

# Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: İki Olgu Sunumu

Fatma Sırmatel<sup>1</sup>, Nezih Yılmaz<sup>2</sup>, Öcal Sırmatel<sup>3</sup>, Benu Gürsoy<sup>1</sup>, Esen Dolgun<sup>4</sup>, İlker Kar<sup>5</sup>

**Özet:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), insanlarda yaygın kanamalar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan, yüksek ölüm oranı ile birlikte, akut viral bir hastalıktır. Son yıllarda, Orta Anadolu Bölgesi'nden bildirilen olgulara ek olarak biz de Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde kanama bulguları ile hastanemize başvuran olguları sunduk. Olguların laboratuvar ve klinik bulguları KKKA ile uyumluydu.

**Anahtar Sözcükler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi, yaygın kanama.

**Summary:** Crimean-Congo hemorrhagic fever. A report of two cases. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute viral illness characterized by massive bleeding and hepatic dysfunction associated with high fatality rate in humans. Last few years, in addition to cases presented in Middle Anatolian Region; we also present two cases from South-Eastern Anatolian Region. Both cases admitted to our hospital with bleeding signs and their laboratory and clinical findings were correlated with CCHF.

**Key Words:** Crimean-Congo hemorrhagic fever, massive bleeding.

## Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) insanlara kenelerin ısırması veya enfekte hastaların kan veya dokuları ile temas sonucu bulaşır (1-3). KKKA virusu, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsine ait tek sarmallı bir RNA virusudur. Bu hastalık 1944'te Kırım, 1956'da Kongo'da kırsal kesimde asker ve çiftçilerde kanama ile oldukça mortal seyreden klinik tablolar şeklinde görülmüştür (1-3). Yapılan filogenetik incelemelerde bunların aynı virus oldukları saptanmış ve bu Nairovirus türüne KKKA virusu ismi verilmiştir (2). KKKA virusu birden fazla organı etkileyen, yaygın ekimoz, iç organ kanamaları ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterize akut bir hastalıktır ve %8 ile %80 oranında ölümcül seyreder (4). KKKA olguları Arnavutluk, Irak, İran gibi Türkiye'ye yakın birçok ülkeden bildirilmiştir (5-7). Son yıllarda ülkemizde, Karadeniz Bölgesi, Sivas ve Tokat yörelerinde benzer olgular görülmüştür. Bildirilen olgularda trombositopeni ve yaygın kanamalar dikkati çekmektedir (4,8,9).

Hastanemize trombositopeni ve yaygın kanama bulguları ile başvuran hastaların serum örnekleri alınarak KKKA açısından ELISA ve PCR yöntemleriyle incelenmiştir. İki olguda da laboratuvar ve klinik bulgular hastalık için uyumlu bulunmuştur. Her iki olgu da kırsal kesimde yaşamaktaydı. Amacımız olguları ve klinik durumlarını literatür eşliğinde

sunmak ve ülkemizin her tarafında bu tip olguların olabileceğine dikkat çekmektir.

## Olgular

**Olgu 1:** 25 yaşında köyde yaşayan kadın hasta, yaklaşık beş gün önce başlayan halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, ağız içi kanama ve kol ve bacaklarda yaygın peteşiyal döküntü şikayetiyle başvurdu. Hastanın bilinci açık, oryante ve koopere idi. Hasta hemolitik anemi ve idiyopatik trombositopenik purpura ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 102/dakika ritmik, koltukaltı ateşi 37°C, karın hassas, organomegalisi yok, kol ve bacaklarda yaygın peteşileri vardı. Ayrıca hastanın skleralarında subikter gözlemlendi. Laboratuvar bulguları olarak lökosit sayısı 8800/mm<sup>3</sup>, trombosit 36 000/mm<sup>3</sup> hematokrit %38.8 ve hemoglobin 13.4 gr/dl, açlık kan şekeri 179 mg/dl, alanin aminotransferaz (ALT) 394 U/lt, aspartat aminotransferaz (AST) 832 U/lt, üre 84 mg/dl, kreatinin 1.1 gr/dl, total bilirubin 1.3 mg/dl, direkt bilirubin 1.2 mg/dl, INR 1.4, protrombin zamanı (PT) 17.4 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 82.1 saniye, laktat dehidrogenaz (LDH) 2781 U/lt, kreatin fosfokinaz (CPK) 2037 U/lt, HBsAg (-), anti-HCV (-), anti-HIV (-), anti-HAV IgG (+) olarak bulundu.

