

Pandemi Döneminde Ayırıcı Tanının Önemi: COVID-19, Bruselloz ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Birlikteliği Olan Bir Olgu Sunumu

The Importance of Differential Diagnosis During Pandemic: A Case Report with Coexistence of COVID-19, Brucellosis and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Özlem GÜL(ID), Umut Devrim BİNAY(ID), Orçun BARKAY(ID), Faruk KARAKEÇİLİ(ID)

Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzincan
Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Erzincan, Turkey

Makale Atfı: Gül Ö, Binay UD, Barkay O, Karakeçili F. Pandemi döneminde ayırıcı tanının önemi: COVID-19, Bruselloz ve Kırım-Kongo kanamalı ateşi birlikteliği olan bir olgu sunumu. Mikrobiyol Bul 2022;56(2):365-370.

ÖZ

Dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi 2020 yılı Mart ayından bu yana ülkemizde de etkisini göstermiştir. COVID-19 hastalarında sık görülen ateş, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı gibi semptomların Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ve Bruselloz gibi hastalıkların semptomları ile oldukça benzer olması, bu hastalıkların endemik olarak görüldüğü bölgelerde tanı karmaşasına neden olabilmektedir. Bu raporda, COVID-19 ön tanısı ile yatışı yapılan, izleminde akut Bruselloz, KKKA ve COVID-19 tanıları alan bir olgu sunulmuştur. Kırsal bölgede yaşayan 31 yaşında kadın hasta ateş yüksekliği, halsizlik, baş ağrısı, yaygın eklem ağrısı yakınmaları ile acil servise başvurmuştur. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı; 38.3°C, nabız; 102/dakika, oda havasında SpO₂: %97 olarak saptanan hastanın sistem muayenelerinde özellik saptanmamıştır. Yapılan tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde ve akut faz reaktanlarında yükseklik görülmüş olup, trombosit sayısı normal aralığın alt sınırında saptanmıştır. COVID-19 açısından nazofarengeal ve orofarengeal karma sürüntü örneği alınan hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde COVID-19 ile uyumlu tutulum saptanmamıştır. COVID-19 ve KKKA ön tanılarıyla servise yatışı yapılan hastanın serum örneği KKKA açısından değerlendirilmek üzere, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı (MRLDB)'na gönderilmiştir. Kırsal alanda yaşaması ve taze süt ürünü tüketimi olması nedeniyle Bruselloz açısından da tetkik edilen hastanın *Brucella* Rose Bengal ve "Coombs' immunocapture" (1/1280 titre) testleri pozitif bulunmuştur. THSK-MRLDB'de yapılan testlerde KKKA virüsüne özgül IgM pozitifliği ve revers transkriptaz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA varlığı tespit edilmiştir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) RT-PCR testi negatif olarak sonuçlanmıştır. KKKA için destek tedavisi verilen hastaya, Bruselloz için doksisiklin ve rifampisin tedavisi verilmiştir. İzleminde ateşi devam eden, tat ve koku kaybı gelişen hastanın COVID-19 testi tekrarlanmış, SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bunun üzerine güncel Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi önerisiyle hidroksiklorokin sülfat tedavisi başlanan hastanın akciğer grafisinde yeni bir infiltrasyon saptanmamıştır. Takiplerinde ateşi düşen ve

laboratuvar bulguları düzelen olgunun Bruselloz tedavisi ayaktan sekiz haftaya tamamlanmış; takiplerinde herhangi bir sorun tespit edilmemiştir. Bruselloz, KKKA ve COVID-19 enfeksiyonunun eş zamanlı görüldüğü bir olguya literatür taramasında rastlanmamış olması nedeniyle bu rapor hazırlanmıştır. Sonuç olarak; ülkemiz gibi hem Bruselloz hem de KKKA'nın endemik olarak görüldüğü bölgelerde, COVID-19 enfeksiyonunun ayırıcı tanısında bu hastalıkların akılda tutulması oldukça önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi; COVID-19; SARS-CoV-2; Bruselloz.

