

Birbirini Taklit Eden İki Zoonoz Arasında Tanısal İkilem: Akut Bruselloz ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Üzerine Karşılaştırmalı Bir Analiz

Diagnostic Dilemma Between Two Mimicking Zoonoses: A Comparative Analysis of Acute Brucellosis And Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Mustafa Arslan¹ , Şirin Çetin² 

¹Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye; ²Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ve akut brusellozun endemik olduğu bölgelerde, yüksek ateş nedeniyle acil servise başvuran ve lökopeni ile trombositopeni saptanan hastalarda tanısal bir ikilem ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada KKKA ve akut bruselloz olgularının klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılarak benzerliklerin ve farklılıkların ortaya konulması; bu sayede, özellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyenlere ayırıcı tanı sürecinde yol gösterilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Haziran 2013–Haziran 2023 tarihleri arasında merkezimizde tanı almış KKKA ve akut bruselloz olguları retrospektif olarak değerlendirildi. Kırım-Kongo kanamalı ateşi tanısı RT-PCR testi ile doğrulanırken, akut bruselloz tanısı kan kültürü ve/veya serolojik testlerle konulmuştu. Her hastanın yalnızca ilk başvurusu çalışmaya dâhil edildi. Olguların demografik bilgileri, klinik ve laboratuvar bulguları hasta dosyalarından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 88 KKKA ve 95 akut bruselloz hastası alındı. Yaş, cinsiyet, kırsal yaşam ve meslek gibi epidemiyolojik değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Kırım-Kongo kanamalı ateşli hastalarında lökopeni, trombositopeni ve kreatin fosfokinaz (CPK), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde anlamlı artışlar gözlemlendi ($p<0.001$). Akut bruselloz olgularında ise anemi, sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri daha yüksekti ($p<0.001$). Kreatin fosfokinaz için belirlenen 277 U/Lt eşik değerinin üzerindeki ölçümler, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) tanısını öngörmekte %88.64 duyarlılık ve %90.53 özgüllük sağladı (AUC=0.953). KKKA hastalarında konjonktival hiperemi, bulantı, kusma ve ishal daha sık; akut bruselloz hastalarında ise bel, kalça ve yaygın eklem ağrıları daha belirgin olarak gözlemlendi.

Sonuç: Akut bruselloz ve KKKA hastalarının ilk başvurusunda elde edilen bazı klinik ve laboratuvar bulguları, tanısal ayırıcıda klinisyene yol gösterici olabilir. Özellikle CPK düzeyinin bu iki hastalığın ayırt edilmesinde yüksek tanısal değer taşıdığı görüldü. Ülke genelini temsil edecek şekilde daha geniş örneklemle yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, akut bruselloz, ayırıcı tanı, lökopeni, trombositopeni

ABSTRACT

Objective: In regions where Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) and acute brucellosis are endemic, a diagnostic dilemma arises in patients who present to the emergency department with high fever and are diagnosed with leukopenia and thrombocytopenia. This study aimed to compare the clinical, epidemiological, and laboratory features of CCHF and acute brucellosis cases, revealing their similarities and differences, thereby guiding clinicians, especially those performing initial evaluations, in the differential diagnosis process.

Methods: Crimean-Congo hemorrhagic fever and acute brucellosis cases diagnosed in our center between June 2013 and June 2023 were evaluated retrospectively. Crimean-Congo hemorrhagic fever diagnosis was confirmed by RT-PCR test, while acute brucellosis diagnosis was made by blood culture and/or serological tests. Only the first application of each patient was included in the study. Demographic information and clinical and laboratory findings of the cases were obtained from patient files.

Results: A total of 88 patients with CCHF and 95 patients with acute brucellosis were included in the study. No statistically significant differences were found between the groups in terms of age, gender, rural residence, or occupation ($p>0.05$). In CCHF patients, leukopenia, thrombocytopenia, and elevated levels of creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH) were significantly more common ($p<0.001$). In cases of acute brucellosis, anemia, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein (CRP) levels were significantly higher ($p<0.001$). Measurements above the threshold value of 277 U/L determined for CPK provided 88.64% sensitivity and 90.53% specificity in predicting the diagnosis of CCHF (AUC=0.953). Conjunctival hyperemia, nausea, vomiting, and diarrhea were more common in CCHF patients, while back pain, hip pain, and widespread joint pain were more prominent in acute brucellosis patients.

Conclusion: Certain clinical and laboratory findings obtained at the initial presentation of patients with CCHF and acute brucellosis may aid the clinician in making a diagnostic distinction. In particular, it has been observed that the CPK level has high diagnostic value in distinguishing between these two diseases. Multicenter studies with larger samples that will represent the whole country are needed.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, acute brucellosis, differential diagnosis, leukopenia, thrombocytopenia

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), dünyanın farklı bölgelerinde görülen ve kanama ile seyreden ateşli tablo nedeniyle yaşamı tehdit edebilen viral bir hastalıktır. Hastalık *Orthonairovirus* cinsi virusların neden olduğu ve *Hyalomma* cinsi keneler aracılığıyla bulaşan bir zoonozdur (1). Bu hastalık Asya, Avrupa ve Afrika'da 30'dan fazla ülkede rapor edilmiş olup bildirilen olgularda ölüm oranları %5.4–80 arasında değişmektedir (2).