Hastanın yapılan abdominal ultrasonografisinde, periportal ekojenite artışı, pelvis içinde yaygın sıvı, safra kesesi duvarında kalınlaşma ve duvar çevresinde sıvı toplanması saptandı.

Hasta yoğun bakıma alındığında menstrüasyon dışı vajinal, dişeti ve gastrointestinal sistem (GİS) kanaması (hematemez ve melena şeklinde) başladı. Hastaya semptomatik olarak taze donmuş plazma, eritrosit ve trombosit süspansiyonu, ampirik olarak ampisilin-sulbaktam (3x1 gr/gün) ve dengeli sıvı ve elektrolit tedavisi verildi. Ancak hasta, gelişinin ikinci gü-

- (1) Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa
- (2) Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, Viroloji Laboratuvarı, Şihhiye-Ankara
- (3) Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiyagnostik Anabilim Dalı, Şanlıurfa
- (4) Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa
- (5) Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Şanlıurfa

nü yakınlarının isteği üzerine hematoloji ünitesi olan başka bir merkeze sevk edildi. Hastanın kemik iliği aspirasyonunun yapıldığı ve hematolojik bir bozukluk lehine bulgu saptanmadığı ve hastanın üçüncü günü kaybedildiği öğrenildi. Hastanın sevk edilmeden önce alınan kan örneğinde KKKA antikorları ELISA (IgG ve IgM) ve PCR ile pozitif olarak saptandı (Tablo 1).

**Olgu 2:** Köyde yaşayan, 44 yaşında bayan hasta, bulantı-kusma, karın ağrısı, ağızdan kan gelmesi şikayetiyle acil servise başvurdu. Yaklaşık beş gündür günde 5-6 kez kanlı kusması olan hastanın, üst GİS kanaması ön tanısıyla gastroenteroloji kliniğine yatırıldı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde genel durumu kötü, bilinç açık, koopere, oryante idi. TA 130/90 mmHg, nabız 80/dakika, koltukaltı ateşi 37.2°C olarak ölçüldü. Orofaringeal değerlendirmede ağız içinde yaygın enanem ve sol alt ekstremitede ekimoz bulgusu dışında başka bir bulguya rastlanmadı. Hastanın laboratuvar incelemesinde, lökosit 3050 hücre/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 13 gr/dl, hematokrit %39, trombosit 35 000/mm<sup>3</sup>, glikoz 142 mg/dl, üre 52 mg/dl, kreatinin 0.8 mg/dl, ürik asid 2.5 mg/dl, AST 538 U/l, ALT 137 U/l, gamma glutamil transferaz (GGT) 641 U/l, alkalen fosfataz (ALP) 448 U/l, total bilirübin 3 mg/dl, direkt bilirübin 2.6 mg/dl, total protein 5.3, albumin 3.4, CK-MB 10.3 (1-6) ng/ml, CPK 695 U/l, LDH 1632 U/l, amilaz 170 U/l, Na 147 mEq/l, K 5.1 mEq/l, Cl 97 mEq/l, Ca 7.6 mg/dl, fosfor 2.28 mg/dl, PT 14.58 saniye, INR 1.21, aPTT 62.60 saniye, fibrinojen 111.21 mg/dl (212-488), anti-HBs pozitif, HBsAg ve anti-HCV negatif olarak bulundu. Karın ultrasonografisinde barsak ansları arasında serbest sıvı saptandı. Yapılan üst GİS endoskopisi erozif kanamalı pangastrit olarak değerlendirildi.

