

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Olan Hastalarda Hematolojik Değişikliklerin Araştırılması

Investigation of Hematological Changes in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Mustafa ARSLAN¹, Gürdal YILMAZ²

ÖZ

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ateş, bulantı, kusma, miyalji, hematolojik değişiklikler ve çeşitli yerlerden kanama ile kendini gösteren viral hemorajik bir sendromdur. Bu çalışma, KKKA'lı hastalarda hematolojik değişiklikleri özetlemektedir.

Bu çalışmada KKKA'lı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak analiz edildi. Doğrulanmış KKKA'sı olan toplam 152 hasta araştırıldı. Hastaların 63'ü (%41,4)'ünde kanama görüldü. Hastalarda burun kanaması (%25,7), dişeti kanaması (%13,2), ekimoz (%11,8), melena (%10,5), hematemez (%7,9), hematüri (%7,2) ve vajinal kanama (%6,6) gibi hemorajik bulgular görüldü. 137 (%90,1) hastada trombositopeni gelişirken, KKKA hastalarında %31,6 trombosit sayısı 50000/mm³ ün altında idi. Hastaların %88,2'sinde lökopeni, %13,2'sinde anemi vardı. Hastaların %47,4 aPTT'sinde, %21,1'inde PT uzaması, %25,7'sinde INR artışı vardı. %17,8 hastada DİK gelişmişti. Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastaların %35,9'unda hemofagositoz tespit edildi. On (%6,6) hasta öldü.

Kanamalarla seyreden viral bir hastalık olan KKKA'lı hastalarda trombositopeni, PT-aPTT uzaması, INR artışı, DİK gibi hematolojik bulgular görünür. Bu durumlara erken müdahale gerekli olup, KKKA'lı hastaların destek tedavisinde kullanılmak üzere kan ve kan ürünlerinin temini için gerekli hazırlıkların yapılması hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik değişiklikler, Kanama, KKKA, Trombositopeni

ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral hemorrhagic syndrome manifested by fever, nausea, vomiting, myalgia, hematological changes, and bleeding from various sites. This study summarizes the hematological changes in patients with CCHF.

In this study, demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with CCHF were analyzed retrospectively. A total of 152 patients with confirmed CCHF were studied. Bleeding was observed in 63 (41.4%) of the patients. Hemorrhagic findings such as epistaxis (25.7%), gingival bleeding (13.2%), ecchymosis (11.8%), melena (10.5%), hematemesis (7.9%), hematuria (7.2%) and vaginal bleeding (6.6%) were observed in the patients. While thrombocytopenia developed in 137 (90.1%) patients, the platelet count was below 50000/mm³ in 31.6% of CCHF patients. 88.2% of the patients had leukopenia and 13.2% had anemia. 47.4% of the patients had aPTT, 21.1% had PT prolongation and 25.7% had an increase in INR. DIC developed in 17.8% of the patients. Hemophagocytosis was detected in 35.9% of patients who underwent bone marrow aspiration. Ten (6.6%) patients died.

Hematological findings such as thrombocytopenia, PT-aPTT prolongation, increased INR, DIC appear in patients with CCHF, a viral disease that progresses with bleeding. Early intervention is required in these situations, and it is vital to make the necessary preparations for the supply of blood and blood products to be used in the supportive treatment of patients with CCHF.

Keywords: Hematological changes, Bleeding, CCHF, Thrombocytopenia

Çalışmaya ait etik kurul izni, Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-76988455-050.01.04-102547 Sayı ve 22.11.2022 tarihli kararla alınmıştır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mustafa ARSLAN, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin EAH İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, e-posta: mustafaarslan61@yahoo.com.tr, ORCID: 0000-0002-3362-1044

² Prof. Dr., Gürdal YILMAZ, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi EAH İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, e-posta: gurdalyilmaz53@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-59679615

İletişim / Corresponding Author:
e-posta/e-mail:

Mustafa ARSLAN
mustafaarslan61@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received: 27.12.2022
Kabul Tarihi/Accepted: 24.05.2023

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde tanımlanan ölümcül bir viral enfeksiyondur.^{1,2} Bu hastalık Türkiye'nin orta, kuzey ve doğu bölgelerinde endemiktir.³ KKKA ateş, bulantı, kusma, miyalji ve çeşitli yerlerden kanama ile kendini gösteren hemorajik bir sendromdur.^{1,4} KKKA, hafif bir klinik süreçle kendini gösterebileceği gibi, kanamalar ile seyreden bir klinik süreç oluşturup ölümcül bir profil sergileyebilir.^{2,3} Bu viral enfeksiyon çeşitli hematolojik değişikliklere neden olabilir. KKKA'lı hastalarda lökopeni ve trombositopeni yaygın olarak görülmektedir.^{5,6} KKKA şüphesi ile hastaneye yatırılan hastaların rutin

muayenelerinde kolaylıkla ölçülebilen bir takım laboratuvar bulguları hastalığın nasıl seyredebileceğini gösterebilen öngördürücülerdir.⁷ Bu öngördürücülerin en önemlilerini ise hematolojik değişiklikler oluşturmaktadır. Bunların erkenden bilinmesi klinisyenin destekleyici tedavi, kan ve kan ürünleri replasmanı ve yoğun bakım hizmetlerinin tasarımına, uygulanmasına ve yönetimine önemli ölçüde katkıda bulunabilmektedir. Ciddi seyirden KKKA'lı hastalardan, bu hematolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan kanamalar sorumludur. Bu çalışma ile hastanemizdeki takip edilen KKKA'lı hastaların hematolojik bulgularını belirlemek ve hematolojik değişiklikleri incelemek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Araştırma Tasarımı

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Nisan 2008 - Ağustos 2014 tarihleri arasında hastaneye yatırılan, KKKA'lı hastalar TC Sağlık Bakanlığı Viroloji Laboratuvarı'nda ELISA ile IgM ve IgG ve/veya RT-PCR ile virüsün genomik segmenti saptanarak KKKA tanısı konan tüm hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Demografik özellikler, meslek, kene maruziyet öyküsü ve klinik bulgular, laboratuvar testleri (beyaz küre sayısı [WBC], trombosit sayısı [PLT], hemoglobin [Hb], protrombin zamanı [PT], aktive parsiyel tromboplastin zamanı [aPTT], uluslararası normalize oran [INR]) KKKA'lı hastaların hastaneden taburcu oluncaya kadar tutulan hasta kayıt formları incelendi. Kemik iliği yapılan hastaların örnekleri hemofagositoz açısından değerlendirildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Amasya Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.11.2022 tarih ve E-76988455-050.01.04-102547 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm parametreler için tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı. Değişkenlerin uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler Student t-testi ile, normal dağılıma uymayanlar Mann Whitney-U testi ile analiz edilmiştir. Ölçümlerle elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Sayarak elde edilen veriler sayı (%) olarak verilmiştir; analizler Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada doğrulanmış KKKA'sı olan toplam 152 hasta araştırıldı. Bu hastalar Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'nin güneyindeki çeşitli illerdendi. 126 (%82,9)

hasta çiftçilik/hayvancılıkla uğraşmaktaydı. 90 (%59,2) hastada kene ısırığı öyküsü mevcuttu. Hastaların 90'ı (%59,2) kadın, 62'si (%40,8) erkekti. Hastaların ortalama

yaşı 47,3±17,7 (7-80) yılıdır. Hastaların 63'ü (%41,4)'ünde kanama görüldü. Hastalarda burun kanaması (%25,7), dişeti kanaması (%13,2), ekimoz (%11,8), melena (%10,5), hematemez (%7,9), hematüri (%7,2) ve