Bruselloz ise *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu, koyun, keçi, inek, manda, bufalo ve domuz gibi hayvanlardan bulaşabilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanlara çoğunlukla bu hayvanların kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketimi yoluyla geçmektedir. Bir ila iki haftalık bir inkübasyon döneminin ardından yorgunluk, halsizlik, iştah azalması, kas ve eklem ağrıları ile subfebril ateş gibi nonspesifik semptomlarla seyretilmektedir (3). Brusellozda semptomların başlangıç süresine göre akut, subakut, kronik ve nüks formlar tanımlanmış olup akut bruselloz semptomların sekiz haftadan kısa süredir mevcut olduğu durumu ifade etmektedir. Ayrıca, seropozitif bireylerde belirgin semptom bulunmaması subklinik/asemptomatik bruselloz olarak tanımlanmaktadır (4,5).

Akut bruselloz ve KKKA; klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri açısından birbirine benzeyen zoonotik karakterli enfeksiyon hastalıklarıdır. Genç ve orta yaşta hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler ve kırsal alanda yaşayan çiftçiler her iki hastalık açısından risk grupları arasında yer almaktadır. Bruselloz yıl boyunca görülürken, KKKA'nın görülme sıklığı havaların sıcak ve kenelerin aktif olduğu ilkbahar ve yaz aylarında artmaktadır. Bu iki hastalık; yüksek ateş, halsizlik, kas ve eklem ağrıları, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, karaciğer enzim yüksekliği, lökopeni ve trombositopeni gibi ortak klinik ve laboratuvar bulgulara sahip olabilir. Bu nedenle, her iki hastalık klinik olarak birbirini taklit edebilmekte ve tanıda güçlükler yaşanabilmektedir.

Ribavirinin KKKA tedavisindeki etkinliği kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte; özellikle gebeler ve renal fonksiyonları sınırlı hastalar açısından olası riskleri nedeniyle, bu iki hastalığın erken evrede ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır (6). Ayrıca literatürde bu iki hastalığın aynı anda görüldüğü olgular da bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ve akut bruselloz olgularının klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılarak benzerliklerin ve farklılıkların ortaya konulması amaçlandı. Çalışmamızın, her iki hastalığın da endemik olduğu bölgelerde yüksek ateş, lökopeni ve trombositopeni ile acil servise başvuran hastaların ilk değerlendirmelerinde klinisyenlere ayırıcı tanı açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

YÖNTEMLER

Retrospektif gözlemsel nitelikteki bu çalışmada, Haziran 2013 – Haziran 2023 tarihleri arasında merkezimizde tanısı kesinleştirilmiş ve tedavi edilmiş KKKA ve akut bruselloz olgularının dosyaları incelendi. Toplamda 95 akut bruselloz ve 88 KKKA hastası çalışmaya dahil edildi.

Semptom süresi sekiz haftadan kısa olan, kan kültüründe *Brucella* spp. üreyen ve/veya standart tüp aglütinasyon (STA) ve Coombs STA testlerinden birinde 1/160 ve üzeri titrede pozitiflik gösteren hastalara akut bruselloz tanısı konulmuştu; KKKA tanısında ise gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılmıştı. Değerlendirmeye her hastanın ilk başvurusu alınmış olup tekrarlayan başvurular ayrı bir olgu olarak kaydedilmedi. KKKA-PCR testleri Samsun Halk Sağlığı Laboratuvarı tarafından analiz edilmişti. Hastalara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, meslek, kırsal alanda yaşama), klinik belirtiler (yüksek ateş, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, konjonktival hiperemi) ve laboratuvar verileri [KKKA-PCR, kan kültürü,

Brucella STA, Coombs STA, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)] hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi yoluyla elde edildi ve bulgular hasta çalışma formuna kaydedildi.

Çalışma için, Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23 Ekim 2023 tarihli ve E-76988455-050.01.04-156803 sayılı karar ile onay alındı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Sayısal veriler için tanımlayıcı istatistikler medyan (min–mak.) olarak, kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerde, eşik değeri (cut-off), eğri altında kalan alan (Area Under the Curve, AUC), duyarlılık ve özgüllüğü belirlemek amacıyla "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Bu sayede KKKA ve akut bruselloz ayırıcı tanısında kullanılabilecek laboratuvar parametrelerinin tanısal performansları değerlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 88 KKKA ve 95 akut bruselloz hastası dahil edildi. Bruselloz grubundaki 95 olgunun 58'ine kan kültürü çalışması yapılmış olup bu hastalardan 32 (55.17)'sinde kültür pozitifliği saptanmıştı. Kan kültürü yapılan hastaların ilk başvurusunda bruselloz tanısı bulunmamaktaydı; bu hastalar ateş etiyolojisinin araştırılması amacıyla yatırılarak değerlendirilmişti. Kan kültürü yapılmayan hastalar ise, dış merkezlerde yapılan ve bruselloz tanısını destekleyen serolojik testleri pozitif olan, polikliniğimize sevk edilen ve ayaktan izlenen hastalardı. Bu nedenle bu gruba kan kültürü çalışması uygulanmamıştı.

Sadece kan kültür çalışması yapılan hastalar arasında, STA pozitifliği ile birlikte kan kültür pozitifliği 30 (%51.7) hastada görülmüştü. Genel hasta grubunda STA testi pozitiflik oranı ise 67 hasta ile %70.52 olarak tespit edildi. Rose-Bengal testinde pozitiflik oranı 88 hasta ile %92.63 idi. Beş hastada STA titresi 1/160 altı bulunmasına rağmen, kan kültüründe *Brucella* spp. üremesi ile tanı doğrulanmıştı. Ayrıca STA titresi <1/160 olan 23 hastanın Coombs-STA testleri 1/160 ve üzeri pozitiflik göstermişti.

