

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

BRUSELLOZ OLGULARININ
KLİNİK ve LABORATUVAR
SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. CELAL AYAZ

Dr. ÖMER COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2010

ÖNSÖZ

Bruselloz ülkemizde özellikle Doğu ve Güney Doğu bölgelerinde sık görülen; mortalitesi düşük ama önemli ölçüde iş – güç kaybına neden olan yüksek morbiditeye sahip bir enfeksiyon hastalığıdır.

Yaptığım çalışmalar sonucunda hazırladığım bu tezin; Brusellozun patoloji, epidemiyoloji, klinik, laboratuvar, tanı ve tedavisi ile ilgilenen tüm hekim arkadaşlarıma faydalı olabileceğini düşünmekteyim.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında tüm iyi niyeti ile yanımda olup bana yol gösteren, hiçbir yardımını esirgemeyen ve asistanlık sürem boyunca yetişmemde katkıları olan başta Ana bilim dalı başkanımız saygı değer Prof.Dr. Celal Ayaz hocam olmak üzere Doç.Dr. Mustafa Kemal Çelen, Prof.Dr. Salih Hoşoğlu ve Prof.Dr. Saim Dayan hocama sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışıp nöbet tuttuğum tüm mesai arkadaşlarıma ve tüm Enfeksiyon Hastalıkları kliniği çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her konuda bana en büyük desteği veren ve yanımda olmakla bana en büyük cesareti kazandıran sevgili Eşim Nazlı Ay COŞKUN ve Kızım Havin COŞKUN'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. ÖMER COŞKUN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

2.2 TARİHÇE

2.3 BAKTERİYOLOJİK ÖZELLİKLER

2.3.1 MİKROORGANİZMANIN HÜCRE YAPISI

2.3.2 BAKTERİNİN TÜRLERİ

2.3.3 GORUNÜM ve BOYANMA ÖZELLİKLERİ İLE KOLONİ MORFOLOJİSİ

2.3.4 ÜREME ÖZELLİKLERİ

2.3.5 DEĞİŞİK ORTAMLARDAKİ ÖZELLİKLERİ

2.3.6 ANTİJENİK YAPI ve VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

2.4 EPİDEMİYOLOJİ

2.5 BULAŞ YOLLARI

2.6 İMMÜN PATOGENEZ

2.7 KONAK HÜCRE YANITI ve KONAK İMMÜNİTESİ

2.8 KLİNİK SEYİR ve BELİRTİLERİ

2.8.1 ASEPTOMATİK BRUSELLOZ

2.8.2 AKUT BRUSELLOZ

2.8.3 SUBAKUT BRUSELLOZ

2.8.4 KRONİK BRUSELLOZ

2.8.5 LOKALİZE BRUSELLOZ

2.8.6 RELAPSİNG BRUSELLOZ

2.9 SİSTEM TUTULUMLARI

2.9.1 KAS-İSKELET SİSTEM TUTULUMU

2.9.2 HEMATOLOJİK SİSTEM TUTULUMU

2.9.3 GİS TUTULUMU

2.9.4 GÜS TUTULUMU

2.9.5 NÖROLOJİK SİSTEM TUTULUMU

2.9.6 KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TUTULUMU

2.9.7 DERMATOLOJİK SİSTEM TUTULUMU

2.9.8 PULMONER SİSTEM TUTULUMU

2.9.9 OKÜLER SİSTEM TUTULUMU

2.9.10 ENDOKRİN SİSTEM TUTULUMU

3. TANI

3.1 RUTİN LABORATUAR TESTLERİ

3.2 BAKTERİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

3.2.1 KÜLTÜR

3.3 SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

3.3.1 STA

3.3.2 ROSE BENGAL

3.3.3 MERKAPTO ETANOL/RİVANOL TEST

3.3.4 BRUCELLA DİPSİTİK TESTİ

3.3.5 COOMBS TESTİ

3.3.6 PROZON ve POSTZON OLAYI

3.3.7 İNDİREKT HEMAGLÜTİNASYON TESTİ

3.3.8 KOMPLEMAN BİRLEŞME TESTİ

3.3.9 BRUSELLERGEN DERİ TESTİ

3.3.10 RADİO İMMÜNO ASSAY TESTİ

3.3.11 ELISA

3.3.12 BRUCELLA CAPT TESTİ

3.4 MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

3.4.1 PCR

3.4.2 RFLP

4. TEDAVİ

4.1 TEDAVİNİN AMACI

4.2 TEDAVİDE SEÇİLECEK ANTİBİYOTİKLERİN ÖZELLİKLERİ

4.3 TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER

4.4 TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİK DIŞI AJANLAR

4.5 FARKLI BRUSELLOZ OLGULARININ TEDAVİ PROTOKOLÜ

5. MATERYAL ve METOD

6. BULGULAR

7. TARTIŞMA

8. ÖZET ve SONUÇ

KISALTMALAR

ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat amimotransferaz
AKÖ: Antibiyotik kullanım öyküsü
Bkz.: Bakınız
CRP: Serum reaktif protein
HCT: Hematokrit
PLT: Platelet
SEDİM: Sedimantasyon
WBC: Beyaz küre
R.B: Rose bengal
STA: Serum tüp aglütinasyon
B.Capt: Brucella capt testi
KDH: Kollojen doku hastalığı
O.A : Osteoartiküler
GİS: Gastrointestinal sistem
KVS: Kardiyovasküler sistem
GÜS: Genitoüriner sistem
AC: Akciğer
KC: Karaciğer
KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri
DÜTF: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
RS: Respiratuvar sistem
BOS: Beyin omirilik sıvısı
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
ELISA: Enzim linked immüno sorbent assay
T.bil: Total bilirubin
HSMG: Hepatosplenomegali
HMG: Hepatomegal
SMG: Splenomegali

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyon Hastalıkları insanlığın var olduğu günden bu yana insan hayatını tehdit eden en önemli faktörlerden biri olmuş, koruyucu ve tedavi edici hekimlikteki ilerlemelere rağmen güncelliğini kaybetmemiştir. İnsanlık tarihi boyunca toplumlar Tüberküloz, Veba ve Kolera gibi birçok bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmiştir. Günümüzde de halen Viral hepatitler, AIDS, SARS ve H5N1 ile H1N1 gibi birçok grip pandemileri ile yapılan mücadeleler enfeksiyon hastalıklarının önemini bir kez daha gözler önüne sermekte ve bunun Global bir sorun olduğunu göstermektedir.

Tüm bunlara rağmen anne ve çocuk ölümlerinin hatta genel popülasyondaki tüm ölüm nedenlerinin en başında enfeksiyon hastalıkları yer almaktadır.

Bruselloz; gram negatif, aerob/mikroaerofil, sporsuz, kapsülsüz, hareketsiz ve intrasellüler bir mikroorganizma olan *Brusella* cinsi bakterilerin neden olduğu genellikle kontamine olmuş süt ve süt ürünlerinin alınması ile oluşan, özellikle kas-iskelet sistemi başta olmak üzere santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve genitoüriner sistem gibi birçok sistemi tutabilen, genellikle öğleden sonra başlayan ve akşam saatlerinde daha da belirginleşen ateş ve bunu takip eden saatlerde terleme, titreme ve yaygın kas- eklem ağrıları ile karakterize bir zoonozdur(1- 46).

Bruselloz Dünyada özellikle Akdeniz ülkeleri, Arap yarım adası, Afrika, Latin Amerika ve Batı Asya'da sık görülmesine karşın İskandinav ülkelerinde, Kanada ve İngiltere'de çok az görülmektedir(14-28).

Ülkemizde ise Doğu ve Güneydoğu başta olmak üzere Ankara ve Konya ovası civarında sık görülmekte iken Karadeniz ve Ege bölgesinde daha az rastlanılmaktadır(1-14-53). Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 ile 600.000 arası yeni bruselloz olgusu görülmekte, mortalite hızı ise milyonda 0,01 olarak tespit edilmektedir(20-82). Bu düşük mortaliteye rağmen brusellozun morbidite oranı oldukça yüksek olduğundan dolayı enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde ciddi ekonomik ve iş - güç kaybına neden olmaktadır(55-61).

Bruselloz yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin tarım ve hayvancılıkla uğraşan kişilerde, kırsal bölgelerde ve ilkbahar ile yaz aylarında daha sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır(1-53).

Brusella mikroorganizmasının intrasellüler ve dayanıklı bir mikroorganizma olması, tedavide kombine antibiyotiklerin en az altı hafta gibi uzun bir süre kullanılmasının gerekmesi, bazen cerrahi bir girişim veya rehabilitasyon gerektirmesi, uyumsuz tedavide nüks oranının yüksek olması, kliniğinin farklı tablolar çizip bir çok hastalık ile karışması ve testlerdeki yanlış pozitif ile yanlış negatiflikler brusellozun tanı ve tedavisinde karşılaşılan bazı zorluklardır.

Bu çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, mekan, meslek, klinik tip, semptomları, sistem tutulumu, LAP, USG, WBC, ALT, AST, Total bilirübin, PLT, sedim, CRP, Rose Bengal, STA , B.Capt, Kültür ve Antibiyotik kullanım öyküsü gibi toplam 21 parametreleri değerlendirilmiş ve bu parametrelerin hastadan hastaya, brusellozun klinik tipine, meslek ve yaş gruplarına göre ne kadar değişim gösterdiği; antibiyotik kullanım öyküsünün kültür pozitifliği ve klinik gidişat üzerindeki etkisi ve tanı için kullanılan testlerin pozitif ve negatiflikleri belirlenerek brusellozun klinik tipine göre duyarlılıkları değerlendirilmiştir.(Bkz. tablo-5).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Bruselloz ; Brucella cinsi bakterilerle oluşan , Ondulan ateş , Akdeniz ateşi , Malta humması ve Bang's hastalığı olarak ta adlandırılan; temelde koyun , keçi , sığır , manda ve domuz gibi otçul hayvanların et, süt, süt ürünleri , idrar gibi vücut sıvıları ve infekte hayvanın düşük materyali ile insanlara bulaşan ; terleme, titreme ve yüksek ateşe eşlik eden yaygın kas ve eklem ağrıları ile karakterize bir çok sistemi tutabilen bir zoonozdur(1-46).

2.2 TARİHÇE

Etken ajan ilk olarak 1886'da David Bruce tarafından malta hummasından ölen askerlerin dalaklarından Micrococcus melitensis olarak izole edilmesi ile saptanmıştır(2).

1905'te Zammit keçiyi rezervuar olarak keşfetmesinin ardından pastörize edilmemiş keçi sütlerinin kullanımını engelleyerek askerlerde Bruselloz vakalarında hızlı bir düşüş sağlamıştır(1).

1895'te Bang tarafından sığırlarda B.abortus, 1914'te Traum tarafından domuzlarda B.suis ve 1966'da Carmichael tarafından köpeklerde B.canis tanımlanmıştır(2).

Ülkemizde ilk Bruselloz olgusunu 1.Dünya savaşında Abdulkadir Noyan tanımlamıştır. B.melitensis ise ülkemizde ilk olarak 1915 yılında Kuleli hastanesinde bir askerde H.kural ve S.akın tarafından tanımlanmış olup ; 1931'de sığırlardan Z.berke, 1943'te koyun ve keçilerden Golem Brucella cinsi mikroorganizmayı izole etmişlerdir(1).

2.3 BAKTERİYOLOJİK ÖZELLİKLER

2.3.1 MİKROORGANİZMANIN HÜCRE YAPISI

Brucella sellüler bir organizma olup diğer bakteriler gibi prokaryot grubundandır. Tüm prokaryotlarda olduğu gibi nükleolus, nükleus membranı, mitokondrium, golgi ve endoplazmik retikulum gibi organelleri içermezler.

Hücre zarı, hücre duvarı, genetik materyal ve ribozomları içerir(1).

Hücre zarı mikroorganizmanın en önemli işlev organı olup:

- 1) seçici geçirgenlik ile hücre içi ozmolariteyi dengeler
- 2) sitokromlar aracılığı ile hücrenin solunumunu düzenler
- 3) periplazmik aralığında penisilinaz gibi hidrolitik enzimleri sentezleyerek mikro organizmaya direnç kazandırmak
- 4) protein sentezi için gerekli enzimleri yapmak
- 5) kemotaksi reseptörlerini barındırmak gibi birçok görevleri yapmaktadır.

Hücre duvarı ise lipopolisakkaritten zengin olup temel görevi hücrenin bütünlüğünü sağlamak ve dış etkenlere karşı onu korumaktır.

Ribozomlar ise 70s'lik bölümden oluşan ve hücrenin varlığı için gerekli proteinlerin sentezlendiği hayati bir organeldir. (1-2-3).

2.3.2 BAKTERİNİN TÜRLERİ

B.melitensis: Esas olarak keçi ve koyunlarda enfeksiyon etkenidir. 3 biyo tipi vardır. Dünyada en yaygın görülen ve insanlar için en patojen olan tiptir. Hücre içi oksidatif mekanizmalara diğer Brucella türlerine göre daha dayanıklı olduğu için en ağır klinik tabloya yol açan tiptir (1-3).

B.abortus: sığır ve mandalarda enfeksiyon etkenidir. 9 biyo tipi vardır. Genellikle subklinik seyreder (14).

B.suis: domuzlarda enfeksiyon yapar. 5 biyo tipi olup genellikle lokalize enfeksiyonlara neden olur(15).

B.canis: köpeklerde enfeksiyon etkeni olup insanda en nadir görülen tiptir. Düşük virulansa sahip olduğu için çoğu kez subklinik seyretmektedir.

B.neotoma ratlarda, B.ovis koçlarda, B.maris deniz memelilerinde enfeksiyona neden olup insanlarda enfeksiyon oluşturmazlar(1-3).

2.3.3 GÖRÜNÜM VE BOYAMA ÖZELLİKLERİ İLE KOLONİ MORFOLOJİSİ

Brucella cinsi bakteriler gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, 0,6-1,5 x 0,5-0,7 um boyutunda kokobasillerdir(1-2). (Bkz. şekil-1). Gerçek asit-fast olmadıkları halde zayıf asitlerle dekolorizasyona dirençli olduklarından ziehl-neelsen boyama yöntemi ile kırmızıya boyanırlar. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan türlerde kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve R koloni oluşturanlarda kapsül kaybolur. Koloniler hemoliz ve pigment oluşturmazlar(1-4). B.canis ve B.ovis R tipi koloni oluştururken diğer türler S tipi koloni oluşturur.

İzole edilen suşların tür ve biyotip tanısında koloni morfolojisi son derece önemlidir.

Non-smooth koloniler rough (R) , mukoid (M) ve intermediate (I)'dır. S tipi koloniler şebnem tanesi gibi yarı saydam, düzgün, hafif sarımsı ve ışığı yansıtma ile tanınabilirler. I kolonilerini S kolonilerinden ayırmak güçtür. Ancak I kolonileri hafif opak olup akriflavinle aglütinasyon durumunda çok ince granüller oluştururlar. M kolonilerine öze ile dokunulunca ipliksi bir uzantı oluşur, ayrıca koloniler şeffaf ve grimsi renktedir. R kolonileri kuru, opak ve sarımsı bir renge sahiptir. S tipi koloniler %0.1'lik akriflavin solüsyonunda homojen bir yapı gösterirken non-S koloniler ise hemen aglutine olur(5).