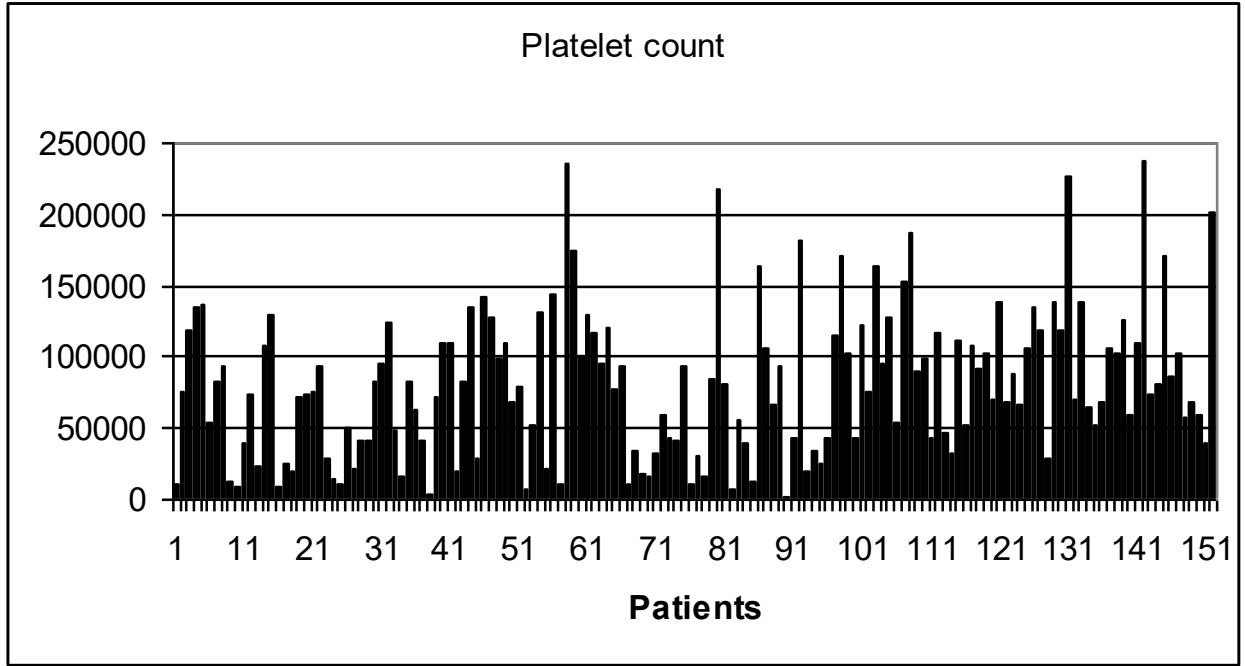
vajinal kanama (%6,6) gibi hemorajik bulgular görüldü. Diğer belirgin klinik bulgular ateş, halsizlik, bulantı, kusma, miyalji ve baş ağrısı idi (Tablo 1).

Tablo 1. KKKA'lı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

| Özellikler | n=152 |
|------------------------------|-------------|
| Yaş (yıl) | 47.3±17.7 |
| Cinsiyet (erkek/kadın) | 62/90 |
| Kene ısırığı hikayesi | 90 (59.2%) |
| Şikayetler | |
| Ateş | 126 (82.9%) |
| Kas ağrısı | 103 (67.8%) |
| Baş ağrısı | 85 (55.9%) |
| Bitkinlik | 135 (88.8%) |
| Bulantı | 107 (70.4%) |
| Kusma | 68 (44.7%) |
| Klinik bulgular | |
| Ateş (>38 °C) | 113 (74.3%) |
| Hepatomegali | 18 (11.8%) |
| Splenomegali | 12 (7.9%) |
| Kanama | 63 (41.4%) |
| Ekimoz | 18 (11.8%) |
| Epistaksis | 39 (25.7%) |
| Diş eti kanaması | 20 (13.2%) |
| Hematemez | 12 (7.9%) |
| Melena | 16 (10.5%) |
| Hematuri | 11 (7.2%) |
| Vajinal kanama | 10 (6.6%) |
| Mortalite | 10 (6.6%) |
| Laboratuvar bulguları | |
| PLT (μL^{-1}) | 81100±51500 |
| WBC (μL^{-1}) | 2700±1900 |
| Hb (g/dL) | 13.8±1.7 |
| PT (s) | 14.0±2.6 |
| aPTT (s) | 34.3±6.0 |
| INR | 1.2±0.6 |