Yaş ortalaması KKKA grubunda 46.14 yıl, akut bruselloz grubunda ise 44.21 yıl olarak hesaplandı. Erken cinsiyet oranı KKKA grubunda %54.5 ve akut bruselloz grubunda %61.05 idi. Yaş, cinsiyet, kırsal yaşam ve hayvancılıkla uğraşma gibi epidemiyolojik değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Bel ağrısı yakınması akut bruselloz olgularında KKKA olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.001$). Kalça eklemi ve diğer eklem ağrıları açısından yapılan karşılaştırmalarda da bu belirtilerin bruselloz grubunda KKKA grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.0001$). Öte yandan, bulantı, kusma, ishal ve konjonktival hiperemi semptomları KKKA grubunda daha yaygındı ($p < 0.0001$).

Şikayetlerin başlangıcından itibaren hastaneye başvuru süresi KKKA olgularında ortalama 3.65 ± 1.8 gün iken akut bruselloz olgularında bu süre 11.7 ± 6.5 gün olarak tespit edildi; hastaneye başvuru süreleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Akut Bruselloz ve KKKA Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKKA (n=88) n (%)	AB (n=95) n (%)	p	OR	%95 GA
Epidemiyolojik Özellikler					
Yaş	46,14	44,21	0.298	-	-
Erkek cinsiyet	48 (54.5)	58 (61.05)	0.315	0.41	0.34–0.68
Semptomların süresi (gün)	3.65 ± 1.8	11.7 ± 6.5	<0.001	14.45	3.35–78.45
Kırsal alanda yaşam	81 (92.04)	78 (82.1)	0.032	0.35	0.14–0.87
Kene ile temas öyküsü	52 (59.1)	4 (4.2)	<0.001	1.208	4.634–32.071
Çiğ süttten yapılmış peynir tüketimi	29 (33)	35 (36.8)	0.702	0.37	0.16–0.79
Hayvancılık-Çiftçilik	56 (63.6)	61 (64.2)	0.110	0.35	0.14–0.87
Mortalite	3 (3.4)	0 (0)	-	-	-
Klinik Özellikler					
Ateş	84 (95.4)	81 (85.2)	0.498	0.805	0.43–1.508
Terleme	74 (84)	66 (69.4)	0.228	1.433	0.798–2.757
Baş ağrısı	77 (87.5)	80 (84.2)	0.094	0.591	0.32–1.094
Bel ağrısı	28 (31.8)	67 (70.5)	0.001	2.714	1.491–4.941
Eklem ağrısı	42 (47.7)	88 (92.6)	<0.0001	3.769	5.734–33.063
Halsizlik	83 (94.3)	89 (93.6)	0.869	0.91	0.279–2.787
Kas ağrısı	60 (68.2)	71 (74.7)	0.51	1.238	0.656–2.34
Mide bulantısı	44 (50)	9 (9.5)	<0.0001	1.105	0.047–0.234
Kusma	20 (22.7)	3 (3.15)	<0.0001	1.104	0.03–0.363
Kalça eklem ağrısı	7 (7.9)	51 (53.7)	<0.0001	3.412	5.613–32.05
Karın ağrısı	40 (45.5)	32 (33.7)	0.104	0.61	0.335–1.108
İshal	40 (45.5)	1 (1.05)	<0.0001	1.103	0.002–0.096
Konjonktival hiperemi	46 (52.3)	3 (3.1)	<0.0001	1.051	0.019–0.137
Laboratuvar Özellikleri					
Trombositopeni (Trombosit <150 000/mm ³)	76 (86.4)	9 (9.5)	<0.0001	1.078	0.025–0.244
Lökopeni (WBC <4000/mm ³)	77 (87.5)	6 (6.3)	<0.0001	1.044	0.077–0.198
Lökositoz (Lökosit >11 000/mm ³)	2 (2.3)	3 (3.1)	0.469	1.89	0.338–10.585
Pansitopeni	3 (3.4)	4 (4.2)	0.767	1.259	0.274–5.792
Anemi (Hemoglobin <12g/dl)	7 (7.95)	35 (36.8)	<0.0001	6.159	2.554–14.850
Lökopeni + Trombositopeni	68 (77.3)	16 (16.9)	<0.001	2.688	1.206–5.201

KKKA: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, AB: Akut bruselloz, OR: "Odds ratio", GA: Güven aralığı.

Laboratuvar bulguları incelendiğinde, hastaneye başvuru sırasında beyaz küre sayısının KKKA olgularında medyan değeri 2254/mm³, akut bruselloz olgularında ise 7672 /mm³ olduğu görüldü. Trombosit sayısının medyan değeri KKKA grubunda 83 677 /mm³, akut bruselloz grubunda ise 186 331 /mm³ idi. Beyaz küre ve trombosit sayıları KKKA hastalarında anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0.0001$). ALT medyan değeri KKKA grubunda 114.72 U/l, akut bruselloz grubunda 74.44 U/l; LDH medyan değeri KKKA grubunda 455.76 IU/l, akut bruselloz