Şekil-1: Brucella spp'in gram boyamadaki görünümü



2.3.4 ÜREME ÜZELLİKLERİ

Brucella tipi bakteriler intrasellüler, yavaş ve zor üreme özelliğine sahiptir. Amino asit ve biyotin üreye bilmeleri için esastır(1). Besi yerine kan, serum, niasin ve tiamin gibi besin kaynaklarının katılması tüm mikro organizmalarda olduğu gibi bunlarda da üreme için olumlu etki yapar. B.abortus'un bazı türleri ve B.ovis %10 CO2 ortamında ürerler yani mikro aerofildirler (1). Diğer tüm suşlar ise aerofil olup 37 C'de ve pH 6.6 - 7.4 ortamında optimal üreme koşullarına sahiptir. Yeterli aerasyon sağlanmadıkça brucella türlerinin sıvı besiyerinde üremeleri güçtür. Daha çok katı besiyerinde ürerler en çok kullanılan temel besiyerleri tioniin-tryptose agar, serum-dextrose agar, brain -heart agar, serum-tryptose agar ve serum - tripticase agardır. Bunlar ayrıca selektif besiyerlerinin temelini oluştururlar(3). Katı besiyerinde küçük, kabarık, saydam ve şebnem tanesi gibi görünürler.(Bkz. şekil-2).

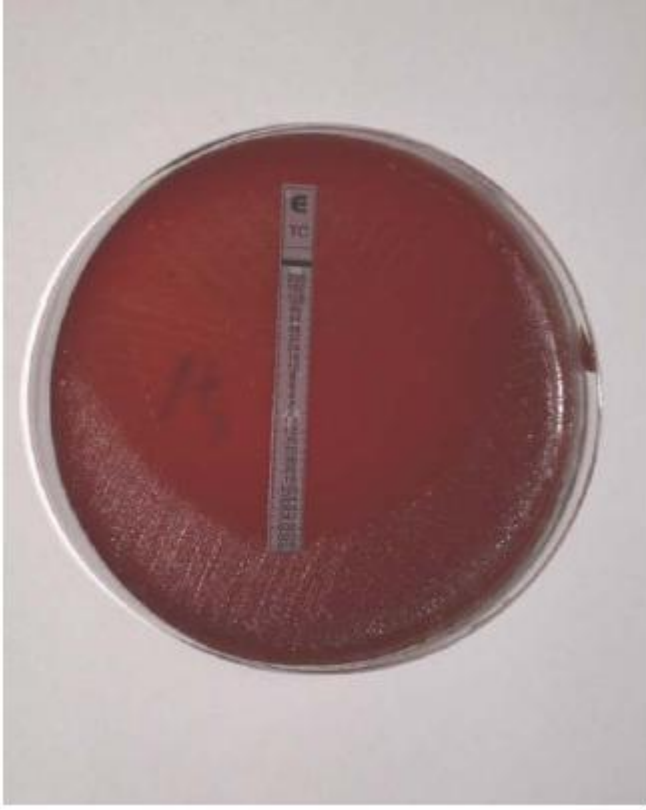
Sıvı besi yerinde ise S tipi Brucellalar homojen bir bulanıklık yaparken non-S suçları ise dipte granüler bir tortu, üste ise bir pedikül oluşturlar(3).

Brucellalar sitratlı besi yerinde üreyemezler(6). Tüm Brucellalar katalaz (+) , voges -proskauer (-)'tirler. Yani indol ve asetil metil karbonil oluşturmazlar. Oksidaz ve üreaz aktiviteleri değişken olup tablo-1'de brucella tür ve biyotiplerinin ayırıcı özelliklerini detaylı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo-1: Brucella türlerinin ve biyotiplerinin ayırıcı özellikleri

TÜR	Biyotip	CO2 İhtiyacı	H2S Üretimi	Boyalarda üreme Tiyonin B.fuksin		Anti A - M - R serumları ile aglütinasyon özelliği			Oksidaz	Üreaz
						A	M	R		
B.melitensi	1	–	–	+	+	–	+	–	+	+
	2	–	–	–	+	+	–	–		
	3	–	–	+	+	+	+	–	+	+
B.abortus	1	+	+	–	+	+	–	–		
	2	+	+	–	–	+	–	–		
	3	+	+	+	+	+	–	–		
	4	+	+	–	+	–	+	–		
	5	–	–	+	+	–	+	–		
	6	–	–	+	+	+	–	–		
	9	–	+	+	+	–	+	–		
B.suis	1	–	+	+	–	+	–	–	+	+
	2	–	–	+	–	+	–	–		
	3	–	–	+	+	+	–	–		
	4	–	–	+	–	+	+	–		
	5	–	–	+	–	–	–	–		
B.neotome		–	+	–	–	+	–	–	–	+
B.ovis		+	–	+	–	–	–	+	–	–
B.canis		–	–	+	–	–	–	+	–	+

Şekil-2: Brucella spp'in kanlı ağardaki görünümü



2.3.5 DEĞİŞİK ORTAMDAKİ ÖZELLİKLERİ

Brucellalar 60 derecede 10 dakikada , %0.1 fenolde 15 dakikada ölürlür. Kontamine sütte 1 ay, toprakta 2 ay, tere yağında 4 ay, %10 tuz içeren peynirde 1.5 ay, hayvan etinde 3 ay, suda 2 ay canlı kalabilirler. (1-2). Brucella türlerinin çoğu kinolonlara , TMP-SMX'e, karbapenemlere rifampisine, tetrasiklinlere ve amino glikozitlere duyarlı iken polimiksin , sefalosporin , penisilin, basitrasin, makrolidler ve nistatinlere çoğunlukla dirençlidirler(1-2). Isı, iyonize radyasyon, pastörizasyon ve dezenfektanlara ise genellikle duyarlıdırlar(2-3). Kontamine materyalden Brucella izole edebilmek için polimiksin, basitrasin ve aktidion eklenilmiş besi yerleri tercih edilir(7).

2.3.6 ANTİJENİK YAPILARI VE VİRULANS FAKTÖRLERİ

Bir çok mikroorganizmada olduğu gibi Brucellada da antijenik yapılar serolojik tanıda, çapraz reaksiyonlarda, patojenitede ve bağışıklıkta önlem taşımaktadır. Bir çok gram negatif bakterilerin aksine Brucella türlerinde fimbria, pilus ve kapsül gibi virulan faktörler bulunmaz. En önemli virulan faktörleri dış membranda bulunan lipopolisakkarit(LPS) ve dış membran proteinleri (OMP)'dir(8). S Brucella suşlarında LPS tabakasında A-M ve L olarak adlandırılan epitoplardır. Bunlar birer major antijenik yapı olup, Brucella suşların ayırımında önemli rol alırlar(1-2). B. abortusta L antijeni varken diğer suşlarda yoktur. L antijeninin en önemli özelliği B.abortus suşlarının immün serumlarla aglütinasyonuna engel oluşturmaktır(77). B.canis ve B.suis suşları S tipi LPS taşımadığından daha düşük virülansa sahiptirler. B.melitensiste M, B.abortusta ise A antijeni daha fazla bulunmaktadır. Bu major antijenlerin yanı sıra bakterinin yapısında natif hapten (NH) ve B-polisakkaridi (Poly-B) gibi yirmi kadar protein/ glikoprotein yapılı minör antijenler yer almaktadır. LPS antijenlerinin hücre yüzeyinde bulunmasına karşılık bu minör antijenik yapıların büyük bir kısmı hücre içinde yer almaktadır. İç antijenlerde denilen bu minör antijenler deri testlerinde rol oynar (77). Brucella bakterilerinde Enterobacterlerin aksine dış membranda fosfatidil etanolamin yerine fosfatidil kolin daha fazladır. Bu nedenle polimiksin gibi antibiyotikler Brucellaların LPS tabakasına bağlanamadığı için bu tür antibiyotiklere doğal direnç mevcuttur(9).

Brucella bakterilerin LPS tabakasındaki N-Formil D-Perosaminlerin benzerliğinden dolayı Vibrio kolera O1, E.coli O116 ve O157, Salmonella O30, Yersinia Enterocolitica O9, Stenotrophomonas maltophilia ve F. tularensis gibi bakterilerle çapraz reaksiyon gösterir. (10-14-75).

2.4 EPİDEMİYOLOJİ

Brucella hayvan ve insanlarda mortalitesi düşük morbiditesi yüksek bir zoonozdur. Dünyada her yıl yaklaşık yarım milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır(3).

Norveç, İsveç, İsviçre, Danimarka, Kanada ve İngiltere gibi gelişmiş bazı ülkelerde hastalık hemen hemen erideki edilmiş olmasına rağmen Akdeniz ülkeleri, Batı Asya, Afrika ve Latin Amerikada halen ciddi bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini korumaktadır(14-28).

(Bkz. tablo-2). Ülkemiz bruselloz açısından endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Özellikle Güneydoğu başta olmak üzere Doğu ve İç Anadolu bölgesinde yaygın iken Akdeniz ve

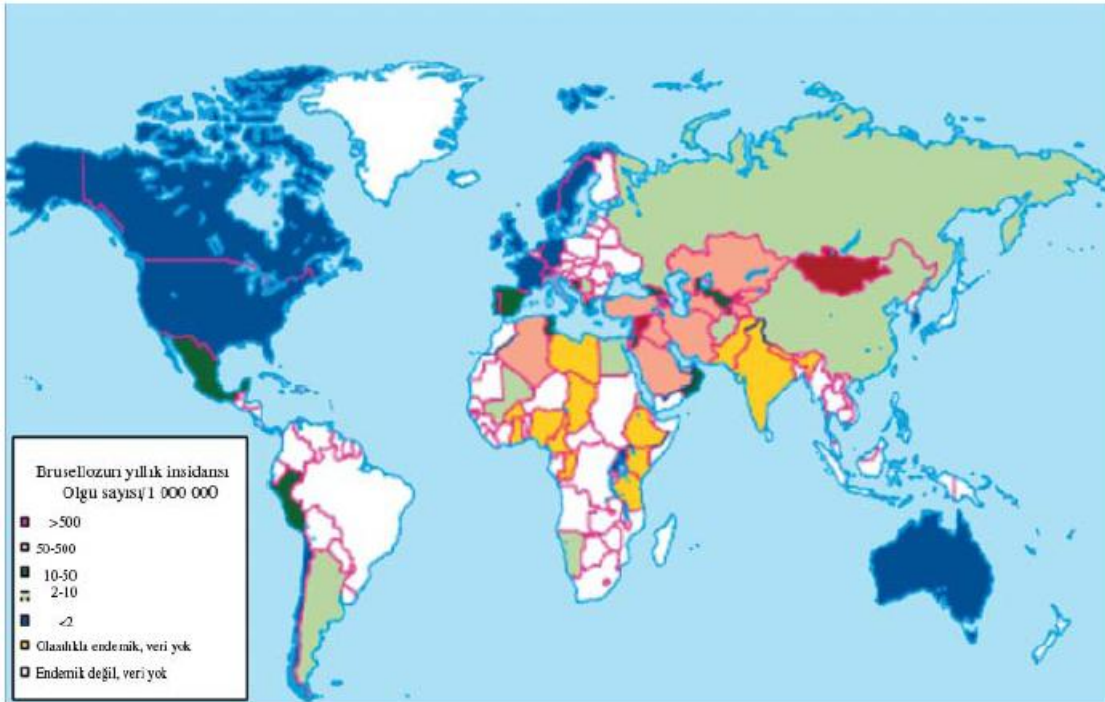
Karadeniz bölgesinde daha az görülmektedir.(1-14). Kırsal kesimlerde B. melitensis enfeksiyonu daha sık görülürken büyük şehir merkezlerinde B.abortus enfeksiyonu daha fazladır.

Brucellozun gerçek insidansı tam olarak bilinmekle beraber endemik bölgelerde 0.01 ile 200/100000 arasında olduğu belirtilmektedir(54). Yapılan çalışmalarda ülkemizde seropozitiflik %2-6, mortalite hızı ise milyonda 0.01 olarak görülmüştür(20).(Bkz. tablo-3).

Hastalık yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin hayvan bakıcıları, veteriner, sağlık çalışanları, mezbaha işçileri, kasap ve çobanlarda daha sık görülmesi risk faktörü olarak mesleği ön plana çıkarmıştır(1-11).

Yaz ve ilk bahar aylarında kırsal bölgelere seyahatlerin artması, süt ve süt ürünlerin daha taze olarak elde edimleri bu mevsimlerde 4 kat daha fazla vakların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (1-11).

Tablo-2: Brusellozun Dünyadaki İnsidansı(54).



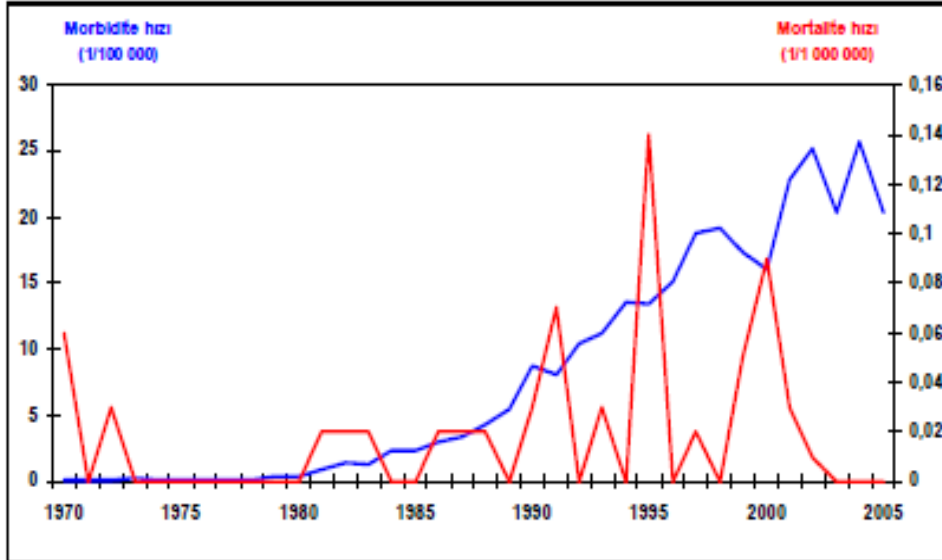
Tablo-3: Ülkemizde 1970 - 2005 yılları arasındaki bruselloz olgularının sayısı , morbidite oranı ve mortalite sayıları(20).

Yıllar	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı
1970-1979	753	0,18	3
1980-1989	13.103	2,5	6
1990-1999	89.626	13,56	21
2000-2005	91497	21,63	12

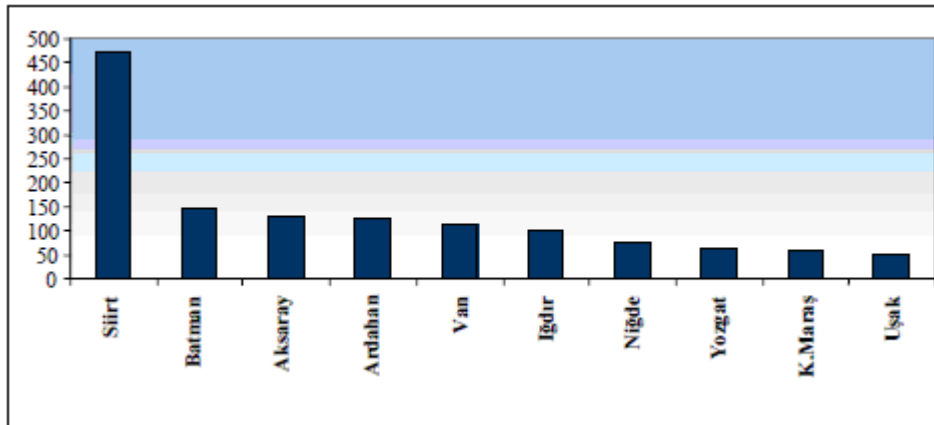
Vaka ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir. Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Türkiye İstatistik Kurumu 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır.

