

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ve COVID-19 KOENFEKSİYONU

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and COVID-19 Coinfection

Mehmet Samet DEMİREL¹, Ayşe ERBAY¹, Elif ÇİFTÇİ¹, Nuriye YALÇIN ÇOLAK¹, Şebnem EREN GÖK¹

ÖZET

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) virüsü Bunyavirales ailesinden Bunyavirus genusuna ait bir Nairovirüstür. KKKA Türkiye'nin orta, kuzey ve doğu bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. İnsanlara Hyalomma cinsi keneler veya enfekte insan veya hayvanların kanları ile direk temas ile bulaşır. SARS-CoV-2 zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve β koronavirüsler içerisinde sınıflandırılmaktadır. Halsizlik, bacaklarda, dizlerde ve diğer eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yürüme güçlüğü ve ateş şikayeti olan 46 yaşındaki erkek hastaya KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu tanısı konulmuştur. KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 ile benzerlik gösterebilir ve bu iki hastalık birbiri ile karışabileceği gibi koenfeksiyon olarak da görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), COVID-19, Koenfeksiyon

ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus is a Nairovirus belonging to the Bunyavirus genus of the Bunyavirales family. CCHF is endemic in the central, northern and eastern regions of Turkey. It is transmitted to humans by direct contact with Hyalomma ticks or the blood of infected humans or animals. SARS-CoV-2 is an enveloped, single-stranded RNA virus and is classified into β coronaviruses. A 46-year-old male patient with complaints of weakness, pain in the legs, knees and other joints, headache, difficulty in walking and fever was diagnosed with CCHF and COVID-19 coinfection. CCHF and COVID-19 coinfection is a rare condition. In regions where CCHF disease is endemic, clinical, laboratory and imaging findings may be similar to COVID-19, and these two diseases can be confused with each other or can be seen as coinfection.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF), COVID-19, Coinfection

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) virüsü Bunyavirales ailesinden Bunyavirus genusuna ait bir Nairovirüstür. KKKA Türkiye'nin orta, kuzey ve doğu bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. İnsanlara Hyalomma cinsi keneler veya enfekte insan veya hayvanların kanları ile direk temas ile bulaşır. İnkübasyon periyodunu takiben ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve miyalji görülür, bu bulgulara bulantı, kusma ve ishal de eşlik edebilir (1, 2). Erken dönemde hastalığın tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile virüs RNA'sının saptanması ile konulur (1).

Şiddetli akut solunum sendromu-korona virüs-2 (SARS-CoV-2) zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve β koronavirüsler içerisinde sınıflandırılmaktadır (3). COVID-19, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel bir salgın olarak ilan edilmiştir. COVID-19'un en yaygın klinik belirtileri ateş ve kuru öksürük, yorgunluk, balgam ve nefes darlığıdır (4,5). Hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, miyalji, halsizlik, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, koku ve tat alma duyusunda kaybolma gibi bulgular da görülebilir (4-6). Tanı için tercih edilen test yöntemi PCR yöntemi ile virüs RNA'sının saptanmasıdır (7).

Kliniğimizde takip ettiğimiz bir Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ve COVID-19 koenfeksiyonu olgusu, özellikle KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde klinik bulguların COVID-19 ile benzerlik gösterebileceğini ve birden fazla enfeksiyon etkeninin aynı anda bulunabileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur (Hastadan onam alınmıştır).

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Yozgat,
Türkiye.

Mehmet Samet DEMİREL, Dr. Arş. Gör.
(0000-0002-7664-5193)
Ayşe ERBAY, Prof. Dr.
(0000-0001-8882-4124)
Elif ÇİFTÇİ, Dr. Arş. Gör.
(0000-0001-9222-9045)
Nuriye YALÇIN ÇOLAK, Uzm. Dr.
(0000-0003-3569-8165)
Şebnem EREN GÖK, Prof. Dr.
(0000-0002-0549-6530)

İletişim:

Prof. Dr. Ayşe ERBAY
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat,
Türkiye