grubunda 154.86 U/l; CPK medyan değeri KKKA grubunda 466.32 U/l, bruselloz grubunda 68.61 U/l idi. AST, LDH ve CPK düzeyleri KKKA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.0001$); ALT düzeyi için bu fark $p=0.007$ olarak belirlendi. Gruplar CRP ve ESH değerleri açısından karşılaştırıldığında akut bruselloz olgularında bu parametrelerin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.0001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Akut Bruselloz ve KKKA Hastalarına Ait Rutin Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametresi	Grup	Min.-Maks.	Medyan	<i>p</i>	Referans Aralığı
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	KKKA	700–26 350	2254	<0.0001	4800–10 800
	AB	1080–13 960	7672		
Trombosit sayısı (/mm ³)	KKKA	13 000–165 000	83 677	<0.0001	150 000–400 000
	AB	54 000–456 000	186 331		
LDH (U/lt)	KKKA	266–1569	455.76	<0.0001	135–225
	AB	141–378	154.86		
CPK (U/lt)	KKKA	129–3550	466.32	<0.001	39–308
	AB	45–334	68.61		
ALT (U/lt)	KKKA	10–2565	114.72	0.007	0–45
	AB	20–320	74.44		
AST (U/lt)	KKKA	20–2068	125.26	<0.0001	0–35
	AB	32–358	65.32		
CRP (mg/lt)	KKKA	1–182	9.11	<0.0001	0–5
	AB	0.15–187	22.90		
ESR (mm/saat)	KKKA	17–96	25.53	<0.0001	0–20
	AB	34–120	51.88		

KKKA: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, **AB:** Akut bruselloz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **CPK:** Kreatin fosfokinaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **CRP:** C-reaktif protein, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı.

Tablo 3. Akut Bruselloz ve KKKA Hastalarının Başvuru Anında Elde Edilen Biyokimyasal Parametrelerinin ROC Analizi

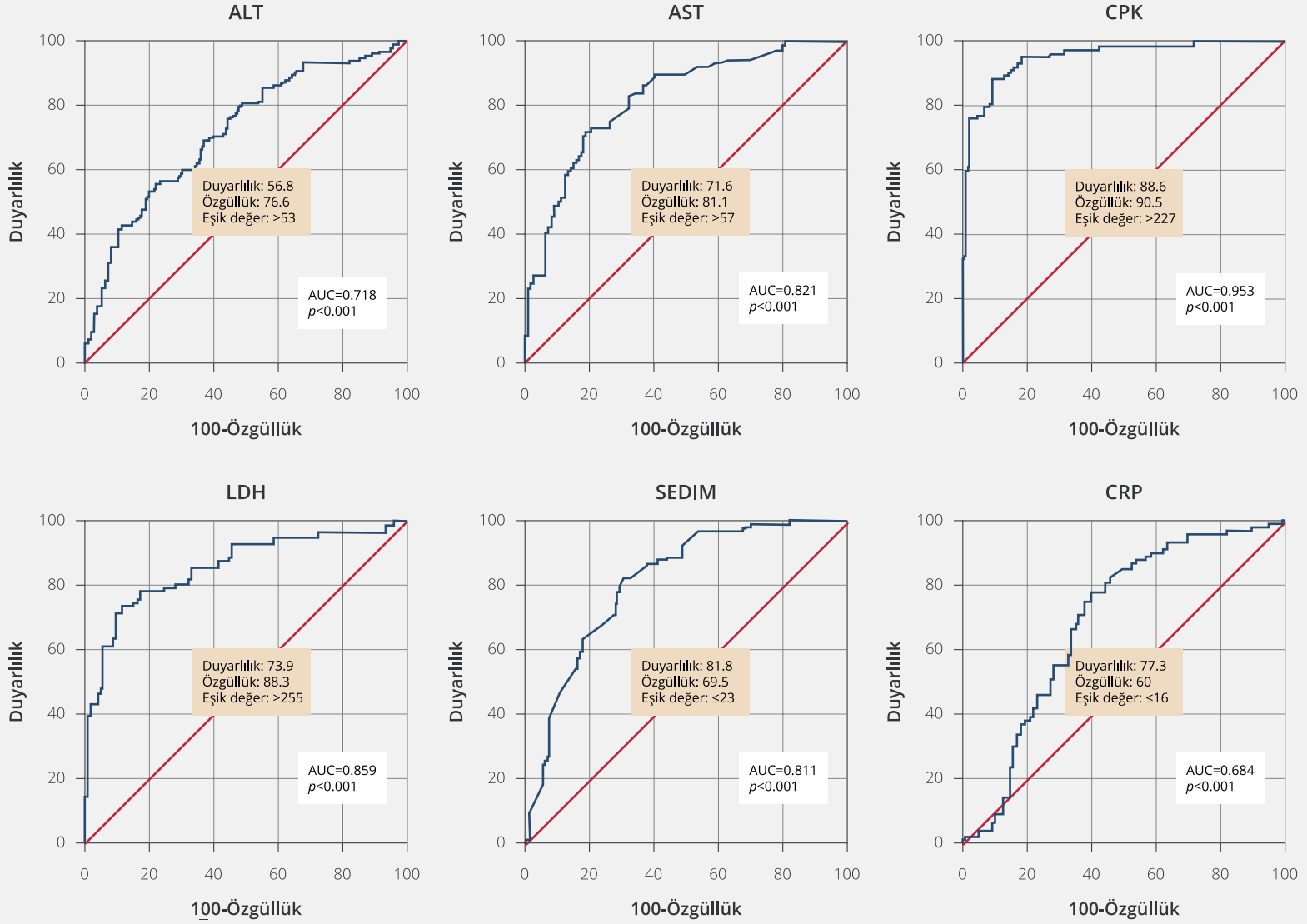
Parametre	Eşik Değeri (Cut-off)	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	%95 GA	<i>p</i>
ALT	53	0.718	56.82	76.60	0.64–0.78	<0.001
AST	57	0.821	71.59	81.05	0.75–0.67	<0.001
CPK	277	0.953	88.64	90.53	0.91–0.97	<0.001
CRP	16	0.684	77.30	60.00	0.61–0.75	<0.001
ESR	23	0.811	81.80	69.50	0.74–0.86	<0.001
LDH	255	0.859	73.90	88.30	0.80–0.90	<0.001

AUC: Eğri altında kalan alan (Area under the curve), **GA:** Güven aralığı, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **CPK:** Kreatin fosfokinaz, **CRP:** C-reaktif protein, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **LDH:** Laktat dehidrogenaz.