Türkiye’de brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01 olarak bildirilmiştir (12).

Şekil-3: Ülkemizde yıllara göre brusellozun morbidite ve mortalite hızı(20).



Tablo-4: Bruselloz morbidite oranının en yüksek olduğu 10 il (2005)(20).



2.5 BULAŞ YOLLARI

Bruselloz bir çok yoldan insanlara bulaşa bilse de en önemli yol süt ve diğer ürünlerin iyi pişirilmeden tüketilmesidir(1-3). Tulum peynir, kaşar peynir ve yoğurt gibi kaynatılan süt ürünlerinden bulaş olmamaktadır. GİS yolu dışında ayrıca laboratuardaki infekte materyalin inhalasyonu ve infekte hayvan etine plasentasına kan ve idrar gibi vücut sıvılarına bütünlüğü bozulmuş deri ve mukoza teması ile bulaş olabilir.

Brusellozun nadirde olsa insandan insana seksüel yollarla bulaştığı da bildirilmiştir(1-3).

Ayrıca transfüzyon ve organ nakli ile de bulaş görülmektedir. KBY, DM gibi immün yetmezliği bulunan ve herhangi bir nedenle mide asidi nötralize olan kişilerde bulaş daha kolay olmaktadır(2-3).

2.6 İMMÜN PATOGENEZ

Brucella bakterisi GİS, solunum ve temas gibi yollar ile alındıktan sonra karşılaştıkları ilk PLN ve MNL tarafından fagosite edilse de çeşitli mekanizmalar ile fagozomlar içinde intra sellüler ortamda yaşamını sürdürerek beraber en yakın bölgesel lenf noduna ilerler. İlk üremelerini bu en yakın bölgesel lenf nodlarında gerçekleştirirler(1-3-26).

İlk üremelerini yaptıktan sonra hematogen yolla öncelikli olarak kemik iliği, dalak ve karaciğer gibi RES organları başta olmak üzere testis, over, SSS, vertebra, kalp ve böbrek gibi bir çok organa yerleşebilir. Brucella intrasellüler ve fagositik mekanizmalara dirençli bir patojen olduğu için yerleştiği yerde etrafı epitel, plazma ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlara neden olması bruselloza karakterize bir histopatolojik bulgudur. B.abortusta granülomlar daha belirgindir(1-3). Tüm bruselloz olgularında karaciğer hemen hemen daima tutulmuş olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri bazen artmamaktadır(3).

2.7 KONAK HÜCRE YANITI VE KONAK İMMÜNİTESİ

Brucella mikroorganizmasının eradikasyonunda esas olarak hücresel immünite rol oynasa da brusellozda hem hücresel hem humoral bağışık sistemi aktifleşir. OMP antijeni hücresel, LPS (A ve M epitoplari) antijeni ise humoral bağışık sistemini aktifleştirir(12). CD4 T-helpr ve CD8 T-sitotoksik hücreleri bruselloza karşı immün yanıtta rol almaları hem hücresel hem humoral mekanizmaların rol oynadığını gösterir(11). Humoral immünite reenfeksiyona karşı korumada

etkili iken, bakterisidal fazda hücrel immünite daha önemli bir görev almaktadır(84). Akut brucellozda ilk oluşan antikor Ig-M olup etken ile karşılaştıktan 1 hafta sonra oluşmaya başlar, aylar ve yıllarca yüksek seyredebilir. Ig-G ise 3 hafta sonra oluşmaya başlar ve iyileşmeyi takiben 10-15 ay içerisinde kaybolur(1-31).(Bkz. şekil-4). Kaybolmuş Ig-G'nin tekrar serumda belirmesi reenfeksiyon veya relapsın bir göstergesidir. (Bkz. şekil-5).

Ig-M ve Ig-G'nin sürekli yüksek seviyede olması ise kronik enfeksiyon varlığını gösterir(1-2).

IgA antikorları ise hastalığın erken evresinde yükselir ve ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır. Bruselloz tanısında fazla önem arz etmemektedir.

2.8 KLİNİK SEYİR VE BELİRTİLERİ

Brucellozun inkübasyon süresi 2-8 hafta olmakla birlikte bazen birkaç ayı bulabilir. Hastalık diğer tüm enfeksiyon hastalıkları gibi ateş, terleme, titreme, halsizlik, vücut kırgınlığı ve iştahsızlık gibi non spesifik semptomlarla başlar.

İnkübasyon süresi ve bu başlangıç semptomları kişinin immün durumu, aldığı mikroorganizma sayısı ve türü ile yakından ilişkilidir(1-3-13). B.melitensis ürettiği adenin ve 5' guanozin monofosfat sayesinde kendini fagositozdan ve hücrenin lizis mekanizmalarından daha iyi koruduğu için daha ağır bir tablo oluştururken, en hafif tablo ise B.abortusta görülür(1-26).

Brucelloz 6 farklı klinik tablo ile seyreder.

- | | | |
|-----------------|-------------|------------|
| a) Asemptomatik | b) Akut | c) Subakut |
| d) Kronik | e) Lokalize | f) Relaps |

2.8.1 ASEPTOMATİK BRUSELLOZ

Hastada herhangi bir klinik belirti yoktur. İmmünitesi güçlü ve hayvanlar ile sık temas halinde bulunanlarda görülür. Rutin tetkikler sonucu tesadüfen tanı konulur. Kişinin immünitesi zayıf düştüğü zamanlarda diğer formlara dönüşebilir(1-2). Kan kültürleri sıklıkla negatif olduğu için tanıda yardımcı değildir(57).

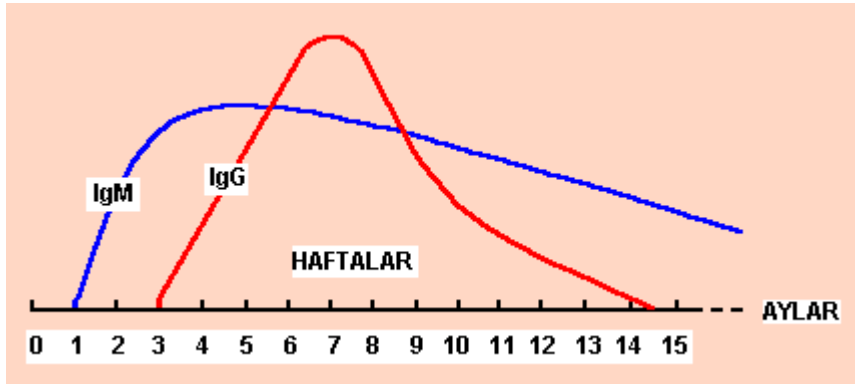
2.8.2 AKUT BRUSELLOZ

En sık görülen form olup öğleden sonra başlayan, akşam saatlerine doğru gittikçe artan, gece yarısı ve sabaha doğru terleme ve titreme ile düşen ondulan ateş ile karakterize bir tablodur(1).

Vakalarda genel enfeksiyon belirtileri ile beraber %30-50 oranında splenomegali, %20-50 oranında hepatomegali, %5-10 oranında özellikle servikal ve inguinal bölgede olmak üzere lenfadenopati, sakroileit, artrit, artralji, orşit ve miyalji gibi bir çok sistem tutulumları görülebilir(1-2-3).

Ondulan ateş brusellozda daha sık görülse de, brusellozda genellikle intermitant ve remitant ateş görülür. Hatta brusellozun başlangıç aşamasında ateş continue olabilir(1).

Şekil-4: Akut bruselloz serolojisi



2.8.3 SUBAKUT BRUSELLOZ

Klinik semptomların başlangıcından 8 hafta ile 52 hafta arası sürede bulunan vakalar subakut olarak adlandırılır. Hasta akut bruselloz gibi bir çok klinik semptomlarla veya kronik bruselloz gibi klinik olarak silik, sadece nöropsikiyatrik ve romatolojik semptomlarla baş vurabilir. Bu nedenle subakut bruselloz bir çok hastalığı taklit eden bir tablo çizmektedir. Tedavi edilmeyen vakalar asemptomatik kalabileceği gibi akut veya kronik brusellozda dönüşebilir(1-2-3).

2.8.4 KRONİK BRUSELLOZ

Semptomların başlangıcından 1 yıl geçen hastalar kronik bruselloz olarak adlandırılır. Çoğunlukla yetersiz veya düzensiz tedavi sonucu gelişir(16). Tüm klinik formları taklit edebileceği gibi çoğu zaman nörolojik, psikiyatrik, kronik yorgunluk sendromu ve romatolojik bulgular hakimdir(1). Bu nedenle bu tür olgularda ilk tanı olarak brusellozun düşünülmesi oldukça zordur. Yetersiz ve düzensiz tedavi dışında steroid kullanımı, konulmuş yanlış tanılar, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve malinite gibi immün süpresif hastalıklar bir çok enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi brusellozda da kronikleşmeyi artırmaktadır.

2.8.5 LOKALİZE BRUSELLOZ

Brucella mikroorganizmasının bakteriyemiye takiben hematogen yol ile vücudun herhangi bir bölümüne yerleşerek burada odaklaşması veya ilerlemiş bir sistem tutulumunun komplikasyonları sonucu meydana gelebileceğinden dolayı bu formu kronik brucelloz içine dahil eden kaynaklar mevcuttur. Klinik semptomlar akut, kronik, subakut ve asemptomatik formu taklit edebilir. Bu formda kan kültürü ve seroloji tanıda yetersiz kalabileceğinden dolayı; kesin tanı alınacak biyopsi materyalinin kültür ve PCR incelenmesi ile konulur(16).

2.8.6 RELAPSİNG BRUSELLOZ

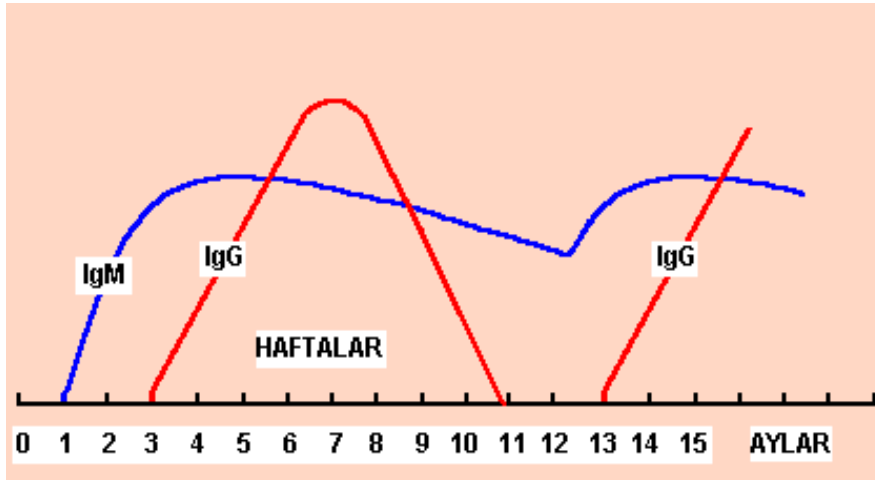
Hastaların yaklaşık %5-15' inde tedavi sonrası çoğunlukla 3-6 ay içinde relaps meydana gelir (17-53).

En önemli nedenleri :

- a) antibiyotik direnci nedeni ile mikroorganizmanın hücre içinde yaşamını sürdürebilmesi,
- b) granülomlar ve süpüratif odaklarda mikroorganizmanın tamamen yok edilememesi,
- c) hastanın yetersiz tedavi alması ve tedaviye uyum göstermemesidir(17-53-58).

Semptomlar başlangıç semptomlarına benzemekle beraber daha ağır ve ciddi seyredebilir. Kan kültürleri çoğunlukla pozitifdir. Tanıda serolojinin yeri sınırlı olup ELISA ile Ig-G titresinin artışı daha anlamlı kabul edilir(75-79).

Şekil-5: Relapsing brucelloz serolojisi



2.9 SİSTEM TUTULUMLARI VE SEMPTOMLARI

Bruselloz kas, iskelet, hematopoetik, GİS, GÜS, KVS, SSS, cilt, pulmoner, oküler ve endokrin sistem gibi bir çok sistemi tutabilen ve ülkemizde yaygın görülen önemli bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini halen korumaktadır.

2.9.1 KAS VE İSKELET SİSTEMİ BULGULARI

Bruselloz hastalarında %50-80 oranında en sık tutulan sistem olup B.melitensis enfeksiyonlarında bu sistem bulguları daha sık gözlenir(16). Ateş ile beraber yaygın kas ve iskelet sistem bulguları daima brusellozu düşündürmelidir(2-3). Periferik artrit, artralji, sakroileit, spondilit ve miyalji en sık görülen semptomlardır.

Periferik artrit hastaların %10-15'inde görülüp genellikle monoartriküler ve asimetriktir. En sık diz eklemi tutulur(16). Ağrı ve eklem şişliği en önemli bulgularıdır. Ağrının sürekli olması ve istirahatte dahi azalmaması ile romatolojik hastalıklardan ayırmak mümkündür(1).

Artrit daha çok çocuklarda ve hastalığın subakut ile kronik evrelerinde sık görülür(49). Sakroileit %15-60 oranında en sık görülen eklem tutulumudur. Sıklıkla tek taraflı olup genç hastalarda daha sık görülür(24-29). Radyolojik bulgular semptomların başlamasından 2-3 hafta sonra görülür. Subkondrial osseöz çizgide bulanıklaşma, eklem aralığının daralması ve düzensizleşmesi gibi nonspesifik görünümeler oluşur.

Brusellozdaki bu eklem tutulumuna "Akdeniz koksajisi" adı verilir(1-16-34). Yürürken sakroiliak bölgede ağrı olması sakroileit tanısı için çok önem taşısa da kesin tanı kontrastlı CT ve MRG ile konulur. Son zamanlarda teknesyum 99m ile yapılan kemik sintigrafisi daha erken tanı koyma özelliğinden dolayı büyük önem kazanmaktadır(48).

Spondilit bruselloz hastalarında %10–50 oranında görülüp genellikle lomber vertebra tutulur.

(1-16). Devam eden sırt ve bel ağrıları spondilitin en önemli semptomlarıdır. Spondilit sakroileite göre daha ileri evrede ve ileri yaşta görülüp genellikle kronik burucelloz olan 4. , 5. dekat hastalarında ortaya çıkar(16–17–24). Spinal bruselloz genellikle kanlanmanın fazla olduğu vertebraların üst end plate'sinden başlar. En erken radyolojik bulgu vertebranın ön üst köşesinin epifizitidir. Lezyonların grafilere yansması semptomların başlamasından en az 3–4 ay sonrasını bulabilir(1–7–35). Bu nedenle teknesyum 99m kemik sintigrafisi şüphelenilen vakalarda daha erken tanı koydurucudur(48).

Bruselloz spondilitinde üst vertebral end plate'te kemik destrüksiyonu ve sonrası onarıma bağlı olarak "parrot beak"(papağan gagası) adı verilen osteofit formasyonu oluşur.(Bkz. şekil-6).

Ayrıca vertebra korpusunun ön üst köşesinde güve yeneği manzarası şeklinde osteoporoz alanları oluşur ki buna "pedro- pons" belirtisi denir(1-35).(Bkz. şekil-7).

