

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ve Bruselloz Koinfeksiyonu: Bir Olgu Sunumu

Coinfection of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever and Brucellosis: A Case Report

Alper Tahmaz , Mustafa Deniz , Veli Günay , Nefise Öztoprak 

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ve bruselloz ülkemizde yaygın olarak görülen zoonotik hastalıklardır. KKKA ve brusellozun bulguları arasında ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma ve ishal yer alır. KKKA'da cilt, mukoza, organ kanamaları ve kreatin kinaz (CK) yüksekliği görülebilir. Her iki hastalığın laboratuvar bulguları lökopeni, trombositopeni, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzamasıdır. Bu olgu KKKA ve brusellozun karışabileceğini ve koinfeksiyonun mümkün olduğunu vurgulamak amacıyla sunuldu. Kırk altı yaşında çobanlık yapan erkek hastanın on gün önce keçilerinden biri ölmüş, kesip köpeklere yem olarak vermişti. Üç gün sonra ateş, üşüme, titreme, halsizlik şikayetleri başlamış; beşinci günde 4-5 defa olan sulu, kansız ishal şikayeti eklenmişti. Semptomların yedinci gününde artan halsizlik, oral alımda azalma ve uykuya eğilim şikayetleriyle hastanemizin acil servisine başvuran hasta kliniğimize yatırıldı. Hastanın kene tutunma öyküsü yoktu; ancak KKKA açısından endemik bölgede yaşıyordu, genel durumu iyiydi ve ateşi yoktu. Sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 3600/mm³, trombosit sayısı 9000/mm³, ALT 1871 Ü/lt, AST 7626 Ü/lt, LDH 9283 Ü/lt, CK 516 Ü/lt, aPTT 100.4 saniye, kreatinin (Kr) düzeyi 1.8 mg/dl idi. *Brucella* serum tüp aglütinasyon testi 1/20, *Brucella* "immunocapture" aglütinasyonu 1/320 titrede pozitif. KKKA polimeraz zincir reaksiyonu ve KKKA IgM antikorları pozitif. Hastaya beş gün intravenöz immün globulin verildi; trombosit ve taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Takiplerde ateş ve kanama bulgusu olmadı; Kr düzeyleri düştü. Yatışının 12. gününde taburcu edildi; rifampisin ve doksisisiklin tedavisi altı haftaya tamamlandı. Ülkemizin bruselloz ve KKKA açısından endemik bir bölge olduğu göz önüne alındığında, her iki enfeksiyonun ayırıcı tanıda akla getirilmesi önem taşımaktadır. *Klimik Dergisi 2019; 32(3): 341-3.*

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, bruselloz, zoonozlar, koinfeksiyon.

Abstract

Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) and brucellosis are widely seen zoonotic diseases in Turkey. Their common clinical manifestations include fever, headache, fatigue, nausea, vomiting and diarrhea. Bleedings and creatine kinase (CK) elevation can be seen in CCHF. Laboratory findings of both diseases are leukopenia, thrombocytopenia, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH) elevation and activated partial thromboplastin time (aPTT) prolongation. We presented a 46-year-old male shepherd to emphasize that coinfection is possible. Ten days ago, when one of his goats died, he cut it and gave it to the dogs as food. Three days later, he had fever, chills, and fatigue. On the 5th day, a watery diarrhea was added. On the 7th day of the symptoms, he was admitted to the emergency department with increased fatigue, decreased oral intake and tendency to sleep. He had no history of tick bite, but he lived in the endemic region for CCHF, his general condition was good and he had no fever. Physical examination was unremarkable. White blood cell count was 3600/mm³, platelet count was 9000/mm³, ALT was 1871 U/L, AST was 7626 U/L, LDH was 9283 U/L, CK was 516 U/L, aPTT was 100.4 seconds, and creatinine (Cr) was 1.8 mg/dL. *Brucella* serum tube agglutination was positive at 1/20 dilution; *Brucella* immunocapture agglutination was positive at a titer of 1/320. CCHF polymerase chain reaction and CCHF IgM antibodies were positive. He was given intravenous immune globulin for 5 days, and went through platelet and fresh frozen plasma replacement. During follow-up, no fever or bleeding was observed. Cr levels decreased. He was discharged on the 12th day of hospitalization, and rifampin and doxycycline treatment was completed in six weeks. Considering that our country is endemic for both brucellosis and CCHF, it is important to include both infections in the differential diagnosis. *Klimik Dergisi 2019; 32(3): 341-3.*

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, brucellosis, zoonoses, coinfection.