Tablo 4. KKKA Ön Tanısıyla Yatırılan ve Sonradan Akut Bruselloz Tanısı Alan 4 Hastanın Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Kene Teması	KKKA-PCR Testi	Rose Bengal Testi	STA Testi	Beyaz Küre Sayısı (/mm ³)	Trombosit Sayısı (/mm ³)	AST (U/lt)	ALT (U/lt)	LDH (U/lt)	CPK (U/lt)
1	45	Kadın	+	Negatif	Pozitif	1/320	2560	87 000	114	87	168	145
2	52	Kadın	+	Negatif	Pozitif	1/1280	1180	114 000	24	64	221	67
3	24	Erkek	+	Negatif	Pozitif	1/2560	3640	79 000	58	48	457	101
4	38	Kadın	+	Negatif	Pozitif	1/640	1870	56 000	52	69	358	117

STA: Standart tüp aglütinasyon, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **CPK:** Kreatin fosfokinaz.



Şekil 1. KKKA ve Akut Bruselloz Hastalarında ALT, AST, LDH, CPK, Sedimentasyon Hızı ve CRP Parametrelerine Ait ROC Eğrileri

Hastaneye ilk başvuru anında ölçülen biyokimyasal parametrelere ait ROC eğrisi analiz sonuçları Tablo 3 ve Şekil 1'de sunuldu. Akut bruselloz ve KKKA hastaları arasında CPK için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.953 olarak hesaplandı; CPK için belirlenen eşik değeri 277 U/l olup bu değerin üzerindeki ölçümler KKKA'yı göstermede %88 duyarlılık ve %90 özgüllüğe sahipti. Eritrosit sedimentasyon hızı için yapılan ROC analizinde, 23 mm/saat kesim değeri ile AUC 0.811 bulundu. Bu değerin üzerindeki ölçümler akut brusellozu göstermede %81 duyarlılık ve %69 özgüllüğe sahipti. LDH için yapılan analizde ise 255 U/l kesim değeri ile AUC 0.859 olarak saptandı; bu değerin üzerindeki ölçümler KKKA'yı göstermede %74 duyarlılık ve %88 özgüllük ile anlamlı bulundu.

Çalışma sürecinde, KKKA ön tanısı ile yatırılan ve tedavi edilen ancak daha sonra akut bruselloz tanısı konulan dört olgu tespit edildi. Bu hastaların tümü; son 14 gün içinde kene tutunma öyküsü bulunan, ateş yakınması ile başvuran, başvuru anında bisitopeni (lökopeni ve trombositopeni) saptanan ve KKKA-PCR test sonucu negatif, bruselloz serolojisi pozitif olan hastalardı. Bu dört hastanın demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'te sunuldu.

İRDELEME

Demografik, klinik ve laboratuvar özellikler açısından KKKA ve akut bruselloz hastalıkları benzerlik göstermekle birlikte klinik seyir ve tedavi yaklaşımları birbirinden farklıdır. Her iki hastalık için endemik bölgelerde, özellikle acil servislerde hasta ile ilk karşılaşmada tanınal ikilem yaşanabilmektedir. Öyle ki, bu iki hastalığın benzer özelliklerinden dolayı hastalara yanlış tanı konabilmektedir (6-8).

Çalışmamızda KKKA ile akut bruselloz olgularının klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Kene teması KKKA hastalığında ana bulaşma yolu olup olgu fatalite oranı %5.4–80 arasında değişmektedir (7). Olgu serimizde KKKA hastalarının olgu fatalite oranı %3.4 olarak tespit edildi. Diğer yanda, bruselloz hastalığının insanlara bulaşma yollarının başında pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketimi ile birlikte infekte hayvanın salgılarıyla doğrudan temas gelmektedir. Bruselloz hastalığında olgu fatalite oranının %1'in altında olduğu bildirilmiştir (9). Çalışmamızda bruselloz grubunun olgu fatalite oranı %0 idi.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalarında muhtemel bulaşma yolunun kene teması olma oranı %71 olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda KKKA hastalarında kene teması oranı %59.1 olup yüksek ateş, bisitopeni (lökopeni ve trombositopeni) ve kene tutunma öyküsü ile başvurup KKKA-PCR testi negatif gelen, ancak bruselloza ait serolojik testleri pozitif olan dört hasta saptandı. Bu sonuç, kene teması öyküsünün olmamasının KKKA'yı dışlamadığı gibi, kene temasının varlığının bruselloz ihtimalini ekarte etmeyeceğini de göstermektedir.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığının tanısında en sık kullanılan yöntem RT-PCR testi olup yöntemin duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %97 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda tüm KKKA olgularının tanısının RT-PCR testi ile konulduğu tespit edildi.