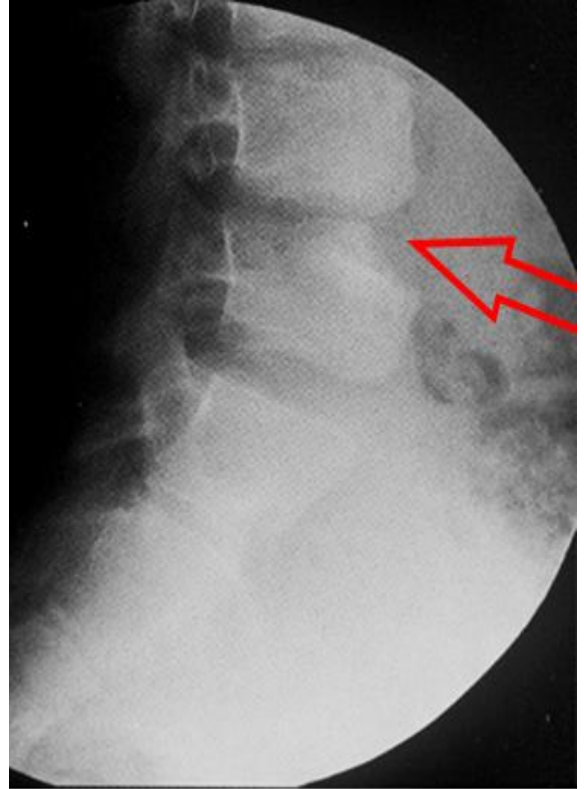
Brusellozun osteoartiküler tutulumlarını radyolojik olarak romatolojik hastalıklardan ayırmak zordur. Çünkü bruselloza bağlı tutulumlarda da disk daralması, korpus düzensizliği, osteofit, osteoporoz ve osteopeni görülür(1-17-35).

Direkt radyolojik yöntemler brusellozun osteoartiküler tutulumlarında çok yardımcı değildir. Kontrastlı CT ve MRG çok daha duyarlıdır(17). Ama en büyük dezavantajları lezyonların erken teşhisinde yetersiz kalmalarıdır. Düşük spesifitesine rağmen kemik sintigrafisi brusellozun osteoartiküler tutulumlarını erken saptamada oldukça duyarlı, fakat seyrini izlemede ise kullanışlı değildir. Çünkü hastalık iyileşme sürecine girmiş olsa bile osteoartiküler tutulumların iyileşmesi uzun zaman almaktadır(34-36-37). Özellikle B.abortus periostal ve subkondral bölgede granülomatöz lezyonlara yol açtığı için tüberküloz ve sarkoidoz ile karışa bilmektedir. Nadiren de olsa görülen diğer kas iskelet bulguları; osteomiyelit, bursit, miyozit, paravertebral apse, reaktif artrit ve iliak apsedir(1-16-39). Paravertebral apse genellikle spondilit sonrası gelişir. Bu oran spondilit olgularının %16-30'unu oluşturmaktadır. Paravertebral apsenin medikal tedaviye yanıt oranı yüksek olsa da antibiyoterapi sonrası cerrahi bir girişim gerektire bilmektedir(24-39-44).

Şekil-6: Parrot beak (papağan gagası) belirtisi



Şekil-7: Pedro-pons belirt



2.9.2 HEMATOLOJİK BULGULAR

Hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni , trombositopeni ve bazen de lökositoz görülebilir.

(1-2). Brusellozda lenfositoz eşlik eden lökopeni tipiktir. Ayrıca hastalarda hipersplenizme, hemofağositoz ve septisemiye bağlı kemik iliği supresyonu meydana gelirse pansitopeni oluşur(16). Trombositopeninin nadirde olsa çok ağır seyrettiği bazı vakalarda steroid kullanımı ve splenektomi gerekebilmektedir(51).

2.9.3 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BULGULARI

Hastaların %10-30'unda karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, konstipasyon ve ikter görülür (45). Hastalarda %30-50 oranında splenomegali, %30-60 oranında hepatomegali ve %5 oranında dalak ve karaciğer apsesi gelişebilir ki bu durum en sık B.suis enfeksiyonlarında görülür(1-3-13). Özellikle B.abortus enfeksiyonlarında granülomatöz hepatit gelişebilir.

Bu durumda Crohn, TBC ve Sarkoidoz ile ayrımı yapılmalıdır(1). Diğer nadir görülen GİS tutulum şekilleri; kolit, ileit, akut kollesisti, akut pankreatit ve spontan bakteriyel peritonittir (1-16). B.melitensisin etken olduğu bruselloz vakalarında safra kesesi ve safra yolları komplikasyonları diğer suşlara oranla çok daha fazla görülür(1-47).

2.9.4 GENİTOÜRİNER SİSTEMİ BULGULARI

Erkekler en sık görülen bulgu tek taraflı epididimo orşittir. Bu oran yaklaşık %8-10 civarında olup, klinik olarak skrotal ağrı ve şişlik ön plandadır(1-16). Tanı klinik değerlendirme, laboratuvar ve USG ile konulur. Epididimo orşit tedavi ile düzelse de apse, inkarserasyon, relaps, oligospermi, infertilite ve aspermi nadirde olsa gelişebilmektedir(25-40). Kadınlarda GÜS tutulumu daha nadir olup, daha çok tuba overyan apse şeklindedir. İnsan plasentasında eritritol bulunmadığı için brusellozdaki abortus riski diğer bakteri enfeksiyonlardan fazla değildir. Ancak bunun tersini savunan yayınlarda mevcuttur(1-27). Bunlar dışında brusellozda renal apse, prostatit, servisit, salpenjit, sistit, piyelonefrit ve Ig-A nefropatisi gelişebilir(1-2). İnfertilite spermatozoaya karşı gelişir oto immün mekanizmalar ile olduğu düşünülmektedir (40).

2.9.5 NÖROLOJİK SİSTEM BULGULARI

Bu sistem bulguları brusellozun genellikle kronik evresinde ortaya çıkıp hastaların %2-5'inde meydana gelir. Nörobruselloz en sık meningoensefalit şeklinde tutulum gösterir (60). En sık görülen semptomlar yüksek ateşe ve terlemeye eşlik eden baş ağrısı bulantı ve kusmadır. Nörobrusellozun tanısında kültür düşük pozitivite (%10) ve uzun süre gerektirmesi nedeniyle sık kullanılan bir yöntem değildir(18). Tanı serum ve BOS'un Laboratuvar ve serolojik incelemesi ile konulur. BOS'da diğer bakteriyel menenjitlerin aksine lenfosit hakimiyeti görülürken glukoz hafif oranda düşük, protein ise yüksek seyretmektedir(1-2-3). Daha nadir görülen diğer nörolojik bulgular ise kafa çifti tutulumu, epidural apse, kord basısı, miyelit, nörit, periferik nöropati, radikülit, intrakranyal apse ve paraplejidir. Ayrıca hastalarda depresyon, psikoz, irritabilite, letarji ve demans gibi psikolojik belirtilerde görülebilir(16).

2.9.6 KARDİYOVASKÜLER SİSTEM BULGULARI

Brusella endokardit, miyokardit ve perikardit yapabilir. Brusellozun en korkutucu ve en ölümcül komplikasyonu endokardit olup %1-2 civarında görülür(1-2-59). Tanı bruselloz hastalarında yapılan ECHO ile konulur. Bu tür hastalarda tedavi antibiyoterapi ile beraber cerrahi operasyondur(1-2). Bruselloz ayrıca kalp kapaklarını tutabilmektedir. En sık Aort kapağı tutulur(1-16). Bu durumda hastalarda üfürüm ve çarpıntı gibi şikayetler meydana gelir.

2.9.7 DERMATOLOJİK SİSTEM BULGULARI

Brusellozda deri lezyonları %3-5 civarında görülüp, immün reaksiyon ve endotoksine bağlı olduğu düşünülmektedir. En sık ürtiker ve makülopapüler döküntü şeklinde olup, bazı hastaların histopatolojik incelemesinde lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu ile birlikte granüloamatöz oluşumlar tespit edilmiştir. Ayrıca pitriazis rosea, vaskülit, eritema nodozum ve subkutan nodüller nadirde olsa görünen diğer dermatolojik bulgulardır(16-19-30). Hastalarda özellikle servikal ve inguinal bölgede %5-10 oranında LAP görülebilir. Bunlar genellikle ağrısız ve yumuşak kıvamdadır(1).

2.9.8 PULMONER SİSTEM BULGULARI

Kontamine aerosollerin inhalasyonu sonrası bulaş olur. Genellikle laboratuvar ve diğer sağlık çalışanlarından sık olup, öksürük, pürülan balgam, nefes darlığı gibi non spesifik bulgular ile başlar. Bu durum daha sonra bronko pnömoni, miliyer lezyonlar, Akciğer apsesi, hiller LAP, plevral effüzyon ve ampiyem gibi daha ciddi patolojilere yol açabilir. Tanı balgam kültürü ve serolojik incelmeler ile konulur(2).

2.9.9 OKÜLER SİSTEM BULGULARI

Göz bulguları genellikle kronik brusellozda görülüp üveit, iridosiklit, endoftalmit, optik nörit, keratit ve choroidit gibi geniş bir lezyon aralığına neden olur. Göz bulguları bruselloza bağlı gelişen bir immün yanıt olarak kabul edilmiş olup, sistemik steroide iyi yanıt alınır(2).

2.9.10 ENDOKRİN SİSTEM BULGULARI

Bruselloz vakalarında çok nadirde olsa subakut troidit, adrenal tutulum ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılam sendromu görülmüştür. Bunlar dışında brusellozun endokrin sistem tutulumu ile ilgili verileri çok nadirdir(16).

3.TANI

Bir çok enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi brusellozda da dikkatli bir anamnez ve yapılacak fizik muayene laboratuvar sonuçları ile beraber doğru tanıya götürmede büyük önem arz etmektedir(1).

3.1 RUTİN LABORATUVAR TESTLERİ

Brusellozda genellikle normo veya lökopeni görülüp, hafif bir lenfomonositoz eşlik edebilir. Bazı hastalarda anemi veya trombositopenide oluşa bilir(1). Lökositoz ise apse formasyonu gibi bazı komplike olgularda görülmesine karşın genellikle nadirdir. Karaciğer fonksiyon testleri(KCFT) ise genellikle 2-4 kat gibi hafif ve orta düzeyde artış göstere bilmektedir. CRP komplikasyon gelişen hastaların dışında çoğu kez normal veya hafif düzeyde bir artış görülebilir. Sedimantasyon ise özellikle kronik bruselloz olgularında orta düzeyde bir artış gösterir(62).

3.2 BAKTERİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

3.2.1 KÜLTÜR

Brusellozun laboratuvar tanısı için genel olarak en sık kan kültürleri kullanılır(1). Ayrıca infekte doku materyali, Karaciğer biyopsi materyali, BOS, kemik iliği ve eklem sıvısı kültür için uygun diğer örneklerdir(1-17). Materyal kültürleri için triptik soy buyyon, triptik soy agar, tiyonin-triptoz agar, serum-dexroz agar ve brucella agar gibi bir çok besi yeri kullanılır. Kontamine olmuş materyal örneklerinden Brucella türlerini izole edilebilmesi için nistatin içeren Farrell's selektif besiyeri veya içinde polimiksin, aktidion, basitrasin, vancomycin ve sikloheksimid içeren besi yerleri kullanılır(1-7-76). Kan kültürleri her iki koldan steril olarak her biri en az 10cc olacak şekilde alınmalı. Şişelerden biri %10 CO₂'li ortamda kalacak şekilde ikisi de 35-37 C'de en az 3 hafta otomatize kan kültür cihazlarında (BACTEC) inkübe edilmelidir. Brucella üremesi zor ve geç üreyen bir mikro organizmadır(32). Bu nedenle kan kültürlerinden en iyi sonucu alabilmek için haftalık olarak Brucella broth'a körlemesine pasajlar (subkültürler) yapılması tavsiye edilir. Tekrarlanan bu subkültürler boyunca muhtemel kontaminasyonu önlemek için "castenada" tipi bifazik kan kültür şişelerinin kullanılması tercih edilir(76). Kan kültür pozitiflik oranı %20-70 arasında olmakla beraber bu oran laboratuvar şartları, hastalığın evresi, ateşsiz dönemde alınması,

antibiyotik kullanma öyküsü ve etken *Brucella* cinsi ile yakından ilişkilidir(1-21).

Subakut, kronik ve lokalize brusellozda kan kültürleri çoğunlukla negatif olduğundan bu durumda kemik iliği ve aspirasyon materyal kültürleri tanıda daha yardımcıdır(1). Günümüzde bazı hızlı bakteriyel identifikasyon sistemlerinde *Brucella*ya olan yapısal benzerliğinden dolayı sonuç ‘*Moraxella pyrenophylica*’ veya ‘*Kingella spp.*’ olarak yanlış identifiye edilebilir(2). Bu nedenle sonuçlar değerlendirilirken diğer laboratuvar teknikleri ile beraber yorumlanmalıdır. Pozitif kan kültür şişeleri ve kültür için alınan diğer materyaller katı besi yerine ekilince *Brucella* kolonilerinin belirginleşmesi için en az 48-72 saat inkübasyon gerekebilir. Oluşan kolonilerden *Brucella*ya özgü antiserumlarla aglütinasyon testi uygulandığında pozitif aglütinasyon izolatın *Brucella spp.* olduğunun ilk kanıtıdır(2-5).

3.3 SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Bakteriyolojik tanı yöntemlerinin geç sonuç vermesi, özel laboratuvar şartlarını gerektirmesi ve daha fazla maliyet gerektirmesi nedeniyle bruselloz tanısında ilk başvuru yöntemi genellikle serolojik tanı yöntemleridir. (1)

3.3.1 STANDART TÜP AGLÜTİNASYON TESTİ (STA) (WRIGHT)

Bu teste hasta serumu bir dizi tüpte serum fizyolojik ile en az 1/320 oranına kadar dilüe edilir. Her tüpe eşit miktarda (0.5 ml) brucella antijeni (*B.abortus* S99 ve *B.abortus* 1119) ilave edilir. Bu brucella antijenleri S Koloni oluşturmuş türlerin ısı ile öldürülmüş fenollü bakteri süspansiyonlarından oluşmaktadır(2). Tüpler 2 saat 37 C’de ve bir gece oda ısısında inkübe edildikten sonra değerlendirilir. Antijen antikor reaksiyonu veren tüplerin dibinde aglütinasyon oluşur. 1/160 ve üzerindeki aglütinasyonlar tanı için daha anlamlıdır. 1/40 ve 1/80 gibi düşük titre durumlarında yalancı pozitifliği ekarte etmek için 2-3 hafta sonra test tekrarlanır. En az 4 kat artış tespit edilmesi durumunda olgu bruselloz olarak değerlendirilebilir(1-2). Uygun antibiyotik tedavisine rağmen olguların % 5-72 ’sinde anlamlı STA testi titrasyonları iki yıla kadar yüksek kalabilmektedir(83).

Bu test ile *Brucella*ya karşı oluşan her üç antikorunda (Ig-A, Ig-M ve Ig-G) aglütinasyonu sağlanmış olur.

STA Testinde Yalancı Pozitiflik Oluşturan Durumlar: (1-32)

- Tularemi geçirenler
- Tüberkloz enfeksiyonları
- Lenfoma
- Yersinya Enterocolitica enfeksiyonları
- Kolera aşısı
- Salmonelloz
- Kollojen doku hastalıkları ve bazı psödomonaz enfeksiyonları.

Yanlış pozitiflikler genellikle 1/20 ve 1/40 gibi düşük titrelerde seyrederek(32).