ABSTRACT

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, which affects millions of people around the world, has been affecting our country since March 2020. The fact that the symptoms such as fever, myalgia, headache, joint pain which are common in COVID-19 patients are quite similar to the symptoms of diseases such as Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) and Brucellosis. This may cause a diagnostic confusion in regions where these diseases are seen as endemic. In this report, a patient hospitalized with a pre-diagnosis of COVID-19 and diagnosed with acute Brucellosis, CCHF and COVID-19 during follow-up was presented. A 31-year-old female patient living in a rural area admitted to the emergency service with complaints of fever, weakness, headache, and body/joint pain. Physical examination revealed a temperature of 38.3°C, a pulse rate of 102/minute, and a peripheral capillary oxygen saturation of 97% in room air. The system examination was normal. In the laboratory findings, an increase in liver enzymes and acute phase reactants was observed and the platelet count was at the lower limit of the normal range. In terms of COVID-19, no involvement compatible with COVID-19 was detected in the thorax computed tomography (CT) of the patient whose nasopharyngeal and oropharyngeal mixed swab samples were taken. The patient was transferred to our infectious diseases service with a pre-diagnosis of COVID-19 and CCHF. Serum samples were sent to the Public Health Agency Microbiology Reference Laboratory Department (PHA-MRLD) for CCHF diagnostic tests and supportive treatment was started. *Brucella* Rose Bengal and Coombs' immuncapture (1/1280 titer) tests were found as positive in the patient, who was examined for brucellosis because of living in a rural area and having a history of consuming fresh dairy products. In the tests performed at PHA-MRLD, CCHF-specific IgM positivity and the presence of viral RNA were detected. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test was negative. For Brucellosis, doxycycline and rifampicin were added to the treatment of the patient whom was given supportive therapy for CCHF. In the follow-up, the patient's fever was persisting and loss of taste and smell complaint developed. In this context, COVID-19 test was repeated and resulted as positive. Upon this, hydroxychloroquine sulfate treatment was started due to the recommendation of the current Ministry of Health Scientific Committee Guide. No new infiltration was detected in the chest radiography of the patient. The patient's fever subsided during follow-up and laboratory findings improved. The treatment of brucellosis was completed to eight weeks at the outpatient clinic. No problems were detected in the follow-up. This report was prepared because of a case with simultaneous brucellosis, CCHF and COVID-19 infections which could not be encountered in the literature review. As a result; in regions such as our country where both brucellosis and CCHF are seen as endemic, it is very important to keep these diseases in mind in the differential diagnosis of COVID-19 infection.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever; COVID-19; SARS-CoV-2; Brucellosis.

GİRİŞ

Bruselloz, yaygın görülen zoonotik hastalıklardan biri olup genellikle enfekte hayvan dokuları ile temasla ya da bu hayvanların ürünlerinin tüketilmesiyle bulaşmaktadır. Ülkemizde endemik olarak görülen hastalığa özellikle kırsal bölgede yaşayanlarda ve hayvancılıkla uğraşanlarda sık rastlanmıştır¹. Bu popülasyonda sık görülen bir diğer hastalık olan KKKA, endotel hasarıyla seyreden viral kanamalı ateşlerden biridir². Her iki hastalığın benzer semptomlara neden olması ve bazen de koenfeksiyon şeklinde görülmesi tanıda

karışıklıklara yol açabilmektedir³. KKKA, yüksek mortalite nedeniyle Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunudur⁴. Tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisi, 2020 yılı Mart ayından bu yana ülkemizi de etkilemeye devam etmektedir. Bu bağlamda ateş, baş ağrısı, vücut/eklem ağrıları gibi hastalığa özgül olmayan semptomlarla başvuran hasta sayısında ciddi bir artış olmuştur. Özellikle endemik bölgede ve uygun mevsimde benzer semptomlara sebep olan Bruselloz ve KKKA hastalıklarının akılda tutulması oldukça önem arz etmektedir.