Hastanın takibi sırasında trombositlerin mm<sup>3</sup>'te 35 000'den 7000'e gerilemesi ve periferik yaymada atipik hücrelerin tespit edilmesi üzerine hasta hematoloji ünitesi olan başka bir merkeze sevk edildi ve kaybedildiği öğrenildi. Hasta sevk edilmeden önce alınan kanında KKKA yönünden incelemesinde ELISA ile KKKA IgM pozitif, IgG negatif, KKKA-PCR pozitif saptandı (Tablo 1).

### İrdeleme

Kırsal kesimde yaşayan ve keneler ile temas öyküsü olan ve akut olarak ateş ve döküntü şikayeti ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda KKKA'yı düşünmek gerekmektedir (1). Hastalığın inkübasyon dönemi 2-7 gündür. Kuluçka dönemi takiben ateş, üşüme ve titreme, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, fotofobi ve trombositopeni ile seyreden yaygın kanamalar görülebilir (1). Ciddi olgularda hastalığın başlangıcından 3-6 gün sonra kanama bulguları gelişir (3). Hem ağız, burun ve mide gibi iç mukozal yüzeylerde hem de deride peteşiyal döküntü ortaya çıkar. Peteşiler ekimoza ilerleyebilir ve büyük ekimozlar gelişebilir. Hastalarda kanama eğilimi vardır. Hematemez, melena, epistaksis, hematüri, dişeti kanaması, vajinal kanama ve iç organ kanamaları gibi diğer hemorajik bulgular ortaya çıkar (10). Birinci olgu ağızdan kan gelmesi şikayetiyle başvurmuş ve ilk değerlendirildiğinde üst ve alt ekstremitelerde peteşiyal döküntüler tespit edilmiş, hastanın takipleri sürecinde dişeti, vajinal, GİS (hematemez ve melena) kanamaları görülmüştür. İkinci olgumuz GİS kanama bulguları (hematemez ve melena) ile hastaneye başvurmuş ve ilk muayenede hastada orofaringeal enanem ve

**Tablo 1. Olguların Laboratuvar Bulguları**

	Olgu 1	Olgu 2
AST (U/l)	832	538
ALT(U/l)	394	137
LDH(U/l)	2781	1632
CPK(U/l)	2037	695
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	8800	3050
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	36 000	35 000
Hemoglobin(gr/dl)	13.4	13.0
PT (saniye)	17.4	14.58
aPTT (saniye)	83.4	111.21
INR	1.4	1.21
KKHA IgM	+	+
KKHA IgG	+	-
KKHA -PCR	+	+

sol alt ekstremitede ekimoz saptanmıştır.

Mortalite çoğunlukla ilk 5-10 gün içerisinde görülür. Trombositopeni, lökopeni, karaciğer ve doku yıkım enzimlerinde yükselme önemli laboratuvar bulgularıdır (5). Yapılan bir çalışmada INR, AST, LDH ve CPK'nın ölen olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (9). Yine yapılan başka bir çalışmada, düşük trombosit sayısı, PT ve aPTT uzaması, yüksek AST ve ALT değerleri ve düşük fibrinojen düzeyi fatal olgularda anlamlı bulunmuştur (11). Literatür bilgileriyle uyumlu olarak, ikinci olgumuzda lökopeni görüldükten, birinci olgumuzda lökosit değeri normal olarak bulunmuştur. Yine her iki olgumuzda da karaciğer enzimleri (ALT ve AST), LDH ve CPK değerleri yüksek tespit edilmiştir.

