

BRUSELLOZ: 50 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

BRUCELLOSIS: EVALUATION OF 50 CASES

Zülal ÖZKURT, Serpil EROL, Mehmet PARLAK, Şerafettin YILMAZ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Bruselloz olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesini amaçlayan çalışmamızda; kliniğimizde 1996-1998 yılları arasında izlenen 50 olgu incelendi. Tanı kültür ve seroloji ile kondu. En sık saptanan semptom ve bulgular; ateş, terleme, romatolojik belirtiler, hepatomegali, splenomegali, sedimantasyon yüksekliği, transaminazlarda artış, lenfomonositoz, lökopeni, CRP pozitifliği idi. Kemik iliği kültürünün tüm klinik formlarda ve önceden tedavi alan olgularda kan kültüründen daha değerli olduğu saptandı. Tedavide ikili-üçlü kombinasyonlar altı hafta süreyle kullanıldı. Üç olguda nüks saptandı. Brusellozun çeşitli klinik tablolara yol açabileceği, seroloji ile olguların büyük bir kısmına tanı konulabileceği, serolojinin negatif kaldığı olgularda kemik iliği kültürünün tanıda faydalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler : *Brusellozis, Klinik özellikler, Laboratuvar bulguları*

Summary

In our study we aimed to evaluate of clinical and laboratory findings of brucellosis cases hospitalized in our clinic between 1996-1998. Diagnosis was performed with culture and serology. The most detected symptom and findings were as follows: fever, sweats, osteoarticular findings, hepatomegaly, splenomegaly, increased erythrocyte sedimentation rate, elevated ALT-AST levels, lymphomonocytosis, leukopenia, positive CRP. In the all clinical forms and the patients who were administered antibiotic previously, bone marrow cultures, were valuable than blood culture. In the treatment combination of two or three drugs administered for six months. The relapses were determined in three cases. It was concluded that brucellosis may lead several clinical pictures. Most of the cases might be diagnosed by serological tests. In serology negative patients, bone marrow culture may contribute to the diagnose.

Key words: *Brucellosis, Clinical picture, Laboratory findings*

Tablo 1. Mesleklere Göre Dağılım

| meslekler | n | % |
|----------------------|----|----|
| ev hanımı | 19 | 38 |
| çiftçi | 17 | 34 |
| öğrenci | 6 | 12 |
| serbest | 4 | 8 |
| veteriner hekim | 1 | 2 |
| veteriner teknisyeni | 1 | 2 |
| mandıra çalışanı | 1 | 2 |
| aşçı | 1 | 2 |

Giriş

Bruselloz brucella cinsi bakterilerle oluşan, hasta hayvanın et, süt, süt ürünlerinin yenilmesi ya da kontamine artıkları ile direkt temas sonucu bulaşan, ateş, eklem ağrıları ve çok sayıda organ tutulumu ile seyredabilen bir zoonozdur. Mortalitesi düşüktür, ancak ülkemiz için morbiditesi yüksek ve işgücü kaybına böylece ekonomik zarara yol açan bir hastalıktır (1).

Hastalar ve Yöntem

Kliniğimize Eylül 1996 - Mayıs 1998 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile yatarak tedavi gören 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve tedaviler kaydedildi. Klinik olarak brusellozdan şüphelenilen hastalara seroloji ve kültür yapılarak tanı konuldu. Serolojik yöntem olarak standart tüp aglütinasyonu (STA) kullanıldı, 1/160 ve üzerindeki titreler pozitif olarak alındı. Bu test için *B.melitensis* antijeni (sigma-

chemical, Barcelona) kullanıldı. Tüm olgulardan kan ve kemik iliği kültürleri yapıldı. Kültürler brucella broth besiyerine ekildi ve 2-3 gün aralıklarla brucella agar plaklarına pasaj yapılarak üreme takip edildi. İzole edilen bakteriler stok besiyerine alınarak identifikasyon için Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'ne gönderildi. Olgular semptomların süresine göre akut, subakut ve kronik olarak gruplandırıldı. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 2 ay içindeki olgular akut, 2 ay 1 yıl arasındaki olgular subakut ve 1 yıldan uzun sürenler kronik olarak değerlendirildi. Eklem tutulumunda radyolojik değerlendirme direkt grafi ve tomografi ile yapıldı. Tedavide hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, önceden aldığı tedavi, osteoartiküler tutulum gebelik gibi faktörler göz önüne alınarak streptomisin, tetrasiklin, doksisisiklin, rifampisin, trimetoprim/ sulfametoksazol (TMP/SMX) ve sefotaksimi içeren ikili, üçlü kombinasyonlar verildi.