Bu raporda COVID-19 ön tanısıyla yatışı yapılan, izleminde akut Bruselloz, KKKA ve COVID-19 tanıları konan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz bir yaşında kadın hasta, 14.07.2020 tarihinde ateş, halsizlik, baş ağrısı, yaygın vücut/eklem ağrıları yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Yakınmalarının son üç gündür olduğunu ve giderek arttığını ifade eden hastanın fizik muayenesinde vücut sıcaklığı; 38.3°C, nabız; 102/dakika, oda havasında SpO₂: %97 olarak saptandı. Hastanın sistem muayenelerinde başka bir özellik görülmedi. Tetkiklerinde lökosit sayısı: 5200/mm³, lenfosit sayısı: 1790 µ/L, hemoglobin (Hg): 10.5 g/dl, trombosit sayısı: 152 000/mm³, C-reaktif protein (CRP): 32 mg/L, üre: 19.7 mg/dl, kreatinin: 0.73 mg/dl, alanin amino transferaz (ALT): 97 u/L, aspartat aminotransferaz (AST): 69 u/L, gama glutamil transferaz (GGT): 31 u/L, alkalen fosfataz (ALP): 73 u/L, total bilirubin: 0.66 mg/dl, direkt bilirubin: 0.12 mg/dl olarak saptandı. Çekilen toraks BT’sinde infiltrasyon saptanmadı. Kırsal alanda yaşayan hasta kene teması tariflemedi. Hayvancılıkla uğraşmayan hastanın taze süt ve süt ürünleri tüketme öyküsü mevcuttu. COVID-19 tanısı olan kişilerle bilinen teması yoktu. Hastanın COVID-19 ve KKKA ön tanılarıyla servise yatışı yapıldı. Semptomatik tedavi başlandı. COVID-19 açısından nazofarengeal ve orofarengeal karma sürüntü örneği alındı. KKKA için THSK MRLDB’ye serum örneği gönderildi. Yatışının ikinci günü alınan kontrol tetkiklerinde lökopeni ve trombositopeni saptandı (Tablo I). HbsAg, anti HCV test sonuçları negatifti. SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatif olarak sonuçlandı. Ateşli dönemde alınan kan kültüründe üreme saptanmayan hastanın *Brucella* Rose Bengal ve “Coombs’ immunocapture” (1/1280 titre) testleri pozitif olarak sonuçlandı. Hastaya akut Bruselloz ön tanısı ile doksisisiklin 100 mg 2 x 1 tablet ve rifampisin 300 mg 1 x 2 tablet başlandı. Yatışının üçüncü günü THSK MRLDB’ye gönderilen serum örneğinde KKKA virüsüne özgül IgM pozitifliği tespit edildiği öğrenildi, tanı RT-PCR testiyle de doğrulandı. Olgunun destek tedavisine devam edildi. Yatışının dördüncü günü tetkiklerinde lökopeni ve trombositopeninin derinleşme eğiliminde olduğu görüldü (Tablo I). İzleminde hastanın ateş yüksekliği devam etti. Fizik muayenesinde ek bir enfeksiyon odağı saptanmadı. Kanama bulgusu olmayan, transfüzyon ihtiyacı gelişmeyen hastanın antibiyoterapisine ve destek tedavisine devam edildi. Yatışının yedinci gününde lökopenisi ve trombositopenisi düzelme eğilimine geçen fakat ateşi hala devam eden hastada ek olarak tat, koku kaybı gelişti. Bunun üzerine hastadan tekrar SARS-CoV-2 RT-PCR testi alındı ve pozitif olarak sonuçlandı. Mevcut tarihteki Güncel Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi önerisiyle te-

Tablo 1. Olgunun Takibinde Laboratuvar Sonuçları

	1. gün	2. gün	4. gün	7. gün	9. gün	11. gün	13. gün
Lökosit sayısı (/mm ³)	5200	3700	3600	5600	5000	4500	4300
Hemoglobin (gr/dl)	10.5	9.7	9.1	9.5	9.4	9.6	9.9
Trombosit sayısı (/mm ³)	152 000	129 000	100 000	156 000	194 000	269 000	292 000
Üre (mg/dl)	19	19	15	22	25	19	22
Kreatinin (mg/dl)	0.73	0.71	0.73	0.67	0.77	0.77	0.68
ALT (U/L)	97	81	94	71	58	35	38
AST (U/L)	69	53	59	35	29	22	26
LDH (U/L)	420	380	372	265		226	205
INR (Sn, %)		1.2	0.65	0.7		1.17	
ESH (mm/saat)		21					44
CRP (mg/dl)	32.5	33.6	64	66	62	30	13
D-dimer (µg/l)					650		872
Ferritin (ng/ml)					73		69
<i>Brucella</i> Coombs'lu Aglütinasyon		1/1280					
KKKA-PCR		Pozitif					
SARS-CoV-2 RT-PCR	Negatif			Pozitif			

