



Kırsal Alanda İzlenen 50 Brucelloz Olgusunun Tedavi Sonrası Serolojik Takibi

Serological Follow up in 50 Brucellosis Cases in a Rural Area

Semra Özgümüş, Gönül Şengöz*, Gülşah Biter**, Kamuran Bahar Sandıkcı***

Hakkari Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hakkari, Türkiye

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Hakkari Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Hakkari, Türkiye

***Çubuk 5 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Aile Hekimliği Uzmanlığı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Hayvancılıkla uğraşan ve brucellozun endemik olduğu bir coğrafyada, hastalığın bilinirliği, tanısı, tedavi tamamlama durumu ve tedavi sonu serolojik sonuçları; relaps ya da re-enfeksiyonla seyreden bu hastalık için son derece önemlidir. Hastalığın kronik gidişi, komplikasyonlarla seyreden karakteristik özellikleri; erken tanı, doğru ve yeterli tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Yöntemler: Hakkari Devlet Hastanesi'nde izlenen 50 olgu; demografik, klinik, laboratuvar bulguları ve risk faktörleri açısından araştırıldı. Hastaların tedavi sonrası izlemleri ve serolojik takip sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 35 olup 36'sı kadındı. Yakınmaları artralji, halsizlik, terleme, sırt ağrısı, baş ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, myalji, karın ağrısı ve bulantıydı. Fizik muayenede; ateş, hepatomegali, splenomegali, artrit en sık olarak saptandı. Anemi, AST ve ALT yüksekliği, lökopeni, trombositopeni, sedimentasyon yüksekliği ve lökositoz izlendi. Hastaların 18'inde Wright testi 1/160, 22'sinde 1/320, 3'ünde 1/640, 7'sinde 1/1280 titrede pozitif. Hastaların 12'sinin relaps olduğu saptandı. Bulaş risk faktörlerinin süt ve süt ürünleri olduğu görüldü. Veterinerlik yapan bir hastada brusella aşısının göze sıçraması ile hastalık oluşurken kadın hastalardan ikisinde emzirme yolu ile çocuklarına bulaş olduğu görüldü. Tedavi sonunda tüm hastaların Wright testi negatifleşti.

Sonuç: Hastaların tanıdan önce ortalama şikayet süresinin 4 ay olması nedeniyle tüm tıp disiplinlerinde özellikle endemik bölgelerde ateş ve eklem ağrısı şikayetleri ile başvuran hastalarda brucelloz araştırılmalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 139-42*)

Anahtar Sözcükler: Brucelloz, komplikasyon, serolojik tanı

Abstract

Aim: Brucellosis is an endemic and zoonotic disease in livestock farming areas. Patients may exhibit relapses, reinfections and multi-system complications. Therefore, early diagnosis, appropriate treatment as well as serological follow-up are extremely important in the management of this disease.

Methods: We aimed to investigate the demographic characteristics, clinical and laboratory findings and risk factors in 50 brucellosis cases (14 males, 36 females) who were treated in Hakkari State Hospital. All patients were evaluated for post-treatment serological results.

Results: The mean age of the patients was 35 years. The main clinical symptoms were arthralgia, fatigue, sweating, back pain, and headache. Fever, hepatomegaly, splenomegaly and arthritis were the most common signs. Anemia, high level of AST and ALT, leukopenia, thrombocytopenia, high sedimentation rate, and leukocytosis were found in laboratory tests. The Wright agglutination test was positive at titers of 1/160 in 18 cases, 1/320 in 22 cases, 1/640 in 3 cases, and 1/1280 in 7 cases. Twelve patients had relapse. One patient, who was a veterinarian, was infected via splashing live brucella vaccine into the eyes. Two women transmitted the disease to their babies through breast milk. At the end of the treatment, Wright agglutination test results were negative in all patients.

Conclusion: The average duration of symptoms before the diagnosis was 4 months in our study. Therefore, brucellosis should be considered in all individuals who present with fever and arthralgia in endemic areas (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:139-42*)