Brusellozda ise altın standart tanı yöntemi kan kültürü ile bakterinin izolasyonudur; ancak serolojik testler ve nükleik asit amplifikasyon testleri de tanıda kullanılmaktadır. Modern otomatik kan kültürü sistemleri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan rutin 5 ila 7 günlük inkübasyon protokolü kapsamında akut bruselloz olgularının tespitini mümkün kılmaktadır. Ancak, kronikleşmiş olgular için daha uzun bir inkübasyon süresi gerekebilir. Serolojik testler, özgüllükten yoksun olmalarına ve *Brucella* etkenine tekrar tekrar maruz kalan kişilerde yorumlanması zor sonuçlar verebilmelerine rağmen, kaynak açısından sınırlı ülkelerde tanısal süreçte temel araç olmaya devam etmektedir. Bruselloz için kullanılan serolojik tanı testleri genellikle tek başına ya da diğer serolojik testlerle kombine biçimde elde edilen sonuçların karşılaştırılması yoluyla değerlendirilir. Serolojik testlerin performansı; kullanılan dahil etme kriterlerinin, "cut-off" değerlerinin ve uygulanan ticari ya da kurum içi testlerin çeşitliliği nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, sonuçlar sıklıkla tutarsızdır ve bireysel serolojik tanı testlerinin performansına ilişkin kesin bir yargıya varmak çoğu zaman mümkün değildir.

Nükleik asit amplifikasyon testleri, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri sayesinde hızlı ve güvenilir tanı sağlamakta birlikte bazı enfeksiyonlarda, klinik iyileşme sonrası testlerin uzun süre pozitif kalması, kalıntı genetik materyalin tespitiyle ilişkili olabilir. Bu nedenle, sonuçlar hastanın klinik durumu ve diğer tanısal yöntemlerle birlikte değerlendirilmelidir. Farklı PCR analizlerinin laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliğini gösteren yeterli düzeyde doğrulanmış ticari testlerin veya çalışmaların olmaması nedeniyle kültür yöntemleri ve serolojik testler, insan brusellozunun tanısı ve tedavi sonrası izleminde hâlen birincil yöntemlerdir (12). Al Dahouk ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada, STA testlerinin güvenilir olduğu ve %60–90 oranında duyarlılık ve %100 oranında özgüllüğe sahip olduğu ancak bu oranların klinik evrelere göre değişebileceği bildirilmiş ve testin akut bruselloz semptomları olan hastaların taranmasında uygun bir yöntem olduğu vurgulanmıştır. Uysal ve arkadaşlarının (14) çalışmasında, akut bruselloz olgularında STA testi pozitiflik oranı %24.4 ve duyarlılık %57 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda akut bruselloz olgularında STA pozitiflik oranı %70.52 olup sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Akut bruselloz olgularında kan kültür pozitiflik oranları ile ilgili olarak literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gaifer ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, akut bruselloz olgularında kan kültür pozitiflik oranının %42; bir başka çalışmada ise %53 olarak bildirilmiştir (16). Bu sonuçlarla benzer şekilde çalışmamızda da akut bruselloz olgularında kan kültür pozitiflik oranı %55.17 olarak tespit edildi.

Bruselloz ve KKKA, kırsal kesimde yaşayan, çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşan, üretime katkı ve üretkenlik çağındaki erişkin bireyleri daha çok etkileyen zoonotik hastalıklardır (6,17). Çalışmamızda her iki hasta grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunun kırsal bölgelerde yaşadığı ve genellikle hayvancılık ve çiftçilikle geçimini sağladığı görüldü. Hasta gruplarının sağlık kuruluşlarına başvurularındaki semptomlar karşılaştı-

tırıldığında; ateş yüksekliği, terleme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve karın ağrısı semptomlarının her iki grupta da istatistiksel olarak benzer oranlarda olduğu tespit edildi. Öte yanda, bulantı, kusma, ishal ve konjonktival hiperemi semptomları KKKA grubunda; bel ağrısı, kalça eklemi ağrısı ve yaygın eklem ağrısı yakınmaları ise bruselloz grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Özellikle skleral konjesyon ve konjonktivit, KKKA'nın prehemorajik fazında sık karşılaşılan fizik muayene bulgularıdır (18). Bu sonuçlar, yaygın eklem ağrılarının, bulantının, kusmanın, ishalin ve konjonktival hipereminin, hastanın ilk değerlendirmesinde iki zoonozu birbirinden ayırt etmede yararlanılabilecek parametreler olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgu ise semptomların başlangıcından itibaren hastaneye başvuruya kadar geçen süredir. Bu süre KKKA hastalarında akut bruselloza kıyasla oldukça kısadır. Hastaneye başvuru süresinin KKKA'da daha kısa olması; hastalığın akut başlangıçlı olmasına, ateşin sürekliliğine ve bulantı-kusma gibi hastayı hastaneye yönlendiren semptomların daha yoğun olarak gözlenmesine bağlanabilir. Diğer yanda KKKA'da kene teması öyküsü olması ve bu hastalığın medyada sık sık yer alması halkın farkındalığını artırmış olabilir. Ayrıca endemik bölgelerde görev yapan hekimlerin KKKA'yı daha kolay akla getirmesi ve hızlı tanı koyabilmesi de bu süreyi kısaltan diğer bir önemli etmendir.