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, INR: International normalized ratio, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein. KKKA-PCR: Kırım Kongo kanamalı ateşi polimeraz zincir reaksiyonu, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2; RT-PCR: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu.

daviye hidroksiklorokin sülfat 2 x 100 mg tb eklendi. Hidroksiklorokin sülfat ile rifampisin/ doksisisiklin arasında bir ilaç etkileşimi saptanmadı. Düşük molekül ağırlıklı heparin KKKA tanısı nedeniyle başlanmadı. Kontrol akciğer görüntülemesinde infiltrasyon görülmedi. Yatışının 10. gününden itibaren ateş yüksekliği olmadı ve vital bulguları stabil seyretti. Hidroksiklorokin sülfat tedavisi beş güne tamamlandı. Kontrol tetkiklerinde kan tablosu düzelen, solunum sıkıntısı olmayan hasta şifa ile taburcu edildi. Bruselloz tedavisi ayakta sekiz haftaya tamamlandı, tedavi sonrası takiplerinde herhangi bir sorun tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Kırım-Kongo kanamalı ateşi *Nairovirus*'ün etken olduğu endotel hasarı ile seyreden viral kanamalı ateşlerden biridir. Hastalıkta bulaş; enfekte kenelerin ısırması, enfekte hayvanların veya insanların kan ve sekresyonları ile temas yoluyla olabilmektedir⁵. Ülkemizde özellikle Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgesinde, Mayıs-Eylül ayları arasında sık görülmektedir⁶. Olgumuzun kırsal alanda yaşaması, ateş ve yaygın vücut ağrısının olması, tetkiklerinde trombosit düzeyinin alt sınırdaki olması ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülmesi ile birlikte Temmuz ayında endemik bir bölgede yaşaması KKKA hastalığını düşündürmüştür. Referans laboratuvarına gönderilen antikor ve RT-PCR testleriyle KKKA tanısı doğrulanmıştır. Bölgemizde endemik olarak görülen bir diğer hastalık olan Bruselloz, yaygın görülen zoonotik hastalıklardan biri olup genellikle enfekte hayvan do-

kulalarıyla temas sonucu veya bu hayvanların pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle bulaşmaktadır⁷. Kırsal bölgede yaşayanlarda ve hayvancılıkla uğraşanlarda daha sık görülmektedir. Bruselloz için endemik bir bölgede yaşayan ve taze süt/süt ürünleri tüketme öyküsü olan olgu, bu hastalıkla uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularının da olması nedeniyle tetkik edilmiştir. Yapılan tetkikler sonucunda Bruselloz tanısı konmuş, etkene yönelik antibiyoterapi başlanmış, KKKA için ise destek tedavisi verilmiştir. 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan şehriden başlayarak tüm dünyaya yayılan COVID-19 salgını ise ülkemizde 2020 yılı Mart ayından bu yana görülmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalıkta sık görülen ateş, kas/eklem ağrıları, halsizlik, terleme, baş ağrısı gibi semptomlar hem Bruselloz'da hem de KKKA'da görülmektedir. İshal, bulantı kusma gibi semptomlar her üç hastalıkta da görülebilirken, KKKA'da her iki hastalıktan farklı olarak kanama bulguları görülebilir. Öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlar ön planda COVID-19'u düşündürse de Bruselloz ve KKKA hastalarında da akciğer tutulumu görülebilir. Literatürde *Brucella* olgularında akciğer apsesi, pnömoni, plevral efüzyon, nodül ve hiler lenfadenopati bildirilmiştir⁸. KKKA olgularında ise plevral efüzyon, buzlu cam görünümü, infiltrasyon ve alveoler hemoraji bildirilmiş olup, bazı yayınlarda akciğer tutulumunun hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır^{9,10}. COVID-19 da ise toraks BT'de bilateral periferik yerleşimli buzlu cam dansitelerinin varlığı, daha çok orta ve alt zonlarda tutulum görülmesi, vasküler genişleme ve konsolidasyon görülmesi ayırıcı tanıda yol göstericidir¹¹. Olgumuz akciğer tutulumu açısından toraks BT ile değerlendirilmiş, patolojik bulgu saptanmamıştır. Tat-koku kaybının olması COVID-19 düşündürden semptomlardandır. Nitekim olgumuzda başlangıçta COVID-19 düşünülmüş ancak SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatif olarak sonuçlanmış, ancak tat ve koku kaybı gelişmesi nedeniyle tekrar tetkik yapılması üzerine COVID-19 tanısı kesinleşmiştir. Hastanın izole tek kişilik odada temas ve damlacık izolasyonu kurallarına uyularak izleniyor olması, refakatçi ve ziyaretçisinin olmaması nedeniyle nozokomiyal enfeksiyon ön planda düşünülmemiştir. Mevcut tarihteki Güncel Sağlık Bakanlığı Rehberi doğrultusunda COVID-19 tedavisi düzenlenmiştir. Her üç hastalıkta da kan tablosunda lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gözlemlenebilir. COVID-19'da hiperkoagülasyona yatkınlık varken, KKKA'da kanama zamanının uzaması önemlidir. Bu üç hastalığın ayrımının yapılmasında özgül testlere ihtiyaç vardır.