ORCID iDs of the authors: A.T. 0000-0001-8674-2141; M.D. 0000-0003-0401-1148; V.G. 0000-0001-9151-0636; N.Ö. 0000-0001-6382-2229

Cite this article as: Tahmaz A, Deniz M, Günay V, Öztoprak N. [Coinfection of Crimean-Congo haemorrhagic fever and brucellosis: A case report]. *Klimik Derg.* 2019; 32(3): 341-3. Turkish.

XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Mart 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir. Presented at the XVIIIth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (22-26 March 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Alper Tahmaz, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muratpaşa, Antalya, Türkiye
E-posta/E-mail: alpertahmaz@hotmail.com

(Geliş / Received: 23 Nisan / April 2019; Kabul / Accepted: 21 Eylül / September 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.87

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), nadir görülmesine rağmen insanlarda öldürücü olabilen zoonotik bir viral kanamalı ateş sendromudur. KKKA etkeni *Bunyavirales* takımının *Nairoviridae* ailesindeki *Orthonairovirus* cinsi içinde yer alan bir RNA virusudur (1). En sık *Hyalomma* cinsi kenelerin insana tutunmasıyla bulaşır. İnfeksiyon insanlara infekte kenelerin ezilmesi, kene ısırıklarıyla ve infekte insan veya hayvanların kan veya dokularına temasla bulaşabilmektedir. Hastalık için risk grubunu tarım çalışanları ve hayvancılık yapanlar başta olmak üzere endemik bölgelerde çalışan veterinerler, sağlık personeli oluşturmaktadır. Hastalık ülkemizde en sık yaz aylarında görülmektedir. KKKA'da üç yedi günlük inkübasyon döneminden sonra ani başlayan ateş, baş ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı, bulantı ve kusma gibi hafif bir klinik tabloyla ya da ciddi kanamalar, bilinç bulanıklığı, şok ve ölüme kadar varan ciddi ve ağır bir klinik tabloyla seyredebilir. Yüksek mortalite hızı nedeniyle erken tanı ve tedavi çok önemlidir (2,3). KKKA klinik semptomlar ve laboratuvar sonuçları açısından birçok hastalıkla karışabilir. Özellikle endemik bölgelerde benzer klinik ve laboratuvar sonuçları nedeniyle bruselloz mutlaka ayırıcı tanılar arasında olmalıdır. Bu yazıda hayvan kesimi ve işleme öyküsü olan ancak kene tutunma öyküsü olmayan, bruselloz ve KKKA tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Kırk altı yaşında dağda çobanlık yapan erkek hastanın on gün önce keçilerinden biri ölmüş, hayvanı kesip köpeklere yem olarak vermişti. Hayvanı keserken herhangi bir koruyucu önlem almamıştı. Üç gün sonra ateş, üşüme, titreme ve halsizlik yakınmalarıyla bir devlet hastanesinin acil servisine başvuran hastada üst solunum yolu infeksiyonu düşünülmüş ve oral antibiyotik tedavisi reçete edilerek taburcu edilmişti. İki gün sonra yakınmalarına ateş ve günde dört beş defa olan sulu, kansız bir ishal eklenmişti. İshali dört gün sürmüştü, ancak ateş yüksekliği devam etmişti. Semptomlarının başlangıcının yedinci gününde artan halsizlik, oral alımda azalma ve

uykuya eğilim gelişmesi üzerine hastanemizin acil servisine başvuran hasta kliniğimize yatırıldı.

Fizik incelemede genel durumu iyiydi; vücut sıcaklığı 36.4°C idi. Kene tutunma öyküsü yoktu. Laboratuvar incelemesinde lökopeni, trombositopeni, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve kreatinin yüksekliği ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması mevcuttu (Tablo 1). Kan kültüründe üreme olmadı. Anti-HIV testi negatif ve viral hepatit serolojisinde özellik yoktu. "Rose" Bengal testi negatif, *Brucella* serum tüp aglütinasyon testi 1/20, *Brucella* "immunocapture" aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif. KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve KKKA IgM pozitif. Hastaya beş gün süreyle trombositopeni için günde tek doz intravenöz immün globulin (IVIG) tedavisi, ilk üç gün üç ünite aferez trombosit ve altı ünite taze donmuş plazma (TDP) replasmanı yapıldı. Transaminaz yüksekliği nedeniyle bruselloz tedavisi bir hafta süreyle ertelendi. Yatışının yedinci gününde transaminazları düzelen hastaya ikili (rifampisin 1×600 mg ve doksisisiklin 2×100 mg) bruselloz tedavisi başlandı. Takiplerde hastanın ateşi ve kanama bulgusu olmadı; akut böbrek yetmezliği (ABY) ve karaciğer enzimlerindeki yükseklik destek tedavisiyle düzeldi. Yatışının 12. gününde taburcu edildi; bruselloz tedavisi altı haftaya tamamlandı.