Key Words: Brucellosis, serological treatment, complication

Giriş

Bruselloz; Gram negatif kokobasiller tarafından oluşturulan, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika ve Akdeniz ülkelerinde endemik bir hastalıktır (1). Her yıl 500,000 yeni olgu bildirilen bu hastalık, sıklıkla süt ve süt ürünleri ile bulaşmaktadır (2). Diğer bulaş yolları arasında hayvanların genital akıntısı, plasentas veya idrarıyla direk temas, enfekte aerosollerin inhalasyonu, konjunktiva mukozası ile temas, enfekte et ve sakatatların yenmesi yer alır. Multi-sistemik tutulumla seyredabilen bu hastalıkta en sık semptomlar ateş, artralji, halsizlik, terleme, baş ağrısı, kas ağrısı, iştahsızlık, bel ve sırt ağrısı, kilo kaybı, bulantı-kusmadır (3). Erken tanı konulup tedavi başlanmaması durumunda artrit, sakroileit, spondilit, spondilodiskit, endokardit, vaskülit, meningoensefalit, epididimoorşit gibi pek çok komplikasyon gelişerek mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır (4). Hayvancılıkla uğraşan coğrafyalarda, hastalığın bilinirliği, tanısı, tedavi tamamlama durumu ve tedavi sonu serolojik sonuçları; relaps ya da re-enfeksiyonla seyreden bu hastalık için son derece önemlidir.

Yöntemler

Hakkari Devlet Hastanesi'nde izlenen, kan kültürü ya da serolojik olarak bruselloz tanısı alan 50 olgu; demografik, klinik, laboratuvar bulguları ve risk faktörleri açısından araştırıldı. Hastaların tedavi sonrası izlemleri ve serolojik takip sonuçları değerlendirildi. Brucella antikorlarının varlığı, Rose-Bengal Plak testi (RBPT) (Omega Diagnostics, İngiltere) ve Standart Tüp Aglutinasyon testi (STA) (Advantage Bio-Tech) ile değerlendirildi. Standart tüp aglutinasyon testinde serum dilusyonları 1/20 ile 1/1280 titreler arasında yapıldı; 1/160 ve üstü titreler pozitif olarak kabul edildi. Semptomları iki aya kadar olan hastalar akut, iki ay-bir yıl arası subakut, bir yıldan uzun olanlar kronik brucelloz olarak değerlendirildi (5). Tedavide hastanın yaşı, daha önce tedavi alıp almadığı, osteoartiküler tutulum varlığı, gebelik durumu göz önünde bulundurularak rifampisin, doksisisiklin, streptomisin ile ikili ve üçlü kombinasyonlar halinde tedavi başlandı. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 16 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analiz programı kullanıldı.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 35 olup 36'sı (%72) kadın, 14'ü (%28) erkekti. Sıklık sırasına göre yakınmaları artralji, halsizlik, terleme, sırt ağrısı, baş ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, myalji, karın ağrısı ve bulantıydı (Tablo 1). Fizik muayenede; ateş, hepatomegali, splenomegali, artrit en sık olarak saptandı (Tablo 2). Laboratuvar verilerinde anemi, AST ve ALT yüksekliği, lökopeni, trombositopeni, sedimantasyon

yüksekliği ve lökositoz izlendi (Tablo 3). Hastaların tümünün Rose-bengal sonucu pozitif saptanırken, 18'inde Wright testi 1/160, 22'sinde 1/320, 3'ünde 1/640, 7'sinde 1/1280 titrede pozitif. Hastaların 12'sinin (%24) relaps olduğu saptandı. Şikayet süreleri değerlendirildiğinde hastaların 34'ü (%68) akut, 10'u (%20) subakut, 6'sı (%12) kronikti (Grafik 1). En sık gözlenen meslek grubu ev hanımlığıydı (Tablo 4). Bulaş risk faktörlerinin süt ve süt ürünleri olduğu görüldü. Veterinerlik yapan bir hastada brusella aşısının göze sıçraması ile hastalık oluşurken kadın hastalardan ikisinde emzirme yolu ile çocuklarına bulaş olduğu görüldü.

Hastalar STA titrelerine göre değerlendirildiğinde daha önce tedavi almış relaps ile tekrar başvuran hastalarda titrelerin daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 5).

Semptom ve bulguların laboratuvar verileri ile ilişkisi araştırıldığında hepatomegali olan hastalarda ALT ve

Tablo 1. Olguların semptomlara göre dağılımı

Semptomlar	n	%
Eklem ağrısı	49	98
Halsizlik	47	94
Terleme	45	90
Sırt ağrısı	43	86
Baş ağrısı	38	76
Kilo kaybı	38	76
İştahsızlık	36	72
Myalji	35	70
Karın ağrısı	32	64
Bulantı	25	50

Tablo 2. Olguların klinik bulgulara göre dağılımı

Klinik Bulgular	n	%
Ateş	37	74
Hepatomegali	14	28
Splenomegali	12	24
Artrit	1	2

Tablo 3. Olguların laboratuvar verilerine göre dağılımı

Laboratuvar Bulgusu	n	%
Anemi	5	10
ALT yüksekliği	5	10
Lökopeni	4	8
AST yüksekliği	3	6
Trombositopeni	2	4
Sedimantasyon yüksekliği	1	2
Lökositoz	1	2

AST yüksekliği saptanmazken özellikle karın ağrısının bu enzimlerin yüksekliği ile birlikte bulunduğu saptandı. Laboratuvar bulgularının hiçbirinin bu hastalıkta patognomonik olmadığı bilinmektedir. Laboratuvar verilerinin takibi özellikle komplikasyonların izlenmesi, ilaç etkileşimleri ve advers etkiler açısından önemlidir.