Brusellozun ise genellikle hafif-orta şiddette semptomlarla seyretmesi, hastaların başvuru süresini uzatıyor olabilir. Brusellozda hematolojik bulgular oldukça değişkendir. Yapılan bir meta-analizde, lökopeni %24.1, trombositopeni %15.8, anemi %23.9 ve pansitopeni %13.2 oranlarında bildirilmiştir (19). Öte yandan, ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar, KKKA hastalarında hematolojik parametrelerde daha belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir. Örneğin yakın tarihli bir çalışmada, KKKA hastalığı için lökopeninin %81.5, trombositopeninin %77.7 oranlarında olduğu ve anemide kontrol grubuna göre istatistiksel bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (20). Yine ülkemizdeki bir olgu serisinde, KKKA hastalarında trombositopeni %90.1, lökopeni %88.2 ve anemi %13.2 oranlarında bildirilmiştir (21). Demir ve arkadaşlarının (22) pediatrik yaş grubundaki KKKA hastaları ile yaptıkları çalışmada, başvuruda tespit edilen lökopeni oranı %70.8 ve trombositopeni oranı %80.6 olarak raporlanmıştır (22). Çalışmamızda, KKKA hastalarında lökopeni ve trombositopeninin daha sık ve daha derin seyrettiği, aneminin ise akut bruselloz olgularında daha yaygın olduğu tespit edildi. Lökositoz ve pansitopeni her iki grupta da düşük oranlarda görülmüş olup oranlar arasında istatistiksel bir fark yoktu. Kanamasız fazda olan KKKA hastalarında anemiye rastlanmadı. Bu bulgu, kanama belirtisi olmayan bir hastada saptanan aneminin KKKA lehine tanımlayıcı bir özellik olmadığını göstermektedir.

Karaciğer tutulumunun brusellozda %50'lerde olduğu; karaciğer dokusunun histopatolojik incelemelerinde inflamasyon ve granülom varlığı gösterilirken, hepatosit nekrozunun minimal düzeyde kaldığı bildirilmiştir (23). Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ise hepatik tutulum oranının %85.92 olduğu, bu tutulumun patogenezinde virusun hem doğrudan hem de dolaylı yoldan endotel hücrelerine sitopatik etkisiyle hepatosit nekrozuna neden olduğu bildirilmiştir (24,25). Çalışmamızda grupların karaciğer enzimleri karşılaştırıldığında; KKKA hastalarının değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Elde edilen sonuçlar, AST ve ALT düzeylerindeki yükselmenin şiddetinin, akut bruselloz ile KKKA'nın ayırt edilmesinde yararlı bir parametre olabileceğini göstermektedir. Parlak ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada, bruselloz olgularında LDH, CRP ve ESH'de artış oranları sırasıyla %63, %59 ve %55 olarak bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada, KKKA hastalarında LDH %77 oranıyla yüksek olarak raporlanmıştır (20). C-reaktif protein yüksekliğinin KKKA prognozuyla ilişkilendirildiği çalışmalara ek olarak, akut faz reaktanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde ölçüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (27,28). Çalış-

mamızda KKKA hastalarında daha yüksek LDH düzeyleri tespit edilirken, ESH ve CRP değerleri akut bruselloz olgularında daha yüksek ölçülmüştü. Kırım- Kongo kanamalı ateşi hastalığında CPK düzeyleri yükselmekle birlikte brusellozda bu enzimin yüksek seyrettiğine dair bir literatür verisi bulunmamaktadır. Kalp dokusunda, iskelet kaslarında ve beyinde bulunan CPK enzimi, kas yaralanması durumunda kan dolaşımına sızar; bu nedenle, kas hasarının bir göstergesidir (29). Farklı çalışmalarda KKKA hastalarında CPK enzim düzeylerinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Arslan ve arkadaşlarının (30) çalışmasında %76.1 olarak bildirilen bu oran Gürbüz ve arkadaşlarının (20) çalışmasında %76.8'dir. Çok sayıda çalışmada, KKKA hastalığının ölümlerine sonuclandığı durumlarda CPK düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (31,32). Çalışmamızda KKKA grubunda CPK yüksekliği oranı %86.4'tür; KKKA hastalığında gözlenen CPK yüksekliğinin patogenezi aydınlatılmaya muhtaç bir konu olarak dikkati çekmektedir. Çalışmamızda yer alan akut bruselloz grubunda ise CPK düzeyinde yükselme tespit edilmedi.

Hastanın ilk değerlendirilmesinde, KKKA-akut bruselloz ayırıcı tanısı açısından bir ikilem yaşanması durumunda, bazı klinik belirtiler ve laboratuvar bulgularından yararlanılarak bu iki hastalık birbirinden ayırt edilebilir. Çalışmamızda elde edilen veriler, klinik belirtilerin dağılımı, laboratuvar parametrelerdeki farklılıklar ve epidemiyolojik özelliklerin dikkate alınmasıyla KKKA ve akut brusellozun ayırıcı tanısında yol gösterici olabilecek niteliktedir. Ancak bu konuda çok merkezli, olgu sayılarının daha yüksek olduğu ve ülke genelini içerecek düzeyde verilerin analiz edildiği klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak değerlendirildiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için, Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23 Ekim 2023 tarihli ve E-76988455-050.01.04-156803 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – M.A.; Tasarım – M.A.; Denetleme – M.A.; Kaynak ve Fon Sağlama – M.A., Ş.Ç.; Malzemeler/Hastalar – M.A., Ş.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme – M.A., Ş.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – M.A., Ş.Ç.; Literatür Taraması – M.A., Ş.Ç.; Makale Yazımı – M.A., Ş.Ç.; Eleştirel İnceleme – M.A., Ş.Ç.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Teşekkür