İrdeleme

Kırsal alan hastalığı olarak bilinen KKKA yönünden tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar yüksek risk altındadır (2,3). Hastamız kırsal kesimde yaşamakta ve hayvancılıkla uğraşmaktaydı. Önceki yayınlarda hastamızda olduğu gibi KKKA erişkin yaş grubunda erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (4,5). Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, infekte doku ve kanla temas etmemelidirler (2,3,6). Olgumuzda kene tutunma öyküsü yoktu; ancak yakınmaların başlangıcından üç gün önce keçi kesimi ve et işleme öyküsü mevcuttu. Hayvan kesim işleminde herhangi bir koruyucu donanım kullanılmamıştı.

Tablo 1. Olgunun Günlük Laboratuvar Takibi Sonuçları

Parametreler	Günler						
	1	2	3	4	5	6	7
Lökosit sayısı (/mm ³)	3600	2000	2900	4400	4900	4600	4700
Hemoglobin (gr/dl)	15.1	12.9	11.5	12	12	11	11
Trombosit sayısı (/mm ³)	9000	25 000	37 000	37 000	48 000	50 000	74 000
ALT (Ü/lt)	1871	1588	1540	1109	767	526	228
AST (Ü/lt)	7626	6116	5605	2998	1395	650	163
LDH (Ü/lt)	9283	8526	5034	2358	1100	672	408
CK (Ü/lt)	516	421		362			
aPTT (saniye)	100.4	83	42.7	43.0	41.2		31.6
CRP (mg/dl)	25			10			

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, CK: kreatin kinaz, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C-reaktif protein.

Ülkemizden bildirilen olguların çoğuna, Mart ve Ekim ayları arasında, özellikle kenelerin aktif olduğu Haziran ve Temmuz aylarında tanı konulmuştur. Bildirilen olgular özellikle Tokat, Sivas, Yozgat ve Çorum gibi Türkiye'nin orta ve kuzey kesimlerinden bildirilmiştir (3,4). Akdeniz bölgesi hastalığın görüldüğü endemik bölgelerden biri değildir. Mart-Ekim dönemlerinde ateş yüksekliği olan hastalar KKKA açısından irdelenmelidir. Olgumuz Mart ayında gelmiş olup bölgenin ikliminin sıcak olması sebebiyle KKKA olabileceği düşünülmüştür. Kuluçka süresi kene tutunması sonrası genellikle 1-3 gündür; ancak bu süre 9-10 güne kadar uzayabilmektedir. İnfekte kan, vücut sıvısı veya diğer dokularla doğrudan temas sonrası olan bulaşmada inkübasyon süresi 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (2-4). Olgumuzun da infekte hayvan temasından üç gün sonra şikayetleri başlamıştı. Başlangıçta gribal infeksiyon benzeri halsizlik, myalji, baş dönmesi, baş ağrısı, fotofobi, mide bulantısı, kusma ve boğaz ağrısı görülebilir. İshal ve yaygın karın ağrısı eşlik edebilir. Hastada konfüzyon, ajitasyon, uyku hali ve depresyon gibi bulgular da görülebilir. Diğer klinik bulgular, takikardi, lenfadenomegali, ağız ve boğaz gibi mukozal yüzeylerde ve cilt üzerinde peteşiyal döküntülerdir. Ekimoz, melena, hematüri, epistaksis ve diş eti kanaması gibi diğer hemorajiler de görülebilir (2-4). Olgumuzda ateş, halsizlik, ishal, oral alımda azalma ve genel durum bozukluğu şikayetleri ön plandaydı. Takipleri esnasında halsizlik ve myalji eşlik etti. Olgumuzda kanama bulguları gözlenmedi.

