189	50
LDH (İÜ/lt)	635	693	271	8697	240
CK (İÜ/lt)	121	381	198	728	1276
aPTT (saniye)	43.5	42.9	24.8	87.4	23.3
PT (saniye)	11.1	12	13.1	15	13
INR	0.94	1	1.08	1.22	1.07
Sedimantasyon (mm/saat)/CRP	2/negatif	49/negatif	7/negatif	43/pozitif	15/negatif
KKKA PCR/ ELISA IgM	PCR+	PCR+/IgM+	PCR+	PCR+	PCR+

değeri yüksek, alanin aminotransferaz [ALT] değeri normalin üst sınırında yüksek olan bir olguya (Olgu 5) ribavirin ve destek tedavisi verilmedi. Aspartat aminotransferaz (AST), ALT, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ılımlı yüksek olan ve trombositopeni (>50 000/mm<sup>3</sup>) ve lökopenisi olan bir olguya (Olgu 3) yalnızca ribavirin tedavisi verildi. Trombosit sayısı <50 000/mm<sup>3</sup> ve aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) uzamış olan iki olguya (Olgu 1, Olgu 2) ribavirin ve destek tedavisi olarak taze donmuş plazma verildi. Çanakkale'den hastanemize sevk edilen ve hastalığının ikinci haftasında olan olguya (Olgu 4) ribavirin tedavisi başlandı. Kanama bulguları bulunan bu olguya taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Solunum yetmezliği nedeniyle intübe edilen olgu mekanik ventilatöre bağlandı. İzlemi sırasında akut böbrek yetmezliği geliştiği için hemodiyaliz programına alındı. Akciğer enfeksiyonu bulguları gelişen olguya seftriakson tedavisi başlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları giderek bozulan olgu yaygın damar içi koagülasyon ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle yatışının dördüncü gününde kaybedildi.

Klinik yakınmaları düzelen, laboratuvar bulguları normal değerlere yaklaşan iki olgu (Olgu 2, Olgu 3) ribavirin tedavisinin

birinci haftası sonunda tedavilerini 10 güne tamamlamak ve poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. On gün sonraki kontrollerinde laboratuvar değerleri normal olarak saptandı.

Bir olgu (Olgu 1) ribavirin tedavisi 10 güne tamamlanarak, klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen taburcu edildi. Herhangi bir tedavi verilmeyen, klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen bir olgu (Olgu 5) yatışının altıncı gününde taburcu edildi. Olguların tedavi ve prognozları Tablo 3'te özetlenmiştir.

### İrdeleme

KKKA konusunda Türkiye'de yayımlanan çalışmaların büyük kısmında olgular bu hastalık açısından endemik olan Orta, Doğu Anadolu bölgeleri ve Karadeniz'in batı ve güney kesiminden bildirilmiştir (4-6,9). Hastalığın sporadik olarak görüldüğü Batı Anadolu'dan az sayıda olgu yayınlanmıştır (7,8). Bu çalışmada da olguların çoğunluğu Batı Anadolu kırsalında yerleşik hayat sürmekte olup KKKA açısından endemik olan bölgelere yolculuk öyküsü taşımamaktaydı.

Kırsal bölge hastalığı olarak da tanımlanan KKKA daha çok hayvancılıkla uğraşan çiftçilerde ilkbahar yaz aylarında

**Tablo 3. Olguların Tedavi ve Prognozları**

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Tedavi	Ribavirin, trombosit süspansiyonu	Ribavirin, TDP,* trombosit süspansiyonu	Ribavirin	Ribavirin, seftriakson, TDP,* trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, hemodiyaliz, mekanik ventilasyon	-
Prognoz	Klinik ve laboratuvar iyileşme	Klinik iyileşme	Klinik iyileşme	Ölüm	Klinik ve laboratuvar iyileşme
Yatış süresi (gün)	10	7	8	4	6

\*Taze donmuş plazma.

görülmektedir (3). Bu çalışmadaki olguların tümü yaz mevsiminde başvurmuş olup çoğunluğu hayvancılık ve çiftçilikle uğraşmaktaydı.

Öztürk ve arkadaşları (10), 20 KKKA olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında, hastalığın inkübasyon süresini ortalama 4.1 gün olarak tespit etmişlerdir. Sunulan olguların ortalama inkübasyon dönemi 2.8 gün idi. Inkübasyon süresinin kısa olması hastaların keneleri uygun olmayan şekilde kendilerinin çıkarması nedeniyle geçen virus yükünün fazla olmasına bağlanabilir (11,12).