Geliş tarihi/Received: 25.06.2023

Kabul tarihi/Accepted: 19.04.2024

DOI: 10.16919/bozoktip.1319838

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):120-123

Bozok Med J 2024;14(2):120-123

OLGU SUNUMU

46 yaşında erkek hasta, Yozgat/Sarıkaya'da çiftçilik yapmakta, 2 gün önce başlayan halsizlik, bacaklarda, dizlerde ve diğer eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yürüme güçlüğü ve ateş şikayetleri ile acil servise başvurmuş. Hasta COVID-19 olası vaka tanımına uyduğu için COVID-19 PCR gönderilmiş ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş. Çekilen toraks BT'de sağ akciğer orta lobda buzlu cam şeklinde tek taraflı tutulum saptanması üzerine COVID-19 ön tanısı ile hastanemize sevk edildi. Hastanın yatışı sırasında ateş, miyalji, terleme, baş ağrısı şikayetleri mevcuttu. Genel durumu orta-iyi, bilinci açık oryante ve koopereydi. Fizik muayenede ateş:36,8°C nabız:63/dakika, kan basıncı:130/80 mmHg. idi. Hastanın orafarengeal, göz, baş-boyun, kalp ve dolaşım, solunum, batın, sinir sistemi değerlendirmelerinde patolojik bir muayene bulgusuna rastlanmadı, sağ skrotum altında bir adet kene fark edilerek çıkartıldı. Laboratuvar incelemede lökosit:1970/mm³ (%79 nötrofil, %15 lenfosit), trombosit:83000/mm³, hemoglobin:12,2 gr/dl, AST:34 U/L, ALT:13,5 U/L, LDH:225 U/L, CK:765 U/L, GGT:14 U/L, amilaz:101 U/L, Aptt:30 sn, PT:17 sn, fibrinojen:338 mg/dl, d-dimer:5,31 ng/ml, INR:1,34, CRP:70 mg/L bulundu. Hastanın KKKA tanısının doğrulanması

amacıyla yatışının ilk günü PCR ile KKKAV RNA testi için kan örneği alındı ve serum örneğinin gönderildiği Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarından KKKAV-RNA sonucu pozitif olarak bildirildi. Hastaya KKKA ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularının olması nedeniyle ribavirin tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde dış merkezde alınan COVID-19 PCR sonucunun pozitif olduğu öğrenildi. Ribavirin tedavisi oral 2x1 gr yükleme, 4x1 gr 3 gün, 3x800 mg 6 gün şeklinde verildi. Hastanın yatışının 10. gününde alınan kontrol COVID-19 PCR negatif olarak sonuçlandı. Şikayetleri tamamen gerileyen, hemogram, kanama profili ve biyokimya parametreleri normal sınırlarda olan hasta şifa ile taburcu edildi. Hastanın takibi sırasındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olarak görülmekte olan KKKA ateş ve kanamalar ile seyreden zoonotik bir hastalıktır. Sıklıkla keneler aracılığı ile bulaşmaktadır, ayrıca infekte insan veya hayvanların kan ve vücut sıvıları ile direkt temas ile ve vertikal olarak da bulaş görülmektedir. KKKA prehemorajik dönemde hastaların nonspesifik semptomlar ile başvurması ve birçok hastalık ile benzer

Tablo 1. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ve COVID-19 koenfeksiyonu olan olguda günlere göre laboratuvar değerleri

Test	1. Gün	2.Gün	3.Gün	5. Gün	7. Gün	9.Gün
Lökosit/ mm ³	1970	1960	2320	2460	3190	3770
Lenfosit/ mm ³	300	460	1200	1060	1910	1860
Hemoglobin g/dl	12,2	12,2	13,5	13,3	11,8	11,9
Trombosit/ mm ³	83000	69000	74000	68000	111000	176000
AST U/L	34	88	68	60	42	45
ALT U/L	13	92	97	54	13	21
CK U/L	765	743	664	463	58	30
LDH U/L	225	267	308	313	288	258
INR	1,34	1,36	1,1	1,1	1,2	1,1
aPTT sn	30	32	30	26	24	23
D-dimer µg/ml	5,61	4,78	2,1	1,11	0,89	0,76
Fibrinojen mg/dl	338	309	262	360	355	392
Ferritin	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	1896
CRP mg/L	70,5	60,9	26,7	6,3	3,47	2,28