Laboratuvar değerlerinde lökopeni ve trombositopeni dikkati çekmektedir. AST, ALT, CK ve bilirübin değerlerindeki yükselmeyi alkalen fosfataz, γ -glutamil transferaz ve LDH değerlerindeki yükselme izler. Protrombin zamanı, aPTT ve diğer pıhtılaşma testlerinde belirgin bozukluk görülmektedir (2-4). Hastamızda takiplerinde lökopeni, trombositopeni, AST, ALT, LDH, CK, aPPT yüksekliği ve ABY tablosu gözlemlendi.

Klinik ve laboratuvar parametrelerle benzer klinik oluşturan bruselloz açısından hasta tetkik edildi. "Rose" Bengal testi negatif, *Brucella* serum tüp aglütinasyonu 1/20, *Brucella* "immunocapture" aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif saptandı. KKKA'nın temel klinik bulguları arasında, bruselloza benzer şekilde ateş, baş ağrısı, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, bulantı, kusma ve ishal yer alır. KKKA, brusellozdan farklı olarak cilt, mukoza ve organ kanamalarıyla birlikte daha ağır bir klinik tabloyla seyredebilir (7). KKKA'nın laboratuvar bulguları, yine brusellozla benzer olarak lökopeni, trombositopeni, ALT, AST, LDH yüksekliğiyle birlikte aPTT uzamasıdır. Ayrıca KKKA'da CK yüksekliği de görülür. Her iki hastalık da, kırsal bölgelerde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda sık görülmektedir (7,8).

Hastalığın tedavisini antiviral ve destek tedavisi oluşturmaktadır. Ağır olgularda solunum desteği ve mekanik ventilasyon gerektirebilir. Olgular için uygun yoğun bakım koşulları hazırlanmalıdır (2-4,9). Olguların takibinde hematolojik parametreler yakından izlenmeli; gerekirse trombosit ve eritrosit süspansiyonu, ciddi hemorajik varlığında tam kan transfüzyonu uygulanmalıdır (9). Vakamızda destek tedavisi uygulandı.

Antiviral tedavi başlanmadı. İlk beş gün IVIG tedavisi, ilk üç gün üç ünite aferez trombosit ve altı ünite TDP verildi. KKKA tanısında PCR ve "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) kullanılmaktadır. PCR, KKKA virusu RNA'sının saptanmasında son derece özgül, duyarlı ve hızlı bir yöntemdir. Hastalığın başlamasından yedi gün sonra ELISA ile serumda IgM ve IgG antikorları da saptanabilir. Serumda spesifik IgM dört ay, IgG beş yıl pozitif kalabilir (2-4). Bizim vakamızda şikayetlerinin onuncu gününde gönderilen serum örneklerinde KKKA PCR ve KKKA IgM testleri pozitif. Tam kan sayımı ve biyokimya testleri dahil olmak üzere laboratuvar testleri sağ kalan hastalarda yaklaşık 5-9 güne normal sınırlara döner (2,9). Hastamızın laboratuvar değerleri onuncu günden sonra normale döndü. Yedi günlük takipte trombositopenide ve hepatit tablosunda düzelme devam eden hastanın bruselloz açısından doksisisiklin 2x100 mg ve rifampisin 1x600 mg tedavisi başlandı. Klinik ve laboratuvar olarak iyi olan hastamız yatışının on ikinci günü şifayla taburcu edildi. Bruselloz açısından tedavisi altı haftaya tamamlandı.

Olgumuz, KKKA ve bruselloz koinfeksiyonunun vurgulanması açısından önemlidir. Ülkemizin hem bruselloz hem de KKKA açısından endemik bir bölge olduğu göz önüne alındığında, her iki infeksiyonun ayırıcı tanıda akla getirilmesi önem taşımaktadır. Her iki hastalık da, olgumuzda görüldüğü gibi kırsal bölgelerde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda sık görülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Virus Taxonomy: 2018b Release [Internet]. Birmingham, AL: International Committee on Taxonomy of Viruses [erişim 23 Nisan 2019]. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
2. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14. [CrossRef]
3. 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.
4. Yılmaz GR, Buzgan T, İrmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(3): 380-6. [CrossRef]
5. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al. 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. [CrossRef]
6. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013; 100(1): 159-89. [CrossRef]
7. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(22): 2325-36. [CrossRef]
8. Uyar Y, Carhan A, Albayrak N, Altaş AB. 2008 yılı Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının laboratuvar tanısında PCR ve ELISA-IgM sonuçlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(1): 57-64.
9. Taşyaran MA, Özkurt Z. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: tedavi ve korunma. *Klinik Derg.* 2004; 17(3): 157-60.