Rifampisin, doksisisiklin, streptomisinden oluşan üçlü ve ikili kombinasyonlarla tedavi başlandı. Hastaların %88'i ikili tedavi alırken geri kalanlar üçlü tedavi aldılar. Tedavi altı ve on iki haftaya tamamlandı. Serolojik açıdan tedavi sonrası 6 ay boyunca takip edildiler ve tümünün Wright testi negatifleşti. Başlangıç tanı titresi ile negatifleşme süresi arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma

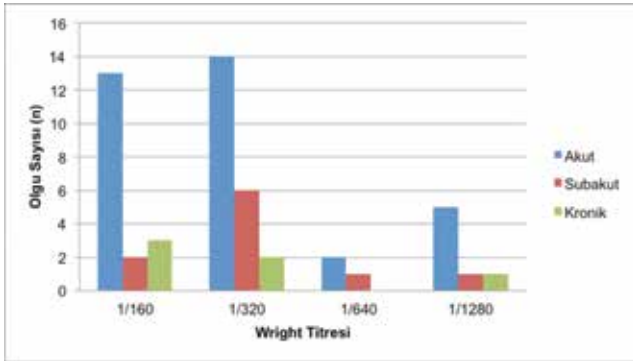
Ülkemiz için endemik olan brucellozun sıklığı %1 ile %27 arasında değişmekle birlikte en çok Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde görülmektedir. Bildirimlerin yetersiz olması sebebiyle bu oranların daha fazla olduğu düşünülmektedir (6). Gelişmekte olan ülkelerde en sık bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı iken, gelişmiş ülkelerde daha çok temas ve inhalasyon yolu ile bulaş gözlenmektedir (7).

Brucelloz; şikayet sürelerine göre akut, subakut ve kronik olmak üzere üçe ayrılır (5). Çalışmamızda akut olguların sayısı otuz dört (%68), subakut on (%20), kronik altıdır

(%12). En sık gözlenen semptom artraljidir (%49), bunu halsizlik (%94), terleme (%90), sırt ağrısı (%86), baş ağrısı (%76), kilo kaybı (%76), iştahsızlık (%72), myalji (%70), karın ağrısı (%64) ve bulantı (%50) izlemektedir. Klinik bulgular ise ateş (%74), hepatomegali (%28), splenomegali (%24) ve artritdir (%2). Kaya ve ark.'nın çalışmasında akut brucelloz olguları %82,7, subakut olgular %14,7, kronik olanlar %2 oranındadır. Çalışmamızla benzer şekilde artralji en sık semptom olup bunu sırasıyla terleme, myalji, halsizlik, bel ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı takip etmektedir. Laboratuvar verilerinde ise çalışmamızla benzer olarak en sık anemi olduğu bildirilmiştir. Saptanan bulgular ise ateş, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati (LAP) ve orşittir (8). Çalışmamızda hastalarda LAP ve orşit gözlenmemiştir.

Gül ve ark. yaptığı çalışmada terleme (%81), halsizlik (%76), eklem ağrısı (%75) sıklıkla ilk sıralarda yer alırken, çalışmamızın aksine hastaların 113'ü erkek, 27'si kadındır. En çok tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda (%49) brucelloz gözlenirken, ev hanımları (%19), serbest meslek (%11), öğrenci (%9) bunu takip etmektedir. En çok izlenen laboratuvar verisi ise sedimantasyonda artıştır (9).

Mehmet ve Nuray Can Uluğ'un yapmış olduğu çalışmada da en sık eklem ağrısı ve halsizlik izlenirken, çalışmamızla benzer olarak ev hanımı olan hastaların yüzdesi fazladır (%48,7).