Hastaların 137(%90,1)'sinde hastalıklarının seyri sırasında trombositopeni (trombosit sayısı <140 000/mm³) gelişti. 48

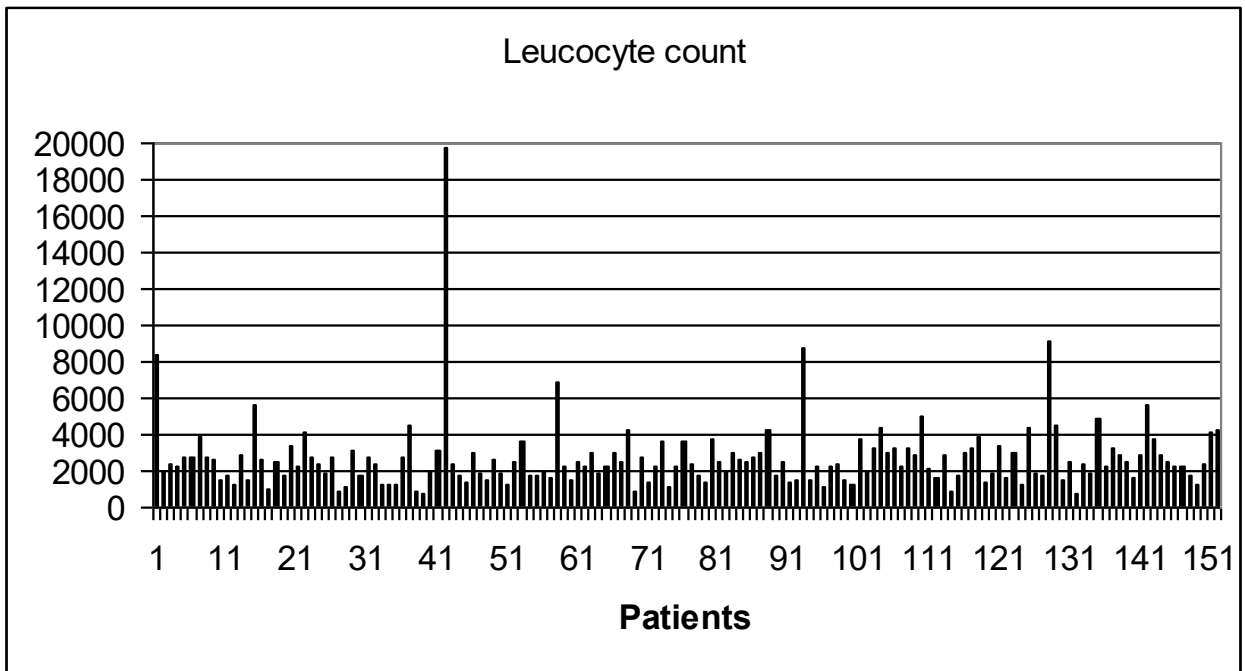
(%31,6) hastada trombosit sayısı 50 000/mm³'ün altındaydı (şekil 1). 31 hastada trombosit transfüzyonu gerekti.



Şekil 1. Hastaların Trombosit sayılarının dağılımı

Hastaların 134'ünde (%88,2) lökopeni (lökosit sayısı $<4000/\text{mm}^3$) saptandı. Sadece

bir hastada lökositoz gelişti (lökosit sayısı $>11000/\text{mm}^3$) (şekil 2).