STA Testinde Yalancı Negatiflik Oluşturan Durumlar (1):

- Prozon olayı
- Poszon olayı
- Yanlış laboratuvar teknikleri
- B.canis enfeksiyonları
- Blokan ve İnkomplet antikor varlığı
- İmmün supresif durumlar

Bu yanlış negatiflik ve yanlış pozitifliğe rağmen STA testi duyarlılığı ve özgürlüğü %90'nın üzerindedir(1).

3.3.2 ROSE-BENGAL LAM AGLÜTASYON TESTİ (RB)

Bu teste de B.abortusun S99 ve 1119 suçlarından hazırlanan ve Rose-Bengal boyası ile boyanan tamponlu tuzlu sudaki yoğun Brucella antijeni kullanılır. Antijen süspansiyonundaki tamponun pH'ı 3,6 - 3,7'ye ayarlandığından hasta serumundaki Ig-M'lerin aktivitesi önlenmiş olur.

Böylece bu test ile saptanan antikorların büyük bölümü Ig-G yapısında olmaktadır(3-77). Bu testte bir lam üzerine 0.03 ml oranında antijen ve aynı oranda hasta serumu damlatılarak 3-4 dakika karıştırılır. Bu süre içinde meydana gelen çökelti varlığında sonuç pozitif olarak değerlendirilir. STA testinde yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oluşturan durumlar bu test içinde geçerlidir. Bu testin duyarlılık ve özgürlüğü STA testine yakındır. En önemli avantajı birkaç dakikada sonuç vermesidir.

3.3.3 2-MERCAPTO ETANOL / RİVANOL TESTİ

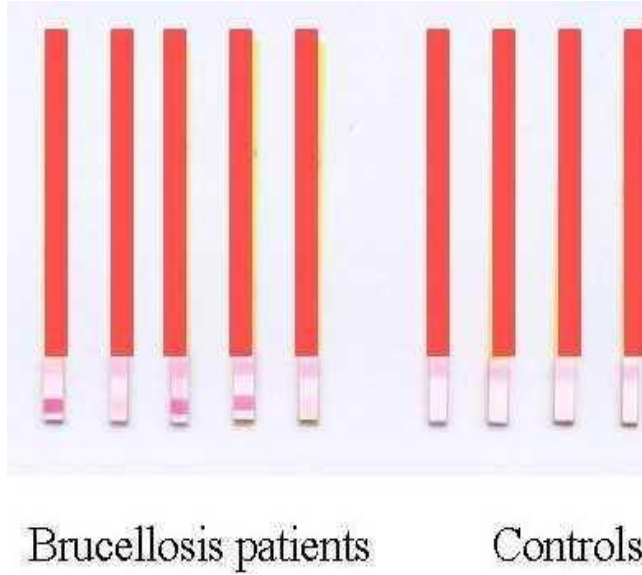
Klasik STA testinin hasta serumunun 2- Mercapto Etanol veya Rivanol ile muamele edilerek yapılmış şeklidir. Bu test ile hasta serumundaki Ig-M antikorlarının polipeptit zincirleri kırılarak aglütine olma özelliği ortadan kaldırılır.

Dolayısıyla sadece Ig-G tipi antikorların titresi ölçülmüş olur(75-79). Bu titre ne kadar yüksek ve STA testinin titresine ne kadar yakın ise reaktivasyon olma olasılığı o kadar fazladır.

3.3.4 BRUSSELLA DİPSİTİCK TESTİ

Brusella spesifik Ig-M antikorlarını ölçmek için kullanılan bir yöntem olup laboratuvar şartları olmayan kırsal yerlerde bir tarama testi olarak kullanılabilir. Hasta ve geçirilmiş olguların ayırımında yetersiz kalmaktadır.

Şekil-8: Dipsitick testinin görünümü



3.3.5 COOMBS TESTİ

Bazı serumlar brucella antikorları içermelerine rağmen STA testinde aglütinasyon vermezler. Bu serumlar blokan antikorlar bakımından araştırılmalıdır. Genelde bu tip antikorlar subakut ve kronik olgularda oluşan Ig-G tipi antikorlardır(77). Bu antikorlar tarafından bloke edilen inkomplet antikorların anti-insan globülini(Coombs reaktifi) kullanılarak antijenle aglütinasyon vermeleri sağlanır. Bu amaçla klasik STA testinde aglütinasyon vermeyen tüpler üzerlerine aynı oranda serum fizyolojik eklenerek 2000 rpm’de 20 dk. Santrifüj edilir.

Daha sonra üstteki eklenen sıvı geri dökülür. Bu işlem 3 kez tekrarlanır. En son tüplere 1/10 oranında dilüe edilmiş 0.05 ml coombs reaktifi eklenerek 37 C’de 24 saat inkübe edildikten sonra titreler okunur. Coombs reaktifi antikorlar arasında köprüler kurarak aglütinasyonun ortaya çıkmasını sağlar(2-77).

3.3.6 PROZON VE POSTZON OLAYI

Bazı durumlar STA ve RB testi yapılırken ortamda hem antijen hem antikor bulunmasına karşı aşırı antikor fazlalığından dolayı görünür hiçbir reaksiyon olmaması durumunda Prozon, aynı şekilde antijen fazlalığından dolayı meydana gelen duruma ise Postzon olayı denir.

Prozon olayında yalancı negatifliği ortadan kaldırmak için STA testinde dilüsyonlar en az 1/640 kadar yapılmalı yine aynı şekilde RB testinde de hasta serumu yeterli oranda dilüe edilmelidir(76). Antikor eksikliği ile ortaya çıkan postzon olayında ise commbs testi yapılması brusella tanısına yardımcı olmaktadır(79).

3.3.7 İNDİREKT HEMAGLÜTİNASYON TESTİ

Bu testte tannik asitle muamele edilerek yüzeylerine eriyik Brucella antijenleri adsorbe edilmiş koyun eritrositleri kullanılır. Brusella capt testi gibi mikro plaklarda yapılan bu teste farklı olarak Brucella antijeni yerine Brucella antijeni ile kaplı koyun eritrositleri kullanılır(77). Eritrositlerin girintili - çıkıntılı bir şekilde dibe çökmesi pozitif, düzgün bir şekilde çökmesi ise negatif sonuç anlamına gelir. Çok duyarlı olan bu yöntemle nanogram düzeyindeki immünglobülinleri bile saptanmak mümkündür (77).

3.3.8 KOMPLEMAN BİRLEŞME TESTİ.

Bu test kompleman sisteminin antijen - antikor kompleksine bağlanma ve onları lizis etme özelliğine dayanarak yapılmaktadır. Bu test için 56 C'ye ayarlanmış Benmari içinde 30 dakika tutularak komplemanı yok edilmiş hasta serumu, Brucella antijeni ve kompleman kaynağı olarak taze kobay serumu bir tüp içerisine karıştırılarak 24 saat inkübe edilir. Daha sonra bu karışıma koyun eritrositleri ve bunlara karşı tavşandan elde edilen antikorlar eklenerek tekrar inkübe edilir. Bunun sonucunda hemoliz yok eritrositler tüpün dibine çökmüş ise sonuç pozitifdir. Yani hasta serumunda brusella anti korları mevcuttur. Ama tüpte hemoliz varsa sonuç negatifdir. Bu testte genellikle Ig-G çok az miktarda ise Ig-M antikorları rol oynadığı için STA ile sonuç alınamayan kronik Brusellozun tanısında uygun bir yöntemdir(77).

En önemli dezavantajı STA testindeki yanlış pozitif ve negatiflik durumlarının burada da geçerli olmasıdır.

3.3.9 BRUSELLERGEN DERİ TESTİ

Brusella cinsi bakterileri saflaştırılmış nükleoproteinlerinden elde edilen kompleksin intrakutan olarak enjekte edilmesiyle yapılan bir testir. Enjeksiyon yapılan bölgede 24 saat sonra kızarıklık, ödem, sertlik ve endurasyon oluşumu pozitif olarak kabul edilir(78). Epidemiyolojik çalışmalarda bir tarama yöntemi olarak kullanılan bu test hastaların çoğunda pozitif ise de negatif olması Bruselloz tanısından uzaklaştırmaz.(1).

3.3.10 RADİO İMMÜNO ASSAY TESTİ (RIA)

Bu test radyo aktif madde ile işaretlenmiş antikorlar kullanılarak hasta serumunda antijen veya antikor arama esasına dayanır. Öncelikle iç yüzeyi antikor ile kaplı bir tüpe antijen aranılan hasta serumu ilave edilir. Kısa bir inkübasyondan sonra yıkama yapılır ve üzerine radyoaktif madde ile işaretli antikorlar ilave edilir. Eğer ortamda antijen varsa bu işaretli antikorlar antijen –antikor kompleksine bağlanır ve yıkama ile ortamdan uzaklaştırılmaz. Daha sonra Gama sayacı ile ortadaki radyoaktif madde miktarı ölçülür. Belli bir düzey üstündeki miktar pozitif kabul edilir. Eğer hasta serumunda antikor aranmak istenilirse deney tüplerinin iç yüzü bu kez antijen ile kaplanır.

3.3.11 ELISA

Bu test antijen antikor ilişkisini antijen yada antikora bağlanmış bir enzim ve bu enzimle reaksiyona girebilecek uygun bir substrat sisteminin bulunması sonucu oluşabilecek renk değişiminin izlenmesi esasına dayanır. Mikro plaklarda yapılan bu test ile hem antijen hem antikor düzeyleri ölçülür. Renk değişiminin görüldüğü örnekler pozitif kabul edilir. Brusellozun tüm evrelerinde ELISA duyarlılığı ve özgüllüğü ile STA ve RB'ye göre daha iyi olduğu belirtilmiştir(78). STA, RB ve diğer testlerde B.abortusun 99S ve 1119 antijenleri kullanıldığı için B.canis enfeksiyonlarında oluşan antikorlarla bu antijenler reaksiyona girmemektedir. Dolayısı ile B.canis enfeksiyonlarında bu testler yalancı negatif sonuç vermektedir. Bundan dolayı bu suş enfeksiyonlarında en iyi tanı yöntemi ELISA ile B.canis antijeni veya ona karşı oluşmuş antikorların tespit edilmesidir. ELISA yönteminde fazla sayıda örneğin kısa sürede değerlendirilebilmesi ve antijen modifikasyonları ile çapraz reaksiyon riskinin en aza indirilmesi önemli avantajlardır. Ayrıca nüks ve kronikleşmeyi belirlemede ELISA ile Ig-G titresinin ölçümü

çok önem taşımaktadır. Çünkü nûx olgularında Ig-M genellikle (-) iken, Ig-G artan titrelerde (+) bulunmuştur. ELISA duyarlılığı ve özgüllüğü ile çoğu testten üstün olmasına rağmen pahalı oluşu en büyük dezavantajıdır.

3.3.12 BRUCELLA CAPT TESTİ

Bu test “Sandwich ELISA” sistemine dayalı, mikro plakların kullanıldığı, STA ve coombs bir arada yapıldığı bir immünocapture aglütinasyon yöntemidir(79).(Bkz. şekil-9).

Kuyucuklar insan kaynaklı Ig-A, Ig-M ve Ig-G antikorlarına karşı coombs antikorları ile kaplıdır. Bu nedenle Brusellaya karşı oluşan her üç antikorda tespit edilir.

Bu testte A’dan H’a kadar 8 tane mikro plak bulunmaktadır. İlk mikro plağa 95ul, diğerlerine 50ul serum dilüenti konulur.(Bkz. şekil-9).

İlk kuyucuğa 5ul hasta serumu konularak karıştırılır. Bu kuyucuktan 50ul alınıp sıra ile mikro plaklarda dilüsyon yapılarak en son 50ul dışarı atılır. Bütün kuyucuklara 50ul Brucella antijeni ilave edildikten sonra üzeri şeffaf bir bant ile kapatılarak 18-24 saat 37C’de inkübe edilir. Kuyucuklardaki sıvının kurumaması ve gerekli reaksiyonun oluşması için plaklar nemli bir ortamda inkübe edilmelidir(79).

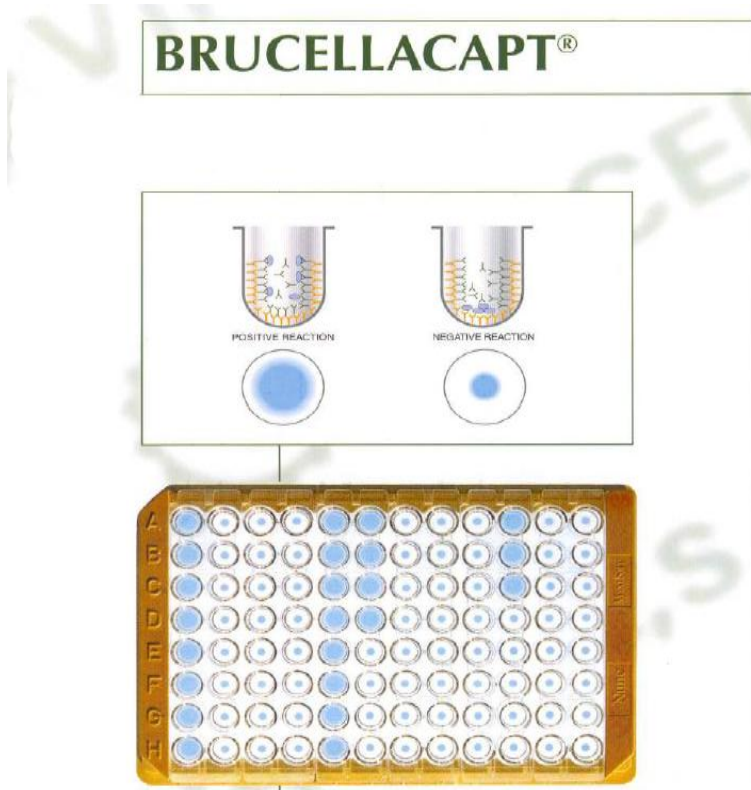
Bu testte titrasyonlar 1/40 ile 1/5120 arasında olup, hem blokan hem diğer antikorlar tespit edildiği için titrasyon sonuçları STA ve coombs testine göre daha yüksektir(79).

İncelenen serumda Brusella antikorları yoksa antijenler kuyucuk duvarındaki antikorlara bağlanmaz dibe çöker. Bu da mavi bir nokta görünümü oluşturur ki bu durumda sonuç negatiftir. (Bkz. şekil-10). Ama serumda Brucella antikorları varsa antijenler duvardaki antikorlar tarafından tutularak homojen bir mavilik meydana gelir. Bu durumda sonuç pozitif olarak değerlendirilir(80).(Bkz. şekil-11).

STA’da olduğu gibi burada da Bruselloz için 1/160 ve üzeri titreler daha anlamlı kabul edilir. Bu testin en önemli avantajları STA ve coombs testinin bir arada yapılması ve Brusellozun tüm evrelerinde STA ve RB’ye göre daha güvenli olmasıdır.

Yalancı negatifliğin STA ve RB testine göre çok daha az olmasına karşın, bu testlerdeki yalancı pozitiflik oluşturabilecek durumların Brucella capt testinde de geçerli olması en büyük dezavantajıdır(80).

Şekil-9: Brucellacapt test sonuçlarının mikropiplaklardaki görünümü



Şekil-10: Negatif İmmünocapture



Şekil-11: Pozitif İmmünocapture



3.4 MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

3.4.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Bruselloz tanısında kültür ve serrolojik testlerden daha duyarlıdır. En önemli avantajı BOS ve apse gibi materyallerde Brusellanın aranılabilmesi ve tiplendirme yapılabilmesidir. Pahalı bir yöntem oluşu ve özel laboratuvar koşulları gerektirmesi nedeniyle sık kullanılmamaktadır.