Normal değerler: Lökosit 4600-10200, Lenfosit 600-3400, Hemoglobin 12-18,1, Trombosit 142000-424000, AST 0-40, ALT 0-41, Kreatin Kinaz (CK) 0-190, LDH 135-225, INR 0,9-1,3, D-dimer 0-0,5, Fibrinojen 200-400, Ferritin 30-400, CRP 0,15-5, mm³: milimetreküp, g/dl: gram/desilitre, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, CK: kreatin kinaz, LDH: laktat dehidrogenaz, INR: international normalized ratio, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C- reaktif protein

laboratuvar bulgularına sahip olmaları nedeniyle klinik tanıda akılda tutulması gerekmektedir (1,8).

KKKA'de erken tanı hem hastanın tedavisinin sağlanması hem de nosokomial bulaş riski nedeniyle önem taşımaktadır. Hastaların endemik bölgede bulunma, kene tutunma öyküsü veya hasta kişilerin veya hayvanların kan ve vücut sıvıları ile temas ile birlikte klinik semptomlar ve tam kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları KKKA tanısı için ilk göstergelerdir. Kanamalar başlamadan önce KKKA tanısı oldukça güçtür ve birçok infeksiyöz etken ile benzer bulgular görülebilmektedir. KKKA ve COVID-19 benzer klinik bulgulara sahiptir. Erişkinlerde ciddi COVID-19 pnömonisi KKKA ile ortak klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara sahiptir (1,8). COVID-19 ayırıcı tanısında influenza, adenovirus, human metapneumovirus, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, ve Streptococcus pneumoniae'nın yanı sıra endemik bölgelerde KKKA de göz önünde bulundurulmalıdır (8-11). Olgumuz COVID-19 ön tanısı ile hastanemize sevk edilmiştir. Ancak, endemik bölgede çiftçilik yapıyor olması, muayene sırasında sağ skrotum altında bir adet kene fark edilerek çıkartılması ve halsizlik, eklemelerde ağrı, baş ağrısı, yürüme güçlüğü ve ateş yakınmaları, laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni ve CK yüksekliği bulunması nedeniyle öncelikle KKKA düşünülmüştür. Hastamızdan gönderilen KKKAV PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştır.

COVID-19 hastalığının başlangıcında olan belirtiler ateş, öksürük, miyalji ve yorgunluktur. En sık görülen anormal laboratuvar bulguları trombositopeni, lenfopeni, protrombin zamanında uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, D-dimer yüksekliği, ALT, AST ve LDH artışıdır (10). Olgumuzda da ateş, miyalji, trombositopeni, lenfopeni, D-dimer yüksekliği bulunmaktaydı. Dış merkezde sevk sırasında gönderilen COVID-19 PCR testi de pozitif sonuçlanmıştır. KKKA'de akciğerde alveoler kanamaya bağlı buzlu cam görünümü, plevral effüzyon ve konsolidasyon görülebilir (12). COVID-19 seyrinde toraks BT'de buzlu cam görünümü, konsolidasyon, hava bronkogramı, vasküler genişleme izlenir, plevral effüzyon nadiren görülebilir, bu bulgular genellikle orta ve alt zonlarda ve bilateraldir (13). Olgumuzda çekilen toraks tomografisinde sağ akciğer orta lobda buzlu cam şeklinde tek taraflı tutulum saptanmıştır. Tek taraflı

tutulmuş hastada ilk önce KKKA daha ön planda düşünülmüş ve hastaya KKKA yönelik olarak ribavirin başlanmıştır.