Grafik 1. Klinik formun olgu sayısı ve Wright titresine göre dağılımı

Meslekler	n	%
Ev hanımı	33	66
Hayvancılık	4	8
Korucu	4	8
Öğrenci	4	8
Polis	1	2
Veteriner	1	2
Temizlik işçisi	1	2
İşçi	1	2
Emekli	1	2

Wright Titresi	n	Kadın	Erkek	Relaps	50 yaş<	R+D	S+D	R+D+S	S+D-R+D
1/160	18	9	9	4	2	16	1	0	1
1/320	22	19	3	3	3	18	1	2	1
1/640	3	2	1	1	1	3	0	0	0
1/1280	7	6	1	4	0	2	3	0	2

R: Rifampisin D: Doksisisiklin S: Streptomisin

Diğer bir bulaş Őekli ise daha nadir izlenen anneden süt yoluyla bebeğe bulaőtır (10). Kadın hastalarımızın ikisinin çocuğunda emzirme yoluyla bulaş olduğu saptanmıő olup, emzirme sonlandırılıp, çocuk hastalıklarına yönlendirilmiőtir.

Dünyada pek rastlanmayan diğer bir nadir olgumuz ise hayvanlara brusella aőısı yaparken göze sıçraması sonrası bruselloz olan veteriner hastamızdır.

Bruselloz tanısı etkenin üretilmesi ve/veya serolojik testlerde 1/160 ve üzeri titrede pozitiflik saptanması veya önceki titresine kıyasla dört kat artış olmasıyla konulur (5). Brusellozda kan kültüründen izolasyon oranı %15-70 arasındadır (11). Daha önceden antibiyotik kullanımı, kanın ateőli dönemde alınmaması, bakteri yükünün az olduğu dönemde kan alınması, kan kültürlerinin üç haftadan daha kısa sürede cihazdan çıkarılması gibi durumlarda bruselloz etkeninin kandan izolasyon oranı düşmektedir (12). Çalışmamızda tüm olguların Wright titresi 1/160 ve üzerindedir ayrıca iki kan kültüründe de *Brucella* spp. üremesi bulunmuőtur.

Brusellozda sıklıkla rifampisin, doksisiklin, trimetoprim-sülfometoksazol içeren ikili kombinasyonlar uygulanmakla birlikte bazı durumlarda streptomisin, siprofloksasin içeren ikili ve üçlü kombinasyonlar tedavide kullanılmaktadır. Bruselloz tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisi olan tedavi doksisiklin ve rifampisin kombinasyonudur (13). Hastalarımıza rifampisin, doksisiklin, streptomisin (2-3 hafta) içeren ikili ve üçlü kombinasyonları 6-12 hafta uyguladık. En sık başladığımız tedavi %78 oranında rifampisin ve doksisiklin kombinasyonudur. Tedavi sonunda olguların tümünün Wright testi negatifleőtmiş ve Şikayetleri geçmiőtir.

Bruselloz ülkemiz için endemik olan tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlarla mortalite ve morbiditede artışa yol açan, hayat kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Hastaların tanıdan önce ortalama Şikayet süresinin dört ay olması nedeniyle tüm tıp disiplinlerinde özellikle endemik bölgelerde ateş ve eklem ağrısı Şikayetleri ile başvuran hastalarda bruselloz araştırılması gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiőtlerdir.

Kaynaklar

1. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2053-2057.
2. Pappas G, Memish ZA. Brucellosis in Middle East: A persistent medical, socioeconomic and political issue. *J Chemother* 2007;19:243-8.
3. Kansiime C, Mugisha A, Makumbi F, et al. Knowledge and perceptions of brucellosis in the pastoral communities adjacent to Lake Mburo National Park, Uganda. *BMC Public Health* 2014;14:242.
4. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med* 2013;4:636-41.
5. Ertek M. Bruselloz: Klinik formları ve özellikleri. *Ankem Dergisi* 2003;17:333-5.
6. Uluğ M, Uluğ NC. Brusellozlu 78 Olgunun Deęerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2010;23:89-94.
7. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de bruselloz: Genel bakış. *Klimik Dergisi* 2006;19:87-97.
8. Kaya O, Akçam FZ, Avşar K, ve ark. Bruselloz: 75 Olgunun Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Deęerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:623-9.
9. Gül HC, Coşkun Ö, Turhan V, ve ark. Bruselloz: 140 Olgunun Geriye Dönük Olarak İrdelenmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007;6:249-52.
10. Şahin İH, Çalışır C, Güldüren HM, Tekin-Koruk S, Doğrusoy Y. Anne Sütüyle Bulaşma İzlenen Bir Bruselloz Olgusu. *Klimik Dergisi* 2011;24:126-8.
11. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2386-93.
12. Baysal B. *Brucella*. In: Ustaçelebi Ő, editor. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi;1999. p. 571-7.
13. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2005. p. 2669-74.