Şekil 2. Hastaların Lökosit sayılarının dağılımı

Hastaların 72 (%47,4)'sinde uzamış aPTT (>34 saniye), 32 (%21,1)'sinde uzamış PT ($>15,5$ saniye) ve 39 (%25,7)'unda hastalık seyri sırasında yüksek INR düzeyleri belirlendi. 46 (%30,3) hastada plazma

transfüzyonu veya pıhtılaşma faktörleri ile tedavi gerekti. 27 (%17,8) hastada belirgin şekilde uzamış protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombositopeni ve yüksek INR ile açık

yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gelişti. Hastaların 39'una kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve 14 (%35,9)'ünde hemofagositoz tespit edildi. 20 hastada (%13,2) hemoglobin miktarı 12g/dL'nin altında idi.

On (%6,6) hasta öldü. Ölen hastaların hepsinde majör kanama, belirgin trombositopeni ve DİK vardı.

KKKA Bunyaviridae ailesinde Nairovirus soyundan olan KKKA virüsünün neden olduğu yüksek ölüm oranlarına sahip viral hemorajik ateş hastalığıdır.⁵ KKKA enfeksiyonunun ana patogenezi aydınlatılamamıştır.^{4,5,8} KKKA'nın endemik olduğu bölgelerde anormal hematolojik değişkenler hastalıktan şüphelenilmesine neden olur. Ancak endemik bölgeye gidiş veya kene ısırığı hikayesi vermeyen hastalarda KKKA hastalığı atlanabilmektedir.

KKKA'da kanamalar; hematemez, melena, hematokezya, metroraji, peteşi, purpura, epistaksis, gingival kanama, hemoptizi, hematüri, intrakraniyal kanamalar olarak sayılabilir.^{3,5} Hastalarımızın %41,4'ünde kanama olduğu belirlenmiştir. Kanamanın en önemli nedeni olarak trombositopeni görülmektedir. Çalışmamızda trombositopeni en sık görülen bulguydu. Ancak trombositopeni ile birçok viral enfeksiyonda karşılaşılmaktadır.⁹ Yine de, Trombositopeni, KKKA enfeksiyonunun en önemli özelliği olarak görünmektedir ve trombosit sayıları, ölümcül vakalarda hastalığın erken evrelerinden itibaren sıklıkla aşırı derecede düşük olabilmektedir.⁵ Trombositopeni, bir immün mekanizma veya virüslerin megakaryositler veya trombositler

üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklanabilir.^{4,5,9} Özellikle hastalarımızda daha belirgin olmak üzere PT, aPTT ve diğer hematolojik testlerde bozukluklarla birlikte DİK vardı.

Lökopeni çalışmamızda bir diğer yaygın bulguydu. Lökopeninin nedeninin hem intravasküler hemde lenfoid organlarda masif apoptoz olduğu belirtilmektedir.^{5,8} Mortalite ile sonlanan olgularda lökositoz görülmesi ise ilginç bir bulguydu. Bu sonuç Swanepoel ve arkadaşlarının çalışmalarında da mevcuttu.¹⁰

KKKA'li hastalarda anemi gözlenebilir.^{5,8} Hastalarımızın %41,4'ünde kanama görülürken, anemi %13,2 oranında gözlemlendi. Bu düşük anemi oranları, hastalarımızın yüksek rakımlı bölgelerde yaşamasına ve bu nedenle hastalanmadan önce de hemoglobin değerlerinin yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.¹¹

KKKA'li hastalarımızın %35,9'u unda kemik iliğinde hemofagositoz görülmesi bir başka önemli bulgudur. Hemofagositoz, aktive makrofajların, eritrositleri, lökositleri, trombositleri ve bunların öncül hücrelerini saran patolojik bulgu olarak tanımlanır.^{4,5} Hemofagositoz viral, bakteriyel, fungal, paraziter ve kollajen damar hastalıklarına sekonder görülebilir.^{4,12} Literatürde, KKKA hakkında yapılan birkaç çalışmada hemofagositoz bildirilmiştir.^{4,12-15} Bu durum KKKA'deki hematolojik değişikliklerin patogenezinde haemofagositozun rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, kanamalarla seyreden viral bir hastalık olan KKKA'li hastalarda trombositopeni, lökopeni, PT-aPTT uzunluğu, INR yüksekliği, hemofagositoz ve