KKKA'nın kliniği inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemlerini içermektedir. Bu çalışmada, başvuru sırasında olguların üçü prehemorajik, ikisi ise hemorajik dönem bulguları taşımakta idi. Literatürde KKKA olgularının AST, ALT, LDH, KK değerlerinde yükselmenin, aPTT, PT'de uzamanın, trombosit sayısında düşmenin kötü prognoz kriterleri olarak tanımlanmış olduğu görülmektedir (9,10,13,14). Bu çalışmada yaşamını kaybeden olgunun ALT, AST, KK ve aPTT değerleri, iyileşen diğer hastalarla karşılaştırıldığında belirgin düzeyde yüksek idi. Trombosit sayısının normal değerlerde olması hastaya kliniğimize başvuru öncesinde Çanakkale Devlet Hastanesi'nde trombosit süspansiyonu, kan transfüzyonu uygulanmış olmasından kaynaklanıyordu. İyileşen olgularda ALT <700 İÜ/lit ve en düşük trombosit sayısı 16 300/mm<sup>3</sup> idi. Bu çalışmada, kötü prognoz kriteri olarak belirtilen laboratuvar bulgularının birden fazlasının birlikteliğinin yanı sıra, hastanın klinik yakınmaları ile bulgularının derecesi ve süresinin de hastalık prognozunda rol aldığı görülmüştür.

KKKA tanısında ELISA ve PCR kullanılmaktadır. Hastalığın başlamasından 7 gün sonra serumda IgM ve IgG antikorları saptanabilir. Serumda spesifik IgM 4 ay, IgG 5 yıl pozitif kalabilir. PCR hastalığın tanısında son derece özgül, duyarlı, hızlı bir yöntemdir (15). Bu çalışmadaki olguların tümünde PCR testinin erken dönemde başvurmaları nedeniyle pozitif saptandığı düşünüldü.

KKKA hastalığının günümüzdeki tedavisi destekleyici tedavi ve ribavirin tedavisinden oluşmaktadır. Destek tedavisi olarak hastalığın şiddetine göre sıvı, elektrolit, kan ve kan ürünleri verilir. KKKA tedavisinde ribavirin etkinliğini gösteren randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak ribavirin etkinliği birçok klinik gözlemsel çalışmada gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada ribavirin hastalığın erken döneminde kullanılmasının yararlı etkisi olduğu belirtilmiştir

(16-18). Ancak Köksal ve arkadaşları (19)'nın 136 KKKA olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada 64 olguya ribavirin tedavisi verilmiş, 72 olguya ise sadece destek tedavisi uygulanmıştır. Ribavirin kullanımının KKKA hastalığının prognozu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ve kan lökosit sayısının normal değerlere dönmesinin daha uzun sürede gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeniyle ribavirin tedavisi etkinliği hakkında yeterli yorum yapılamadı. Ancak kaybedilen olguda ribavirin tedavisinin geç dönemde başlanması nedeniyle etkili olmadığı düşünüldü.

KKKA hastalığının endemik olduğu bölgelerden özellikle yaz aylarında gelen, yüksek ateş, kanama bulguları, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, trombositopeni ve lökopeni saptanan olgularda KKKA araştırılmalıdır. Bu çalışmada Batı Anadolu Bölgesi endemik bölge olmamasına rağmen, yukarıdaki benzer klinik bulgularla gelen ve kene teması öyküsü bulunan olgularda KKKA hastalığının da ayırıcı tanıda yer alması gerektiği vurgulandı.

### Teşekkür

Serum örneklerinin çalışılmasındaki yardımlarından dolayı Refik Saydam Hıfzısıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimizi sunarız.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Turkey: a zoonosis which can cause nosocomial infection: invited commentary. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2008; 28(5): 677-9.
2. Kara A. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Türk Pediatr Arş*. 2008; 43: 108-18.
3. Yılmaz G, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(3): 380-6.
4. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H; Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 4): 385-9.
5. 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; 39(2): 284-7.
6. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect.* 2006; 52(3): 207-15.
  7. Ertugrul B, Uyar Y, Yavas K, et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in western Anatolia, Turkey. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(6): e431-6.
  8. Suntur BM, Hepguler KS. Kırım-Kongo kanamalı ateşi: Kütahya'dan iki olgu sunumu. *İnfeks Derg.* 2007; 21(1): 45-7.
  9. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008; 12(4): 374-9.
  10. Öztürk DB, Kuşçu F, Gürbüz Y, Gül S, Tütüncü EE, Şencan İ. Kliniğimizde 2006-2007 yılları arasında takip ettiğimiz 20 Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2008; 21(3): 93-6.
  11. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14.
  12. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(6): 551-4.
  13. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008; 78(1): 125-31.
  14. Tasdelen Fisgin N, Tanyel E, Doganci L, Tulek N. Risk factors for fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Trop Doct.* 2009; 39(3): 158-60.
  15. Ergönül Ö. Viral kanamalı ateşler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1251-65.
  16. Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(8): 929-33.
  17. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşinin tedavisinde erken ribavirin kullanımı. *Klimik Derg.* 2010; 23(1): 1.
  18. Özbey-Bakır S. Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarında erken ribavirin kullanımının fataliteye etkisi. *Klimik Derg.* 2010; 23(1): 6-9.
  19. Koksall I, Yilmaz 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.