Sitokin fırtınası her iki hastalığın seyrinde de morbidite ve mortalitede artışa yol açabilir. Sitokin fırtınası KKKA'de kanama, COVID-19'da ise tromboz ile sonuçlanmaktadır (14). KKKA'de sitokinler, kemokinler, proenflamatuvar mediatörlerin salınmasıyla endotel hasarı ilerler, vasküler permeabilite artar, intrinsek koagülasyon kaskadı aktive olur ve diseminan intravasküler koagülasyon (DİK) meydana gelir. KKKA'nde bir yandan pıhtı oluşumu indüklenirken, diğer taraftan fibrin parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulmakta, sonuçta DİK meydana gelmektedir (15). COVID-19 hastalarında anormal şekilde yükselen IL-6'nın proinflamatuvar olmasının yanında aynı zamanda antienflamatuvar etkisi de vardır. Hepatositler üzerinde de etkili olan IL-6 fibrinojen, doku faktörü ve faktör VIII gibi pıhtılaşma faktörlerinin salınımında etkilidir. Ayrıca kemik iliğine etki ederek megakaryositlerin trombositlere dönüşmesinde etkilidir. Endotel hücreler üzerinde de etkili olan IL-6, VEGF salınımını uyararak vasküler geçirgenliğe neden olur. Böylelikle artan IL-6 seviyeleri, vasküler tromboz ve tromboembolizm sonuçlarına neden olur (6). Olgumuzda izlediğimiz ılımlı seyir bu virüslerin mediatörler üzerindeki farklı etkileri ve farklı reseptörlere bağlanmaları sonucu olabilir.

Hem COVID-2019 hem de KKKA tanısında PCR testi kullanılmaktadır (1,7). Olgumuzda her iki virüs için PCR testi pozitif saptanmış olup, KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu tanısı konulmuştur. Ülkemizden daha önce bildirilen iki koenfeksiyon olgusu bulunmaktadır (10, 11). KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 ile benzerlik gösterebilir ve bu iki hastalık birbiri ile karışabileceği gibi koenfeksiyon olarak da görülebilir.

Sonuç olarak; KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısının yapılması ve koenfeksiyon durumunda tedavinin planlanması önem taşımaktadır. KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins', Edited by Dongyou Liu, published by CRC Press. 2014; 37-52.
2. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, Akinci E. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008 Jul;12(4):374-9.
3. Pazarlı AC, Parlak Z, Ekiz T. COVID-19 and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Similarities and Differences. *Heart Lung.* 2020;49(6):892-3.
4. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;22:19.
5. Song C, Li Z, Li C, Huang M, Liu J, Fang Q et al. SARS-CoV-2: The Monster Causes COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:835750.
6. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2020;9(7):1583.
7. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 2020; (58): e00512-20.
8. Yalçinkaya R, Polat M, Gümüşer Cinni R, Öz FN, Tanir G, Uysal Yazici M. Crimean–Congo hemorrhagic fever mimicking multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a diagnostic challenge. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(12): e524–e525.
9. Bordi L, Nicastrì E, Scorzolini L, Di Caro A, Capobianchi MR, Castilletti C et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill* 2020;25 (8): 2000170.
10. Buyuktuna SA, Hasbek M, Oksuz C, Baysal C, Öz M, Elaldı N et al. M.COVID-19 Coinfection in a patient with Crimean–Congo hemorrhagic fever: a case report. *Mikrobiyoloji Bulteni* 2021;55:445–51.
11. Dülger AC, Yakarişik M, Uzun YE, Şahin AM. Treatment of Crimean–Congo haemorrhagic fever by favipiravir in a patient with novel coronavirus coinfection. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7:002042.
12. Aktaş T, Aktaş F, Özmen Z, Altunkaş A, Kaya T, Demir O. Thorax CT findings in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever(CCHF) *Springerplus.* 2016;5(1):1823
13. Zhou Z, Guo D, Li C, Fang Z, Chen L, Yang R et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol.* 2020; 30(8):4398-406

14. Pazarlı AC, Parlak Z, Ekiz T. COVID-19 and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Similarities and Differences. *Heart Lung.* 2020; 49(6): 892–3.
15. Gök ŞE, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, *Okmeydanı Tıp Dergisi*,2016; 32(Ek Sayı):13-9.