Bulgular

İncelenen 50 bruselloz olgusunun 24'ünü (%48) kadın, 26'sını (%52) erkek hastalar oluşturmaktadır olup yaş sınırları 14-65 (ort 32) idi. Olguların 32'si (%64) ilçe ve köylerden başvurmaktadır, 38 olguda (%76) da pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketimi öyküsü, 19 olguda (%38) hayvanlarla direkt temas öyküsü bulunmaktaydı. Olguların mesleklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Mevsimsel olarak incelendiğinde olguların Nisan-Ekim ayları arasında yoğunlaştığı gözlemlendi. Olgularda saptanan semptom ve bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. Osteoartiküler tutulumu olan 28 olgunun 10'unda sakroiliit (%35.7), 9'unda (%32.1) spondililit, 5'inde (%17.8) diz eklemi, 4'ünde de (% 14.2) diğer periferik eklem tutulumu saptandı. Sakroiliit ve spondililitte tanı direkt grafiler ve tomografi ile konuldu.

Tablo 2. Semptom ve Bulgular

| semptomlar | n | % | bulgular | n | % |
|--------------------|----|----|------------------|----|----|
| ateş | 36 | 72 | ateş | 36 | 72 |
| terleme | 33 | 66 | osteoartrit | 28 | 56 |
| artralji | 33 | 66 | hepatomegali | 24 | 48 |
| halsizlik | 32 | 64 | splenomegali | 20 | 40 |
| iştahsızlık | 20 | 40 | lenfadenopati | 3 | 6 |
| kilo kaybı | 8 | 16 | menenjit | 1 | 2 |
| myalji | 4 | 8 | epididimoorsit | 1 | 2 |
| baş ağrısı | 2 | 4 | pnömoni | 1 | 2 |
| testislerde şişlik | 1 | 2 | dalak infarktüsü | 1 | 2 |
| bulantı-kusma | 1 | 2 | | | |

Tablo 3. Osteoartiküler Tutulumu Olan 28 Olgunun Eklem Tutulumuna Göre Dağılımı

| | n | % |
|------------------|----|------|
| sakroiliit | 10 | 35.7 |
| spondilit | 9 | 32.1 |
| periferik artrit | 9 | 32.1 |
| - diz eklemi | 5 | 17.8 |
| - diğer | 4 | 14.2 |

Bu olgularda eklem aralığında destrüksiyon, flulaşma veya genişleme gibi bulgular saptandı. Bir olguda vertebrada Pedro Pons arazi saptandı. Periferik eklem tutulumu olan olgularda direkt grafilerde patolojik bulgu saptanmadı. Osteoartiküler tutulumu göre olgular Tablo 3' de gösterilmiştir. Laboratuvar bulguları da organ tutulumuna paralel olarak çeşitlilik göstermekte olup Tablo 4'de gösterilmiştir. Bruselloza özgü laboratuvar bulgularından STA 48 olguda (%96) pozitif bulunurken; etken 35 (%70) olguda kemik iliği ve 24 (%48) olguda kan kültüründen izole edildi. Tüm izolatlar *B.melitensis* olarak idantifiye edildi ve subtip olarak çoğunlukla biotip 3, az sayıda biotip 1 saptandı (Tablo 5). Olgularımızdan 21'i kliniğimize başvurmada önce çeşitli tedaviler almış; bunlardan 10'u nonspesifik antibiyotik, 11'i eksik ya da yetersiz süreli bruselloz tedavisi kullanmıştı. Tedavide kullanılan kombinasyonlar Tablo 5'de gösterilmiştir. Streptomisin 1gr/gün 3 hafta, tetrasiklin 2gr/gün, doksisisiklin 200mg/gün, rifampisin 600mg/gün, TMP/SMX 160/800mg/gün 6 hafta uygulandı. Menenjit olgusunda rifampisin, sefotaksim (8 gr/gün) ile kombine olarak kullanılmış olup tedavi süresi klinik cevaba göre belirlendi. Altı aylık takibimizde 3 olguda (%6) nüks gözlemlendi. Bu olgulardan ikisi doksisisiklin-streptomisin, biri de tetrasiklin-streptomisin ile tedavi edilmişti.