3.4.2 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

PCR benzer bir moleküler yöntem olup tiplendirme kullanılmaktadır (81).

4. TEDAVİ

Brusella tedavisi zor ve uzun süre kombine antibiyotik kullanımı gerektiren bir enfeksiyon hastalığıdır. DSÖ'nün önerdiği ikili veya bazen üçlü kombinasyonlar ile sağaltım sağlanmaya çalışılmaktadır. Mikroorganizmanın intrasellüler üremesi, hızlı direnç gelişimi ve relaps oranının yüksek olması nedeniyle monoterapi önerilmemektedir(1-32).

1986 yılından beri Dünya Sağlık Örgütü doksisisiklin 100mg 2x1 + Rifampisin 300mg 1x2 6 hafta protokolünü ön görmektedir(1).

4.1 TEDAVİ AMACI

- Semptomları gidermek
- Hastalığın süresini kısaltmak
- Komplikasyonları ve relaps oranlarını azaltmak

4.2 TEDAVİDE SEÇİLECEK ANTİBİYOTİKLERİN ÖZELLİKLER

- Hücre içine iyi geçebilmeli
- İntrasellüler ve asidik pH'da etkili olmalı
- Relapsları önlemek için uygun kombinasyon oluşturabilmeli
- Optimal tedavi süresine uyum sağlayabilmeleri gerekmektedir.

4.3 TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER

Bruselloz tedavisinde :

Doksisisiklin Ciprofloksasin

Tetrasiklin TMP-SMX

Rifampisin Oksitetrasiklin

Seftriakson Streptomisin ve Gentamisin antibiyotikleri endikasyonlara ve tanıya göre bazen ikili bazen üçlü kombinasyonlar halinde en az altı hafta olmak üzere hatta bazı bruselloz vakalarında 3 ile 9 ay'ı bulacak kadar uzun bir süre kullanılmaktadır(74).

Son zamanlarda Tigesiklinin Bruselloz tedavisinde oldukça etkili olduğu ve alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(50).

4.4 TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİK DIŞI AJANLAR

Rehabilitasyon, NSAİİ, Kortikosteroidler ve Levamizol brüselloz tedavisinde kullanılan antibiyotik dışı ajanlardır. Rehabilitasyon osteoartriküler tutumlarda destek tedavi olarak, NSAİİ ağrı ve enflamasyonun giderilmesinde, Levamizol bir immünomodülatör olarak kronik brüselloz olgularında, Kortikosteroidler ise nörobrüsellozda, ağır trombositopenide, brüsellozun cilt ve oküler tutulumlarında ve yine kronik brüsellozda kullanımının faydalı olduğu görülmüştür(1-17-32-51-69).

4.5 FARKLI BRUSELLOZ OLGULARIN TEDAVİ PROTOKOLÜ

4.5.1 GEBE BRUSELLOZ HASTALARINDA TEDAVİ

Rifampisin 600mg/gün + TMP-SMX 6 hafta verilir. Ayrıca Rifampisin 600 mg/gün + Seftriakson 2gr/gün ve TMP-SMX + Seftriakson 2gr/gün kombinasyonlarında da iyi sonuç aldığı bildirilmiştir(70). Tetrasiklin grubu antibiyotikler teratojen olduğu için gebelerde kullanılmamalıdır.

4.5.2 ÇOCUK BRUSELLOZ HASTALARINDA TEDAVİ

8 yaş altı olgularda TMP-SMX 3-4 hafta + Gentamisin 5mg/kg/gün sadece ilk beş gün veya TMP-SMX + Rifampisin 15mg/kg/gün 3-4 hafta verilir(1-71). 8 yaş üstü olgularda Doksisiklin 5mg/kg/gün 4 hafta + Gentamisin 5mg/kg/gün ilk beş gün verilir. Tetrasiklin çocuklarda diş gelişimini ve rengini olumsuz etkilediği için 8 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır. Çocuklarda tedavinin daha kısa sürmesinin nedeni relaps oranının daha az görülmesidir(72).

4.5.3 NÖROBRUSELLOZ OLGULARINDA TEDAVİ

Tetrasiklin BOS'a iyi geçmediği için Doksisiklin kullanılmalıdır. Nörobrüsellozdaki antibiyotik seçimi BOS'a geçiş üstünlüğü bakımından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle klasik ikili kombinasyonlara seftriaksiyon veya TMP-SMX eklenmelidir(1). Doksisiklin + Rifampisin + Seftriakson, Doksisiklin + Rifampisin + TMP-SMX veya Doksisiklin + Seftriakson + TMP-SMX kombinasyonları en az 3 ay, hatta bazen hastanın durumuna göre 6-9 ay kullanılabilir(73). Streptomisin BOS'a geçişi iyi olmadığı için nörobrüsellozda kullanımı önerilmemektedir.

Nörobrusellozda kortikosteroidlerin kullanımı beyin ödemi ve yapışıklıkları engelleyerek oluşabilecek sinirsel hastalığı minimal düzeyde indirmektedir(1-32). Bu nedenle üçlü antibiyoterapiye ek olarak 1mg/kg/gün dozunda Steroid 1 ay kullanımı önerilmektedir. Epidural absede kord basısı, instabilizasyon ve radikülopati gibi nörolojik defisit yoksa altı aylık üçlü kombinasyonla %80-90 oranında yanıt alınır. 6 ay sonunda medikal tedaviye yanıt alınamaz ise cerrahi girişim yapılmalıdır(41).

4.5.4 ENDOKARDİT OLGULARINDA TEDAVİ

Endokardit brusellozun en ölümcül komplikasyonu olup cerrahi girişim olmaksızın ölüm oranı %60-80'lere varmaktadır. Bu nedenle içinde Doksisisiklin + Rifampisin bulduğu üçlü kombinasyon + cerrahi girişim bruselloz endokarditinin en iyi tedavi şeklidir. Antibiyoterapiye operasyon sonrası en az 3 ay devam edilmelidir(1-2). Brusellozun kapak tutulumunda ise kapak replasmanı + üçlü ilaç kombinasyonunun en az 3 ay kullanılması en iyi tedavi şeklini oluşturmaktadır(1-16).

4.5.5 GÜS KOMPLİKASYONLU OLGULARDA TEDAVİ

Testis ve epididim tutulumlarında çok önceleri cerrahi girişim önerilse de günümüzde klasik antibiyoterapi kombinasyonlarıyla 6 haftalık tedavi ile çok iyi yanıt alınır, yanıt alınamayan olgularda ise orşektomi yapılır(43). Yapılan çalışmalarda tetrasiklin + streptomisin kombinasyonu ile 6 haftalık tedavi ile orşit vakalarında %93 sağaltım oranı görülmüştür(52). Apse ile seyreden (tuba ovarian apse, testiküler apse) olgularında 3'lü antibiyoterapiye rağmen 6-12 haftada düzelme olmuyorsa apse drenajı yapıp sonrası tekrar antibiyoterapi uygulanır.

4.5.6 OSTEOARTİKÜLER KOMPLİKASYONLU OLGULARDA TEDAVİ

Sakroileit, spondilit ve artrit gibi komplikasyonlarda içinde özellikle streptomisin (1 gr / gün dozunda sadece 21 gün) içeren 3'lü kombinasyonlar en az 6-12 hafta kullanılmalıdır(67). Brusellozun kas - iskelet tutulumlarında en iyi tedavi şekli 3'lü antibiyoterapi ile beraber uygun rehabilitasyon desteğidir(17). Bu amaçla yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranının %90-100'lere çıktığı görülmektedir(17). Brusellozun osteoartiküler komplikasyonları genellikle cerrahi girişim gerektirmeksizin %90-100 oranında iyileşse de nadirde olsa paravertebral apselerde antibiyoterapi sonrası cerrahi bir girişim gereke bilmektedir(25-39-44).

Osteoartiküler komplikasyonların tedavi süresinde fikir ayrılıkları olsa da tedavi süresinin en az 6-12 hafta veya sedimantasyon normal seviyeye inene kadar hatta radyolojik bulguların tamamen normalleşmesine kadar tedavi verilmesi gerektiğini savunan bir çok kaynak vardır.

4.5.7 HEMATOLOJİK VE GİS KOMPLİKASYONU OLGULARDA TEDAVİ

Bruselloza bağlı anemi, lökopeni ve trombositopeni uygun antibiyoterapi ile genellikle hızı düzelen ve agresif seyretmeyen bulgulardır. Ama nadir de olsa trombositopeninin ağır seyrettiği vakalarda steroid kullanımı hatta splenektomi gereke bilmektedir.(51). Bruselloza bağlı hepatit, kolit, kolesistit ve HSMG gibi komplikasyonlar uygun kombine antibiyoterapi tedavisi ile 1-3 ay içinde düzelmektedir.

4.5.8 CİLT VE OKULAR KOMPLİKASYONLU OLGULARDA TEDAVİ

Cilt ve oküler tutulumlarda antibiyoterapiye ek olarak mg/kg/gün dozunda steroid kullanımı oldukça yarar sağladığı savunulmaktadır(2).

4.5.9 KRONİK OLGULARDA TEDAVİ

Kronik brusellozda gün aşırı 80 mg levamizolün 6 hafta süre klasik antibiyoterapi kombinasyonlarına eklenilmesi ile artralji, terleme ve halsizlik gibi semptomların daha erken geçtiği ayrıca CRP, sedimantasyon ve lenfomonositozun anlamlı olarak daha hızlı düzeldiği görülmüştür(69). Ayrıca steroid kullanımının da kronik olgularda fayda sağladığı yapılan çalışmalarda belirtmiştir.

Klasik 2'li kombinasyona ek olarak 6 ay oksitetrasiklin kullanımının kronik brusellozda alternatif tedaviler arasında yeri mevcuttur.

4.5.10 RELAPS OLGULARINDA TEDAVİ

Relaps eden olgularda kesin bir tedavi protokolu olmamakla birlikte önceki 2'li kombinasyon, farklı bir 2'li kombinasyon, 3'lü kombinasyon veya tedavinin daha uzun tutulması gibi alternatifler düşünülebilir(66). Relaps olgularında hastanın önceki tedaviye uyum sağlayıp sağlamadığını bilmek bir sonraki tedavi protokolü için iyi bir yol göstericisidir(33).

5. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Nisan 2008 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları servisinde yatan veya polikliniğinde ayakta tanı ve tedavi alan ve hastanemizin diğer servislerinde yatan veya poliklinik hizmeti veren birimlerinden konsülte edilerek bruselloz tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya 98'i bayan, 78'i erkek olmak üzere 176 erişkin hasta ve 23'ü kız, 22'si erkek olmak üzere 45 pediatrik hasta; toplamda 221 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastaların mevcut klinik tablosu göz önünde tutularak tanı amaçlı yapılan Rose Bengal, Serum Tüp Aglütinasyon (STA) ve Brucella İmmünocapt testlerinden bir veya bir kaçının pozitif olması ile olgu seropozitif bruselloz olarak kabul edilmiştir. Fakat bu testlerin negatif ama kültürü pozitif veya kültürü de negatif olup ta kliniği bruselloz ile uyumlu ve başka bir tanıya bağlanamayan olgular ise seronegatif bruselloz olarak değerlendirilmiştir. Serolojik tanı için kullanılan Rose Bengal ve STA testlerinde B.abortusun S99 suşlarından hazırlanan antijenler kullanılmıştır. Bruselloz tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet, mekan, meslek, semptomları, klinik tipi, sistem tutulumu, WBC, ALT, AST, Total Bilirubin, PLT, LAP, USG, CRP, Sedim, Rose Bengal, STA, Brucella capt, Kültür ve Antibiyotik kullanım öyküsü gibi toplamda 21 parametre değerlendirilmiştir.(Bkz. tablo-5). Bu parametreler Excel dosyasına kaydedildikten sonra SPSS 10.0 (Statistical Package for social sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı ile x2 ve Fisher'in kesin Chi-Square test yöntemleri ile gerekli istatistiksel çalışmalar yapılarak sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Tüm bu sonuç ve parametreler göz önünde bulundurularak bruselloz bir çok başlık altında ele alınmıştır.

Semptomların süresi 8 haftadan kısa olan hastalar akut, 8 ile 52 hafta arasında olanlar subakut, bir yılı aşkın şikâyetleri olan olgular ise kronik bruselloz olarak değerlendirildi. Semptomları olmayan ama Rose Bengal, STA ve B. Capt gibi test pozitifliği olan (Yanlış pozitiflikler ekarte edilerek) veya sadece kültür pozitifliği olan olgular asemptomatik bruselloz, önceden bruselloz tanısı alıp ta uygun tedavi ile iyileşen fakat belli bir süre sonra semptomları ve test pozitifliği ortaya çıkan olgular ise relaps olarak değerlendirildi.

Bruselloz şüpheli hastalarda tanıya yönelik olarak yapılan Kültür antibiyogram, Rose Bengal, STA ve B. Capt testleri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniği laboratuvarında yapılmıştır.

Ayrıca her hastadan rutin olarak tam kan, biyokimya, sedim ve CRP istenilmiş ve bu biyokimyasal değerlendirmelerde Tıp Fakültesi merkez laboratuvar sonuçları referans olarak kabul edilmiştir.

Bu sonuçlara göre:

Anemi; hemoglobin değerinin < 12 gr / dL olması

Lökopeni; lökosit sayısının < 5 000/uL olması

Lökositoz; lökosit sayısının > 10 000/uL olması

Trombositopeni; Trombosit sayısının < 142 000/ uL olması

Bisitopeni; lökopeni ile beraber anemi veya trombositopeninin olması

Pansitopeni ise anemi, lökopeni ve trombositopeninin birlikte olması olarak tanımlandı.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) erkekler için 0-10 mm, kadınlar için ise 0-20 mm aralığı normal ESH düzeyi olarak kabul edildi. 20-40 mm arası hafif düzeyde ESH artışı, 40-80 mm arası orta düzeyde ESH artışı, 80 mm ve üstü ise yüksek düzeyde ESH artışı olarak değerlendirildi.

C-Reaktif proteinin (CRP) 0-5 mg/L düzeyinde olması normal CRP düzeyi olarak değerlendirildi. 5-25 mg/L arasında olması hafif düzeyde artış, 25-75 mg/L arasında olması orta düzeyde artış, 75mg/L ve üstü ise yüksek düzeyde artış olarak değerlendirildi.

Ayrıca ALT için üst sınır 35 U/L, AST için 40 U/L ve Total bilirübin için ise 1,2 mg /dL olarak kabul edildi.

Hastaların fizik muayeneleri yapılarak brusellozun sistemik tutulumları ve komplikasyonları açısından değerlendirildi. Osteoartiküler tutulum açısından hastalardan periferik eklem, sakroiliak eklem ve torako lomber grafiler istenildi. Bazı hastalarda CT ve MRG gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda hastalar Fizik tedavi ve Rehabilitasyon kliniğine konsülte edildi. Bu sonuçlara göre olgularda sakroileit, spondilit ve diğer osteoartiküler tutulumlar olup olmadığı tespit edildi.

Hastalardan tam kan sayımı ve periferik yayma yapılarak hematolojik tutulum açısından değerlendirmeye alındı. Ayrıca gastrointestinal sistem tutulumlarını ve hepatosplenomegali varlığını tespit etmek için batın USG; kardiyak şikayetleri ve fizik muayene bulguları olan hastalara endokardit ve diğer tutulumlar açısından EKO; baş ağrısı, bulantı, kusma ve ense sertliği gibi menenjit bulguları olan hastalara da nörobruselloz açısından lumbal ponksiyon (LP) yapıldı.