DİK gelişimi gibi hematolojik bulgular görülmektedir. Bu bulgulardaki bozukluklara bağlı olarakta hastalarda görülen şiddetli kanamalarda hastanın ölümüne neden

olmaktadır. Bu nedenle KKKA'lı hastalar hematolojik parametreler açısından yakından izlenmeli ve gerekli müdahaleler zamanında

yapılmalıdır. Patogenezin aydınlatılması içinde ayrıntılı çalışmalar planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arslan, M, Yılmaz, G, Mentese, A, Yılmaz, H, Karahan, S.C and Koksall, I. (2017). "Importance of endothelial dysfunction biomarkers in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever". *J Med Virol*, 89 (12), 2084-2091.
2. Ergonul, O, Celikbas, A, Baykam, N, et al. (2006). "Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited". *Clin Microbiol Infect*, 12, 551-4.
3. Cevik, M.A, Erbay, A, Bodur, H, et al. (2008). "Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality". *Int J Infect Dis*, 12, 374-9.
4. Cagatay, A, Kapmaz, M, Karadeniz, A, Basaran, S, Yenerel, M, Yavuz, S, Midilli, K, Ozsut, H, Eraksoy, H. and Calangu, S. (2007). "Haemophagocytosis in a patient with Crimean Congo haemorrhagic fever". *J Med Microbiol*, 56 (Pt 8), 1126-8.
5. Whitehouse, C.A. (2004). "Crimean-Congo hemorrhagic fever". *Antivir Res*, 64, 144-60.
6. Yılmaz, H, Yılmaz, G, Menteşe, A, Kostakoğlu, U, Karahan S.C. and Köksal, İ. (2016). "Prognostic impact of platelet distribution width in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever". *J Med Virol*, 88 (11), 1862-6.
7. Yılmaz, G, Koksall, I, Topbas, M, Yılmaz, H. and Aksoy, F. (2010). "The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: severity prediction criteria". *J Clin Virol*, 47 (4), 361-5.
8. Bray, M. (2005). "Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol*", 17, 399-403.
9. Zucker-Franklin, D. (1994). "The effect of viral infections on platelets and megakaryocytes". *Semin Hematol*, 31, 329-37.
10. Swanepoel, R, Gill, DE, Shepherd, AJ, et al. (1989). "The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever". *Rev Infect Dis*, 11, 794-800.
11. Günaydin, N, Aydın, K, Yılmaz, G, Çaylan, H.R. and Köksal, İ. (2010). "Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in the eastern Black Sea Region of Turkey: demographic, geographic, climatic, and clinical characteristics". *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40 (6), 829-39.
12. Fisman, D.N. (2000). "Hemophagocytic syndromes and infection". *Emerg Infect Dis*, 6, 601-8.
13. Karti, SS, Odabasi, Z, Korten, V, Yılmaz, M, Sonmez, M, Caylan, R, Akdogan, E, Eren, N, Koksall, I, et al. (2004). "Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey". *Emerg Infect Dis*, 10, 1379-84.
14. Dilber, E, Cakir, M, Acar, EA, Orhan, F, Yaris, N, Bahat, E, Okten, A and Erduran, E. (2009). "Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey". *Ann Trop Paediatr*. 29 (1), 23-8.
15. Tasdelen Fisgin, N, Fisgin, T, Tanyel, E, Doganci, L, Tulek, N, Guler, N. and Duru, F. (2008). "Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome". *Am J Hematol*, 83 (1), 73-6.