Tartışma

Bruselloz ülkemizde hala önemini koruyan; hayvancılık bölgesi olması nedeniyle yöremizde de endemik olarak görülen bir zoonozdur (2). Kaynatılmamış sütte peynir yapma alışkanlığı ve krema yağlar bulaşmada önemlidir (1). Bruselloz her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve cinsiyet farkı beklenmez. Yapılan birçok çalışmada kadın/erkek oranı yaklaşık 1 civarında bulunmuştur (3-8). Olgularımızda da cinsiyet yönünden fark gözlenmedi. Olguların çoğu kasaba ve köylerden başvurmakta olup, kaynatılmamış süt ve süt ürünleri tüketme ve/veya hayvancılıkla uğraşma öyküsü vardı. Brusellozun hayvancılıkla uğraşanlarda, veteriner, kasap, laboratuvar ve mezbaha çalışanlarında mesleki risk oluşturduğu bilinmektedir (9,10). Olgularımız arasında çiftçi, veteriner hekim, mandıra çalışanı ve aşçı olmak üzere mesleki temas sonucu hastalık bulaşma öyküsü olan toplam 23 olgu (%46), özellikle bölgemiz gibi brusellozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde bu riskin ciddi boyutta olduğunu göstermektedir. Mevsimsel olarak değerlendirildiğinde brusellozun nisan-ekim ayları arasında yoğunlaştığı görülmekte olup; buna aynı dönemlerde hayvanlarla temasın ve taze peynir üretiminin artmasının neden olduğunu düşünmekteyiz. Semptomlardan en sık olarak saptadığımız; nonspesifik infeksiyon belirtisi olan ateş, terleme, halsizlik ve artralji olup diğer araştırmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (4-8,11,12). Bruselloz bir multisistem hastalığıdır ve çok sayıda organ tutulumuna sebep olabilir. En sık olarak karaciğer, dalak, kemik iliği gibi retikuloendotelial sistem organlarını etkilemekte; hepatosplenomegali, granülatöz hepatit ve kemik iliğinde baskılanma ve granülomlara yol açabilmektedir (9). Olgularımızda en sık saptanan bulgu ateş, hepatomegali ve splenomegali idi. Bulgular diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu bulundu (4-8,11,12).

Tablo 4. Laboratuvar Bulguları

| hematolojik | % | biyokimyasal | % | diğer | % |
|----------------|----|--------------|----|-----------------|----|
| lenfomonositoz | 36 | ALT | 38 | sedimentasyon | 62 |
| lökopeni | 22 | AST | 38 | CRP | 40 |
| anemi | 10 | LDH | 10 | romatoid faktör | 10 |
| trombositopeni | 8 | ALP | 10 | | |
| pansitopeni | 8 | | | | |

Tablo 5. Spesifik Laboratuvar Bulguları

| klinik dönem | pozitif kan kültürü | | pozitif kemik iliği kültürü | | pozitif STA | |
|--------------|---------------------|------|-----------------------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| akut | 30 | 66.6 | 25 | 83.3 | 30 | 100 |
| subakut | 17 | 23.5 | 9 | 25.3 | 16 | 94.1 |
| kronik | 3 | 0 | 1 | 33.3 | 2 | 66.6 |
| toplam | 50 | 48.0 | 35 | 48.0 | 48 | 96.0 |