Hastalara kesin tanı için tedaviye başlanmadan önce her iki koldan 10'ar cc kan kültürü alınarak kliniğimiz laboratuvarında bulunan Bactec 9240 otomatize kültür cihazında inkübe edildi.

Üreme tespit edilen kültür şişelerindeki kan ve BOS gibi materyaller daha sonra katı besi yerine ekilerek yine laboratuvarımızdaki Etüv cihazında 37 C'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra plaklardaki üreyen kolonilerden oksidaz ve katalaz bakıldıktan sonra gram boyama ve mikroskopik inceleme yapıldı.

Kolonilerden alınan mikroorganizmalarla ID brotlarda 0,5 Mc Farlan'lık solüsyonlar hazırlandı. Hazırlanan bu solüsyonlar uygun panellere boşaltıldıktan sonra mikroorganizmayı adlandırmak üzere paneller uygun bir şekilde laboratuvarımızdaki Phoenix 100 cihazına yerleştirildi. Böylece cihazın verdiği adlandırmaya göre etken mikroorganizma tespit edildi.

Tablo-5: Olguların değerlendirmeye alınan parametre çizelgesi

[illegible]

6. BULGULAR

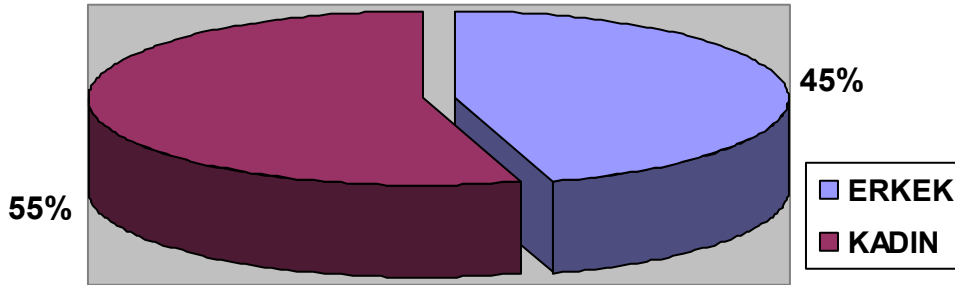
Çalışmaya alınan 221 olgunun 176'sı erişkin, 45'i pediatrik hasta grubu idi. Erişkin hasta grubunun %55'ini bayan, %45'ini ise erkek olgular oluştururken; pediatrik hastaların %51'i kız, %49'u ise erkek hastalar oluşturdu. Toplamda ise 221 olgunun %54'ünü bayan(n=121), %46'sini ise erkek hastalar(n=100) oluşturdu. (Bkz. şekil-12, 13 ve 14).

Erişkin hastaların yaş ortalaması 34 ± 16 olup yaş aralığı 16 ile 80 arasında değişmekte idi. Pediatrik olguların yaş ortalaması ise 11 ± 3 olup yaş aralığı 3 ile 15 arasında değişmekte idi.

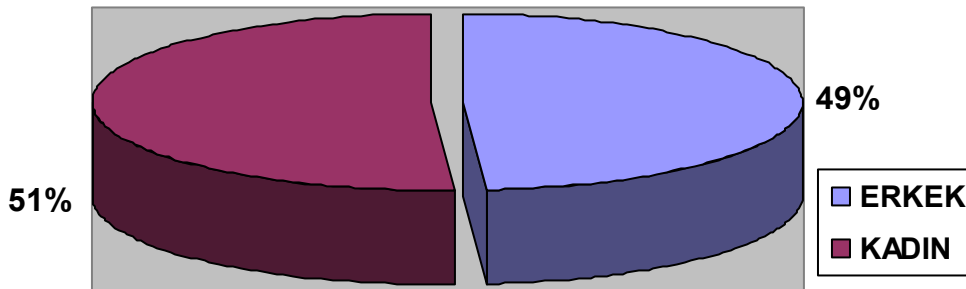
En fazla olgunun %33 oranı ile (n=74) 15-25 yaş aralığında ve %18 oranı ile (n=40) 5-15 yaş aralığında olduğu görüldü. (Bkz. şekil-15 -16).

Olgu sayısının en az görüldüğü yaş grubu ise %3 oranı ile 0-5 yaş grubu idi.(n=6). (Bkz. şekil-15 ve 16).

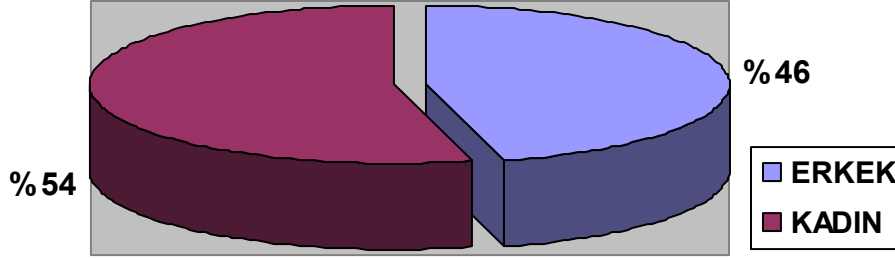
Şekil-12: Erişkin olguların cinsiyete göre dağılımı



Şekil-13: Pediatrik olguların cinsiyete göre dağılımı

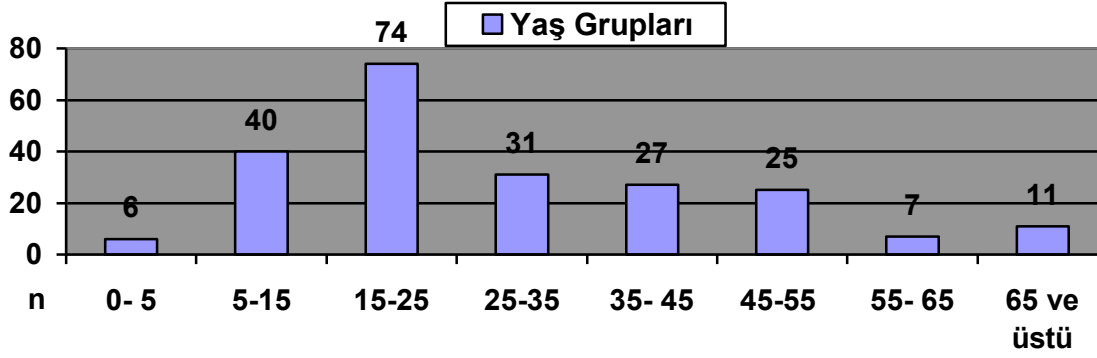


Şekil-14: Tüm olguların cinsiyete göre dağılımı

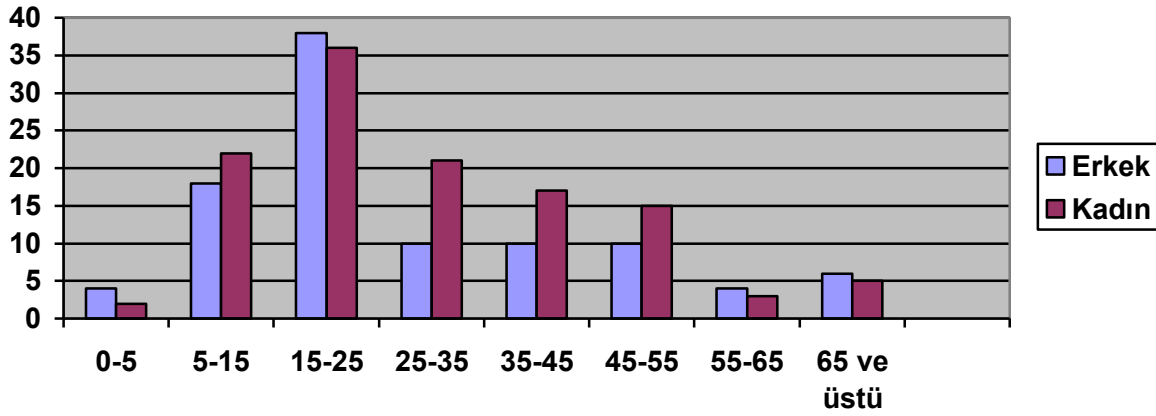


Çalışmamızda erişkin ve pediatrik hasta gruplarında bayan olgu sayısı daha fazla görülse de istatistiksel anlamda brucelloz olgularında cinsiyetler arasında bir fark görülmemiştir. ($P>0.05$).

Şekil-15: Bruselloz olgularının yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil-16: Olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı



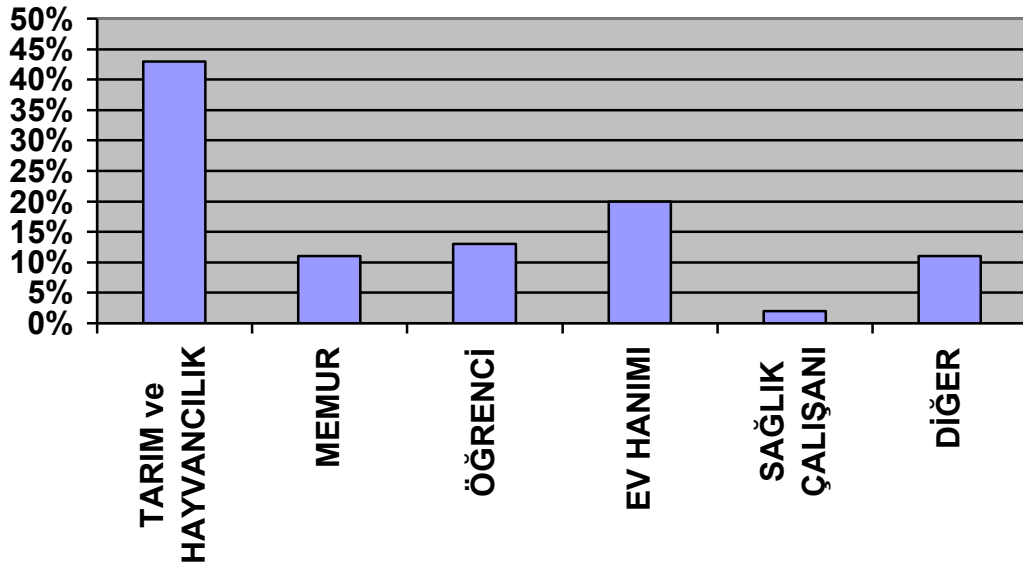
Çalışmamızda brucellozun en sık görüldüğü yaş grubu 15-25 yaş (n=74), en az görüldüğü yaş grubu ise 0-5 yaş grubu olup (n=6) istatistiksel olarak iki yaş grubu arasında görülen bu fark anlamlı bulunmuştur.(P<0.05).

Olguların yaklaşık olarak yarısı (n=96, %43) tarım ve hayvancılık ile uğraşırken; brucelloz için bir risk oluşturmeyen ev hanımı, memur ve öğrenci gibi meslek grupları ise olguların %44'ünü (n=98) oluşturmaktaydı.(Bkz. şekil-17). Bir çok enfeksiyon hastalıklarında önemli bir risk grubunu oluşturan sağlık çalışanlarında ise brucelloz oranı %3 civarında idi. Bunların dışında kalan diğer meslek grupları ise olguların %10'unu oluşturdu.

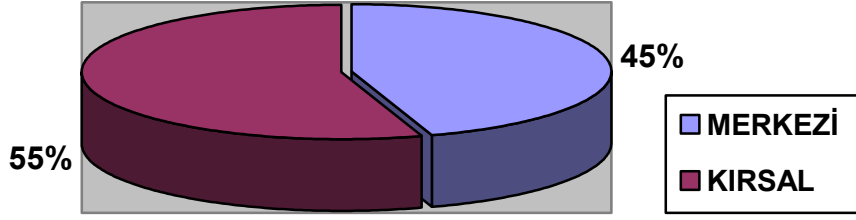
Ayrıca olgularımızın %55'i (n=121) kırsal alanda yaşıyor iken, %45'i (n=100) ise merkezi yerleşim alanlarında yaşıyordu.(Bkz. şekil-18).

Sonuç olarak çalışmamızda brucelloz olguları tarım ve hayvancılık ile uğraşanlarda daha fazla görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak diğer meslek gruplarına göre anlamlı bulunmuştur.(P<0.05). Fakat olgularımızın çoğu kırsal kesimde yaşıyor olmasına rağmen bu oran merkezi yerleşim alanları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(P>0.05).

Şekil-17: Olgu sayısının meslek gruplarına göre dağılımı



Şekil-18: Olguların yerleşim alanına göre dağılımı



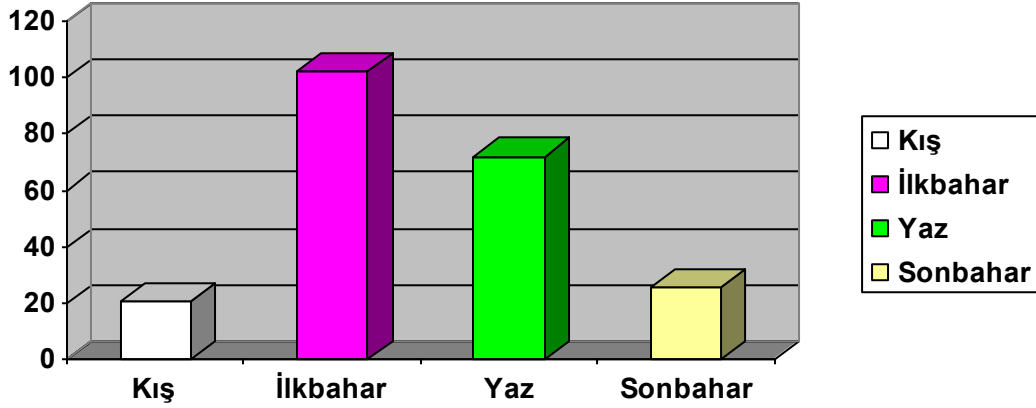
Hastalarımızın %69'unda (n=152) bruselloz için enfeksiyon kaynağı tespit edilmiştir. Buna göre olguların %39'unda (n=86) taze süt ve süt ürünlerinin tüketimi, %18'inde(n=41) hayvan temas öyküsü, %7'sinde (n=15) hem süt ve süt ürünleri tüketimi hem de hayvan temas öyküsü, %5'inde ise (n=10) aile içi bruselloz öyküsü vardı. %31'inde ise (n=69) kaynak tespit edilememiştir.(Bkz. tablo-6).