Hastalığın ilk beş günü içinde lökosit sayısı 10x10<sup>9</sup> hücre/l veya üzeri, trombosit sayısı 20x10<sup>9</sup>/lt veya altı, AST düzeyi 200 U/l veya üzeri, ALT 150 U/l veya üzeri, aPTT 60 saniye ve üzeri veya fibrinojen düzeyi 110 mg/dl veya altında ise bu hastaların %90'mın ölümcül seyrettiği bildirilmiştir (2). Türkiye'de 54 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, hematemez, melena, somnolansın fatal olgularda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (11). İzlediğimiz iki olgudan birincisi hasta yakınlarının isteği ile, ikincisi ise hastanın trombosit sayısının hızla düşmesi üzerine dahiliye kliniğine hematoloji ünitesi olan başka merkezlere gönderildi. Her iki olgumuzda yaygın kanamalar mevcuttu ve sevk edildikleri kliniklerde öldükleri öğrenildi.

Tanı amacıyla hücre kültürlerinden virus izolasyonu, moleküler yöntemler (revers transkriptaz PCR) ve kanda KKKA virusu antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarının araştırıldığı ELISA ve indirekt fluoressan antikor testleri kullanılmaktadır (2,3,12). Her iki olgumuzda da PCR ve ELISA ile KKKA IgM antikorları pozitif olarak bulunmuştur. Olgularımız ciddi trombositopeni ve kanama ile seyreden hastalardı ve bulguları da KKKA kliniği ile uyumluydu.

Ülkemizde ilk KKKA olguları 2001-2003 yıllarında orta ve kuzey bölgelerimizden bildirilmiştir (4,8,9). Yapılan çalışmalarda erken dönemde ribavirin tedavisinin mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (8). Her iki olgumuz da ilk önce iç hastalıkları kliniği tarafından değerlendirilmiştir. Bu hastalarda trombositopeni ve yaygın kanamalar nedeniyle

le ilk etapta primer hematolojik bir problem düşünülmüştür ve erişkin hematoloji kliniğimiz olmadığı için hematoloji birimi olan başka merkezlere sevk edilmişlerdir. Kliniğimizin, olgulardan daha sonra haberinin olması üzerine tanı, biyokimya laboratuvarından alınan serum örneklerinin Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'nde, serolojik ve moleküler yöntemlerin pozitif bulunmasıyla konulmuştur. Bu nedenle hastalara ribavirin tedavisi başlanamamıştır.

Bizim iki olgumuz da kırsal kesimde yaşamaktaydı ve hızla mortal seyreden bu olgularda KKKA için spesifik IgM antikorları ve PCR pozitif olarak bulundu. Olgularda KKKA düşünülmeyişi için kene ile temas öyküsü sorgulanmamış, yakın çevresinden benzer başka olgular hakkında bilgi edinilememiştir. Hastalarda başvuru şikayetleri ve trombositopeni nedeniyle öncelikle primer hematolojik bir bozukluk düşünülmüşü tanının geç konulmasına ve bu da hastaların kaybına neden olmuş olabilir.

Bu iki olgu, yöremizde tespit edebildiğimiz ilk olgular olmaları nedeniyle önemlidir. Ülkemizin her yöresinde KKKA olguları görülebilir düşüncesi ile poliklinik veya acil servislere başvuran yüksek ateş, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler ve trombositopenisi olan her hastaya kene ile temas öyküsü sorgulanmalıdır. Böyle olgularda, ayırıcı tanıda KKKA'yı düşünmek gerekmektedir.

#### Kaynaklar

1. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(12): 1040-55
2. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203-14
3. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-60
4. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-84
5. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(8): 603-6
6. Al-Tikriti SK, Al-Ani F, Jurji FJ, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iraq. *Bull World Health Organ* 1981; 59: 85-90
7. 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(12): 1613-8
8. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Eşener H. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 284-7
9. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoğuz B, Bodur H, Tasyaran M, Vahaboglu H and the Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005; 54: 385-9
10. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: klinik özellikler. *Klimik Derg* 2004; 17(2): 59-61
11. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Baykam S, Eren S, Dokuzoğuz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(6): 551-4
12. Bakır M, Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi. *Ankem Derg*