Osteoartiküler bulgu olarak 15 olgu ile en sık sakroiliak eklem tutulumu gözlemlendi. Bunu spondilit ve periferik eklem tutulumu izlemekte idi. Diğer araştırmacılar da sakroiliitin spondilitten daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (9,11,13). Brusellozda sakroiliit daha çok genç hastalarda görülür ve sıklıkla unilateraldir. Ankilozan spondilit ve diğer romatolojik hastalıklarla karışabilir. Spondilit yaşlılarda daha siktir eklem infeksiyonlarına göre daha destrüktif ve ciddi semptomlarla seyreder. En sık lomber vertebralarda görülür (14). Olgularımızın tümünde eklem tutulumu selim seyirli olup medikal tedavi ile sekelsiz olarak iyileşme saptandı, ancak bölgemizde yapılan bir çalışmada araştırmacılar spinal bruselloz olgularının diskal herni kitle etkisi ve granülomlar nedeniyle operasyon gerektirdiğini bildirmişlerdir (15). Bruselloz nadiren menenjit, epididimoorsit, pnömoni, vaskülit, döküntü ve üveite yol açabilir. Menenjit % 5, epididimoorsit % 5 ve pnömoni % 25 olarak bildirilmiştir (9). Olgularımız arasında daha düşük oranlarda menenjit, epididimoorsit, pnömoni saptandı. Ayrıca 1 olguda (%2) ultrasonografi ve tomografide dalak infarktüsleri saptanması vasküler yapının etkilenmesi nedeniyle önemli bir bulgu idi. Brusellozda retikuloendotelial sistem (RES) tutulumunun göstergesi olarak hematolojik bulgular saptanır. Hemogramda en sık saptadığımız lenfomonositoz ve lökopeni olup, rölatif lenfositozun brusellozda sık görülen bir bulgu olduğu bilinmektedir (1). Saptanmış olduğumuz anemi, trombositopeni ve pansitopeni de RES tutulumu sonucu brusellozda görülebilir. Al- Eissa ve ark. çalışmalarında brusellozda kemik iliğinin hiposelüler olduğunu göstermişlerdir (16). İncelemede ALT, AST yüksekliği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda gözlemlendiği gibi karaciğer tutulumunda alkalen fosfataz (ALP) ve laktik dehidrojenaz (LDH) yüksekliği de saptanabilir. Olgularımızın birçoğunda orta derecede bir sedimantasyon artışı, bir kısmında

CRP pozitifliği saptanmış olup akut faz göstergelerinin brusellozda yükseldiği, tanıda ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Romatoid faktör %10 olguda pozitif saptandı. Brusellozda romatoid faktör ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanabileceği bildirilmiştir (1). Kırk sekiz (%96) olguda STA pozitif saptandı, olguların 35'inde (%70) etken kemik iliği kültüründe, 24'ünde (%48) kan kültüründe izole edildi. Kan kültüründe üreme olan tüm olguların kemik iliğinde de üreme saptandı. Akut, subakut ve kronik olguların tümünde kemik iliği kültürünün kan kültürüne göre daha yüksek oranda pozitif olduğu gözlemlendi. Yapılan diğer çalışmalarda da kemik iliği kültürünün kan kültüründen daha değerli olduğu belirtilmiştir (3,16). Önceden tedavi alan 21 (%42) olgunun % 47.5'inde kemik iliği, % 28.5'inde kan kültüründe etken üretili ve önceden tedavi almanın kan kültürünü kemik iliği kültüründen daha fazla etkilediği görüldü. Benzer bir çalışmada da aynı sonuca varılmıştır (3). Serolojik olarak olguların %96'sına tanı konulabilmiş olup; kolay uygulanabilir, ekonomik, erken sonuç veren bir yöntem olarak seroloji bruselloz tanısında dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Seroloji ve kan kültürü negatif iken kemik iliği kültürü pozitif olan 2 olgu klinik olarak bruselloz şüphelenilen olgularda kemik iliği kültürünün gerekli olduğunu göstermiştir.

Tablo 6. Tedavi Kombinasyonları

| tedavi kombinasyonu | n | % |
|---------------------|----|------|
| DS-SM | 35 | 70.0 |
| TS-SM | 10 | 20.0 |
| TS-SM-RM | 2 | 4.0 |
| TS-RM | 1 | 2.0 |
| DS-SM-TMP/SMX | 1 | 2.0 |
| ST-RM | 1 | 2.0 |
| toplam | 50 | 100 |

DS: Doksilin, SM: Streptomisin, TS: Tetrasiklin, RM: Rifampisin
TMP/SMX: Trimetobrim/Sulfmetoksazol, ST: Sefotaksim