Ülkemizde endemik bölgelerde Bruselloz ve KKKA'nın koenfeksiyon şeklinde bildirildiği olgular olmakla birlikte, KKKA ve COVID-19'un eş zamanlı görüldüğü yalnız iki olgu bildirimi bulunmaktadır¹²⁻¹⁴. Ancak *Brucella*, KKKA ve COVID-19'un eş zamanlı olarak tanı aldığı bir olgu literatürde bildirilmemiştir. Ülkemizin Bruselloz ve KKKA açısından endemik bir bölge olduğu göz önüne alındığında COVID-19 ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda bu iki enfeksiyonun ayırıcı tanıda akılda tutulması oldukça önem taşımaktadır.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastadan aydınlatılmış onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Demiroğlu Z, Turunç T, Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Arslan H. Bruselloz: 151 olgunun klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 517-27.
2. Mardani M, Jahromi MK. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch Iran Med* 2007; 10(2): 204-14.
3. Almış H, Yakıncı C. A case of brucellosis misdiagnosed as Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3): 475-9.
4. Karakeçili F, Çıkman A, Aydın M, Binay UD, Kesik OA, Özçiçek F. Evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory characteristics and mortality rate of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the North east region of Turkey. *J Vector Borne Dis* 2018; 55(3): 215-21. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.249479>
5. Ergönül O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 203-214. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2)
6. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Çevik MA, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009; 13(3): 380-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.07.021>
7. Young EJ. *Brucella* species, pp: 2053-60. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin J (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 1995, 4th ed. Churchill Livingstone, New York.
8. Abdollahi M, Javadi V, Shiari R, Rahmani K. Pulmonary involvement in brucellosis: A case report and literature review. *Clin Case Rep* 2021; 9(3): 1354-7. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3769>
9. Aktaş F, Aktaş T. The pulmonary findings of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients with chest X-ray assessments. *Radiol Med* 2019; 124(9): 826-32. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01024-w>
10. Sannikova IV, Pacechnikov VD, Maleev VV. Respiratory lesions in Congo-Crimean hemorrhagic fever. *Ter Arkh* 2007; 79(11): 20-3.
11. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, Chung M, Haramati LB, Kallmes DF, et al. COVID-19 imaging: what we know now and what remains unknown. *Radiology* 2021; 299(3): E262-E279. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204522>
12. Karakeçili F, Çıkman A, Akın H, Gülhan B, Özçiçek A. A case of brucellosis and Crimean-Congo hemorrhagic fever coinfection in an endemic area. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(2): 322-7. <https://doi.org/10.5578/mb.10821>
13. Özaras R, Dilek A, Sünbül M, Leblebicioğlu H. Association between Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) and coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 1-2. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.388>
14. Duygu F, Sarı T, Kaya T, Bulut N. Brucellosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Arthropod Borne Dis* 2017; 11(4): 463-8.