Bu yazının hazırlanmasında sağladığı akademik katkılar için Prof. Dr. Gürdal Yılmaz'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Rekik S, Hammami I, Timoumi O, et al. A review on Crimean-Congo hemorrhagic fever infections in Tunisia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2024;24(6):325-37. [\[CrossRef\]](#)
- Eslava M, Carlos S, Reina G. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: An emerging threat in Europe with a focus on epidemiology in Spain. *Pathogens.* 2024;13(9):770. [\[CrossRef\]](#)
- Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(12):e1929. [\[CrossRef\]](#)
- Amjadi O, Rafiei A, Mardani M, Zafari P, Zarifian A. A review of the immunopathogenesis of brucellosis. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(5):321-33. [\[CrossRef\]](#)
- Qie C, Cui J, Liu Y, Li Y, Wu H, Mi Y. Epidemiological and clinical characteristics of bacteremic brucellosis. *J Int Med Res.* 2020;48(7):300060520936829. [\[CrossRef\]](#)
- Heydari AA. Acute complicated brucellosis mimicking Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) and vice versa. *J Med Microbiol.* 2019;7(1-2):1-5. [\[CrossRef\]](#)
- Duygu F, Sari T, Kaya T, Bulut N. Brucellosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Arthropod Borne Dis.* 2017;11(4):463-8.
- Almış H, Yakıncı C. [A case of brucellosis misdiagnosed as Crimean-Congo hemorrhagic fever]. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(3):475-9. Turkish.
- Metin O, Teke TA, Gayretli Aydın ZG, et al. A case of brucellosis mimicking Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Public Health.* 2015;8(3):302-4. [\[CrossRef\]](#)
- Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoglu MA, et al. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, March - June 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(33):18953. [\[CrossRef\]](#)
- Jääskeläinen AJ, Kallio-Kokko H, Ozkul A, et al. Development and evaluation of a real-time RT-qPCR for detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus representing different genotypes. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(12):870-2. [\[CrossRef\]](#)
- Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00073-19. [\[CrossRef\]](#)
- Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab.* 2003;49(11-12):577-89.
- Uysal B, Mumcu N, Yıldız O, Aygen B. [Comparison of the methods used in the diagnosis of brucellosis]. *Klimik Derg.* 2021;34(3):164-73. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Gaifer Z, Ali MEM, AlJehani BH, Shaikh HA, Hussein SB. Risk factors, outcomes and time to detect positive blood culture among cases with acute brucellosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116(2):133-8. [\[CrossRef\]](#)
- Shi Y, Gao H, Pappas G, et al. Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. *PLoS One.* 2018;13(11):e0205500. Erratum in: *PLoS One.* 2019;14(1):e0211102. Erratum in: *PLoS One.* 2019;14(3):e0213558. Erratum in: *PLoS One.* 2019;14(6):e0219110. [\[CrossRef\]](#)
- Mourya DT, Viswanathan R, Jadhav SK, Yadav PD, Basu A, Chadha MS. Retrospective analysis of clinical information in Crimean-Congo haemorrhagic fever patients: 2014-2015, India. *Indian J Med Res.* 2017;145(5):673-8. [\[CrossRef\]](#)
- Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. *Med Mal Infect.* 2019;49(8):574-85. Erratum in: *Med Mal Infect.* 2020;50(1):95-6. [\[CrossRef\]](#)
- Zheng R, Xie S, Lu X, et al. A Systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5712920. [\[CrossRef\]](#)
- Gürbüz E, Ekici A, Ünlü AH, Yılmaz H. Evaluation of seroprevalence and clinical and laboratory findings of patients admitted to health institutions in Gümüşhane with suspicion of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):1825-32. [\[CrossRef\]](#)
- Arslan M, Yılmaz G. [Investigation of hematological changes in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever]. *GUJHS.* 2023;12(2):437-42. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Demir M, Duksal F, Doğan MT, et al. [Immunological evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever in addition to routine clinical and laboratory tests who were admitted to Sivas, Cumhuriyet University]. *J Curr Pediatr.* 2015;13(1):13-20. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Giambartolomei GH, Delpino MV. Immunopathogenesis of hepatic brucellosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:423. [\[CrossRef\]](#)
- Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(4):203-14. [\[CrossRef\]](#)

25. Arslan M, Yilmaz G, Mentese A, Yilmaz H, Karahan SC, Koksali I. Importance of endothelial dysfunction biomarkers in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol.* 2017;89(12):2084-91. [[CrossRef](#)]
26. Parlak M, Akbayram S, Doğan M, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey. *Pediatr Int.* 2015;57(4):586-9. [[CrossRef](#)]
27. Yilmaz G, Koksali I, Topbas M, Yilmaz H, Aksoy F. The effectiveness of routine laboratory findings in determining disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever: severity prediction criteria. *J Clin Virol.* 2010;47(4):361-5. [[CrossRef](#)]
28. Sari I, Bakir S, Engin A, Aydin H, Poyraz O. Some acute phase reactants and cholesterol levels in serum of patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Bosn J Basic Med Sci.* 2013;13(1):21-6. [[CrossRef](#)]
29. Kitzenberg D, Colgan SP, Glover LE. Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. *Clin Transl Med.* 2016;5(1):31. [[CrossRef](#)]
30. Arslan M, Comoglu S. Evaluation of epidemiological, clinical, laboratory and treatment characteristics of Crimean Congo hemorrhagic fever patients: Results of a 10-year analysis. *North Clin Istanbul.* 2024;11(3):177-83. [[CrossRef](#)]
31. Hatipoglu CA, Bulut C, Yetkin MA, et al. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(6-7):516-21. [[CrossRef](#)]
32. 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. [[CrossRef](#)]