Ülkemiz gibi brusellozun sık görüldüğü bölgelerde nedeni bilinmeyen ateş olgularında bruselloz sık etken olmakta ve bu olgularda da kemik iliği kültürünün tanıda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Hücre içi bir patojen olan brusellozun tedavisinde ikili ve üçlü kombinasyonlar önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tetrasiklin 2gr/gün 6 hafta -streptomisin 1gr/gün 3 hafta veya doksisisiklin 200mg/gün-rifampisin 600-900 mg/gün 6 hafta kullanılmasını önermiştir (1). Çeşitli tedavi kombinasyonlarının kullanıldığı olgularımızda 6 aylık takibinde % 6.0 oranında nüks görüldü. Bunlar doksisisiklin-streptomisin ile tedavi edilen 2 olgu (%5.7) ve tetrasiklin-streptomisin verilen 1 olgu (%10) idi. Doksisisiklin-streptomisin ile 6 haftalık tedavide nüks % 0-13 arasında bildirilmiştir (17).

Sonuç olarak brusellozun çok sayıda organ tutulumu ile çeşitli semptom ve bulgulara yol açabileceği, bu durumun laboratuvar bulgularına da yansdığı gözlemlendi. Seroloji ile olguların büyük bir kısmına tanı konulabileceğini, serolojinin negatif kaldığı bruselloz şüpheli olgularda kemik iliği kültürünün tanıda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1. Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 486-91
2. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan H ve ark. Türkiye'de insanda bruselloz insidansının saptanması. Doğa - Tr J Med Sci 1990; 14: 324-334
3. Gotuzzo E, Carillo C, Guerra J, et all. An evaluation of diagnostic methods for Brucellosis- The value of bone marrow culture. J Infect Dis 1986; 153: 122-25
4. Coşkun NA, Ural S, Müftüoğlu İ, et all. The evaluation of Brucellosis cases hospitalized in the İzmir State Hospital in the 1985-1991 period. In: Tümbay E, Hilmi S, Anç Ö, (eds). Brucella

- and Brucellosis in Man and Animals. İstanbul Turkish Microbiological Society, 1991:172
5. Türkyılmaz M, Özsüt H, Eraksoy H ve ark. Brusellozda klinik ve laboratuvar bulguları (38 vakanın değerlendirilmesi). 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, Ürgü 1994:254
6. Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem İ ve ark. Akut Brusellozlu 75 olgunun klinik, laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1995; 9: 263-265
7. Aktaş F, Şenol E, Yetkin A ve ark. Brusellozda klinik ve laboratuvar bulgularının hastalık süresi ile ilişkisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994; 24: 164-169
8. Dajani YF, Masoud AA, Barakat HF. Epidemiology and diagnosis of human brucellosis in Jordan. J Trop Med Hygiene, 1989; 92: 209-14
9. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practise of Infectious Diseases. 4th Edition. London: Churchill Livingstone 1995; 2053-60
10. Christie AB. Brucellosis. In: Infectious Diseases. 4th ed., London: Churchill Livingstone 1987;1130-58
11. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y ve ark. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. Klinik Dergisi 1995; 8: 13-16
12. Kılıçtırgay K, Gökırmak F, Töre O ve ark. Uludağ Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde izlenen Bruselloz olgularının klinik ve serolojik analiz sonuçları. İnfeksiyon Dergisi 1987; 1(4): 257-262
13. Ariza J, Pujol J, Valverde J, et all. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. Clin Infect Dis 1993;16: 761-5
14. Akhan Aşçıoğlu S, Akova M, Brusellozis. In: İliçin G, Ünal S, Biberöğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, (eds). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi 1996; 2240-4
15. Yolaş C, Gündoğdu C, Memur H, ve ark. Spinal Bruselloz (Altı olgu sunumu). Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 1993; 25 (4):709-717
16. Al- Eissa YA, Assuhimi SA, Al-Fawaz IM,et all. Pancytopenia in children with Brucellosis: clinical manifestations and bone marrow findings. Acta Haematol 1993; 89: 132-136
17. Dilmener M, İnce D. Bruselloz tedavisi: ülkemizde hangi kombinasyonu tercih etmeliyiz ? Flora 1997; 1:12-15

Yazışma Adresi:

Dr. Zülal ÖZKURT

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
Erzurum