Tablo-6: Olguların olası enfeksiyon kaynağı

Olguların olası bruselloz kaynağı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Taze süt ve süt ürünleri tüketimi	86	39
Şüpheli hayvan teması	41	18
Hem taze süt ve süt ürünleri tüketimi Hem de şüpheli hayvan teması	15	7
Aile içi bruselloz öyküsü	10	5
Kaynak saptanamadı	69	31
TOPLAM	221	100

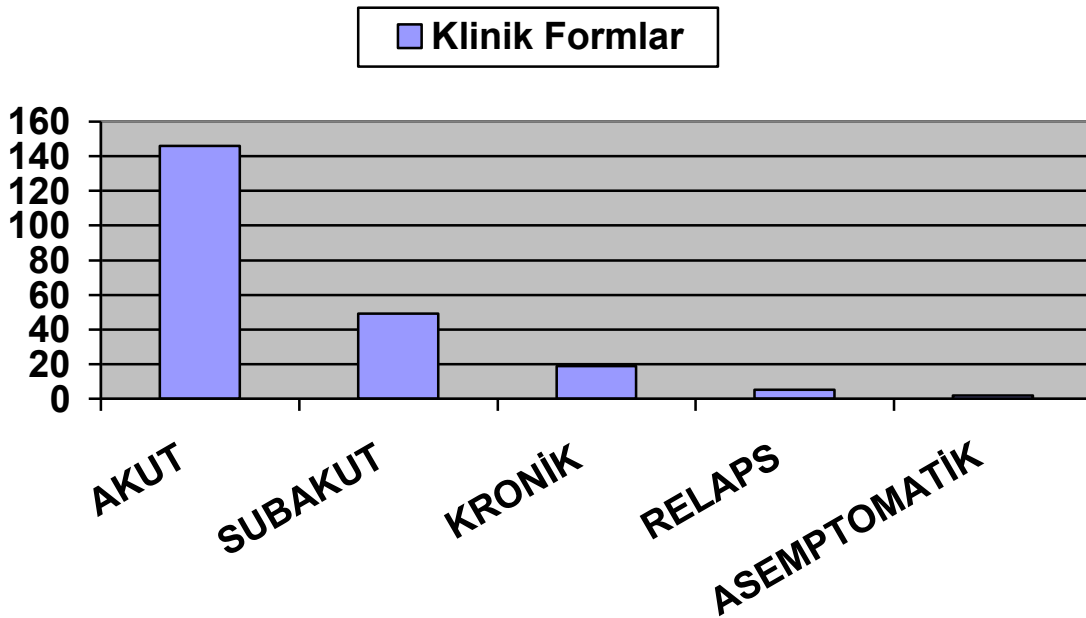
Olgularımızın %46'sı (n=102) ilk bahar aylarında görülürken, %32'si yaz aylarında (n=72), %22'si (n=47) sonbahar ve kış aylarında görülmüştür.(Bkz. şekil-19).

Şekil-19: Olguların mevsimlere göre dağılımı



Bruselloz akut, subakut, kronik, relaps ve asemptomatik olarak 5 klinik evre altında incelenmiş olup olgularımızın %66'sını (n=146) akut, %22'sini (n=49) subakut, %8'ini (n=19) kronik, %3'ünü (n=5) relaps, %1'ini (n=2) asemptomatik hasta grubu oluşturmaktaydı.(Bkz. şekil-20). Olguların klinik formlara dağılım oranı açısından Erişkin ile Pediatrik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.($P>0,05$).

Şekil-20: Olguların klinik evrelere göre dağılımı



Olgularımızda en sık görülen yakınma % 91 oranı ile (n=201) ateş olurken, % 90 oranı ile (n=199) kas – eklem ağrıları ve % 89 oranı ile (n=196) gece terlemesi ateşten sonra en sık görülen yakınmalardı.(Bkz. tablo-7). Bunun yanında öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ishal/kabızlık, kilo kaybı, döküntü, sarılık, bulantı/kusma ve karın ağrısı bruselloz olgularımızda daha az görülen yakınmalardı.(Bkz. tablo-7).

Tablo-7: Olgularda en sık görülen yakınmalar

Olgularda En Sık Görülen Yakınmalar		
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	201	91
Kas/Eklem ağrısı	190	85
Halsizlik	181	81
Gece terlemesi	179	80
Üşüme/titreme	170	76
İştahsızlık	131	59
Yürümekte zorlanma	60	27
Baş ağrısı	41	18
Sırt/bel ağrısı	39	17
Bulantı/kusma	18	8
Kilo kaybı	15	6
Döküntü	9	4
Karın Ağrısı	8	3
İshal/kabızlık	4	2
Sarılık	3	1
Öksürük	3	1
Nefes darlığı	2	1
Göğüs ağrısı	2	1

Olgularımızın fizik muayenesinde en sık rastladığımız bulgu %62 oranı ile (n=137) ateş idi. Olgularımızın 151 tanesine batin-pelvik USG çekildi. Bunların %28'inde(n=42) HSMG, %14'ünde(n=20) SMG ve %11'inde(n=17) HMG tespit edilirken, olguların %47'sinde(n=72) ise USG'de karaciğer ve dalak ile ilgili patolojik bir bulgu tespit edilmemiştir.

Olguların %9'unda(n=20) LAP, %5'inde(n=11) periferik artrit ve %3'ünde(n=6) döküntü saptanırken; ral/ronküs, öksürük, üfürüm, orşit ve ense sertliği en az saptanan fizik muayene bulgularıydı.(Bkz. tablo-8).

Tablo-8: Olguların fizik muayene bulguları

Olguların fizik muayene bulguları		
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	137	62
Hepatosplenomegali	42	28
Splenomegali	20	14
Hepatomegali	17	11
Lenfadenopati	20	9
Periferik artrit	11	5
Döküntü	6	3
Ense sertliği	5	2
Üfürüm	5	2
Epididimorşit	3	1
Öksürük	2	1
Ral/ronküs	3	1

Hem erişkin hem de pediatrik olgularda brucellozun tüm evrelerinde en sık görülen yakınma ateş (%91) idi.

USG incelemesi yapılan 151 olgudan 99'u akut, 37'si subakut, 15'i kronik brusellozdu. Akut olguların %55'inde (n=55) HSMG, HMG veya SMG saptanmış iken; subakut olguların %45'inde(n=17) ve kronik olguların ise %46'ında(n=7) HSMG, HMG veya SMG gibi bulgular tespit edilmişti. HMG, SMG ve HSMG gibi ultrasonografik bulgular akut brusellozda daha yüksek oranda bulunmakla beraber istatistiksel olarak klinik evreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(P>0.05).

Olgularımızda komplikasyon gelişme oranı %42(n=93) idi. En sık gelişen komplikasyon %35 oranı ile (n=78) osteoartiküler sistem ile ilişkili idi. Sakroileit osteoartiküler komplikasyonların %62'sini (n=49) oluşturmakla ilk sırada yer alırken, %23 oran ile (n=18) spondilit ve %15 oran ile (n=11) artrit görülen diğer tutulumlardı.(Bkz. şekil-21).

Sakroileit tespit edilen olguların yaş ortalaması 29 iken; spondilit tespit edilen olguların yaş ortalaması ise 43 tü. Sakroileit tespit edilen olguların %88'i(n=43) erişkin, %12'si(n=6) pediatrik hastalardı. Spondilit tespit edilen olguların ise tamamı erişkin hasta grubuydu. Artrit tespit edilen olguların %81'i(n=9) pediatrik yaş grubu iken; artrit vakalarının sadece %19'unu(n=2) erişkin hastalar oluşturmaktaydı.(Bkz. şekil-22).

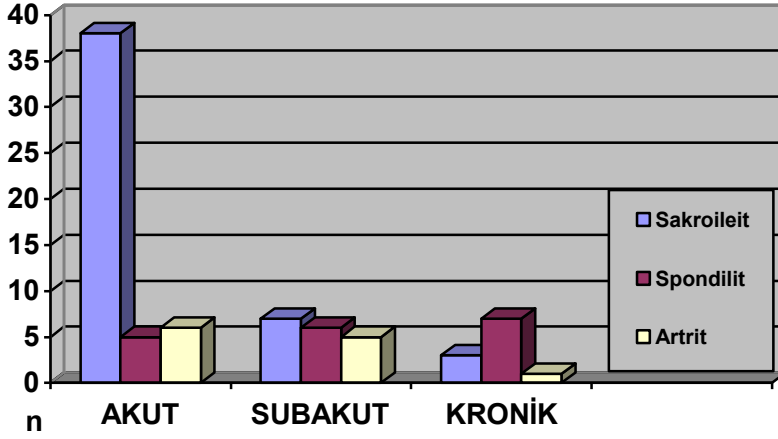
Erişkin ile pediatrik yaş grupları arasında osteoartiküler tutulum açısından görülen bu farklılık istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur.(P<0.05).

Osteoartiküler tutulumlar brusellozun klinik evreleri göz önüne alınarak incelendiğinde tutulumların %62'sinin(n=49) akut evrede, %24'ünün(n=19) subakut ve %14'ünün de (n=10) kronik evrede olduğu görüldü.(Bkz. şekil-21).

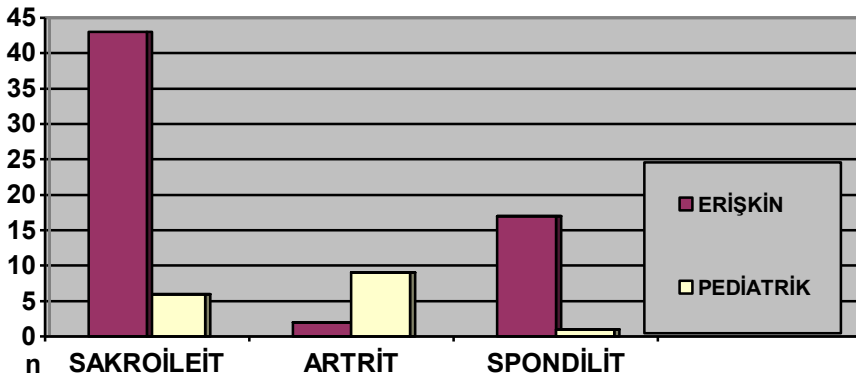
Sakroileit ve artrit brusellozun daha çok akut ve subakut evresinde görülürken; spondilit ise daha çok kronik evrede görülmekte idi.(Bkz. şekil-21).

Osteoartiküler tutulumların akut vakalarda daha fazla görülmesi istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu.(P<0.05).

Şekil-21: Olguların klinik evrelere göre osteoartiküler tutulumu



Şekil-22: Osteoartiküler tutulumların erişkin ve pediatrik yaş grubuna göre dağılımı



Olgularımızda osteoartiküler komplikasyonların dışında kardiyovasküler, genitoüriner, gastrointestinal, respiratuvar ve santral sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlarda görüldü.

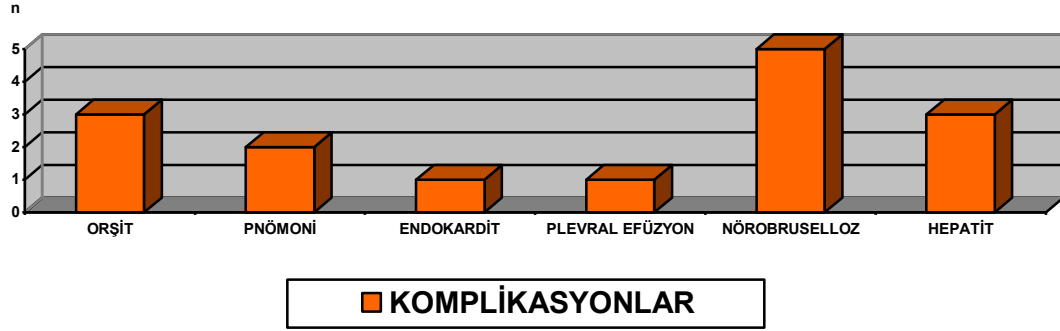
(Bkz. Şekil-23).

Olgularımızda %1 orşit (n=3), %1 hepatit (n=3), %2 nörobruselloz (n=5), %1 pnömoni (n=2), %0,5 endokardit (n=1) ve %0,5 oranında plevral effüzyon (n=1) saptandı.

Genel olarak olgularımızda osteoartiküler tutulum dışındaki sistem komplikasyonları daha düşük düzeyde saptandı.(%7).

Sonuç olarak olgularda kas-iskelet sistemi komplikasyonları diğer bütün sistemlere göre daha fazla görülmekte ve istatistiksel olarak ortaya çıkan bu sonuç anlamlı bulundu.($P<0.05$).

Şekil-23: Olgularda osteoartiküler sistem dışında görülen komplikasyon sayıları



Olgularımızın tam kan ve biyokimyasal değerleri incelendiğinde ortalama WBC değeri 6 ± 3 , ALT 58 ± 11 , AST 64 ± 10 , CRP 31 ± 29 , sedim 25 ± 21 olarak saptandı.

Olguların %33'ünde lökopeni, %30'unda trombositopeni, %20'sinde ise anemi, %3'ünde ise lökositoz saptandı.

Sonuç olarak olguların tam kan incelenmesinde en sık görülen anormal bulgu lökopeni idi. Olgularımızda %12 oranında pansitopeni (lökopeni + anemi + trombositopeni) görülürken, bisitopeni (lökopeni, anemi ve trombositopeniden ikisinin bir arada olması) oranı ise %17 idi.

Olguların lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni ve bisitopeni değerleri bakımından bazı farklılıklar görülsede hem erişkin ve pediatrik gruplarda hem de brusellozun klinik evrelerinde tam kan incelemesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($P>0.05$). (Bkz. tablo-9).

Total bilirübin yüksekliği olgularımızın %3'ünde saptandı. Artış saptanan olguların total bilirübin düzeyleri 1,5 - 2 kat ile sınırlıydı.

Olgularımızın %49-61'inde ALT normal düzeyde (0-35 U/L) saptanırken, %16-21'inde 35-60 U/L arası, %7-10'unda 60-90 U/L arası, %6-7'sinde 90-120 U/L arası ve %4-15'inde ise 120 U/L ve üstüydü. (Bkz. tablo-9).

AST ise olgularımızın %50-70'inde normal sınırdaki (0-40 U/L), %17-28'inde 40-80 U/L, %3-8'inde 80-120 U/L, %0-9'unda 120-160 U/L, %0-10'unda ise 160 U/L ve üstü saptandı. (Bkz. tablo-9). Sonuç olarak olgularımızdaki total bilirübin ile ALT ve AST artışları genellikle 2-3 kat düzeyinde seyretmekteydi. (Bkz. tablo-9). Olgularımızın total bilirübin, ALT ve AST düzeylerinin artış oranları ve ortalama değerleri bakımından erişkin ve pediatrik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($P>0.05$), klinik evreler arasında ise ALT ve AST ortalamaları açısından anlamlı fark saptandı.

Buna göre subakut ve kronik evredeki olguların ortalama ALT ve AST değerleri arasında fark saptanmaz iken, akut olguların ortalama ALT ve AST değerleri subakut ve kronik olgulara göre daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak ta bu oran anlamlı bulundu.($P<0.05$).

(Bkz. şekil-24, 25). Olgularımızın CRP incelemesinde %18-41 oranında normal değer saptanır iken, %27-43'nde hafif düzeyde artış, %11-28'inde orta düzeyde artış, %7-13'nde ise yüksek düzeyde artış saptandı.(Bkz. Tablo-9).

Sedim incelemesinde ise olguların % 21-47'sinde normal sınırlarda iken, %37-52'sinde hafif düzeyde artış, %13-15 'inde ise orta düzeyde artış, %3-12'sinde ise yüksek düzeyde artış vardı.

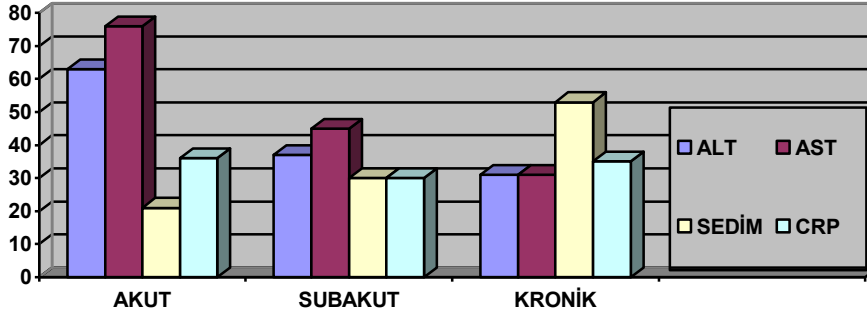
Sonuç olarak olgularımızda sedim ve CRP artışı daha çok hafif düzeyde idi.(Bkz. tablo-9).

Olgularımızın ortalama CRP değeri bakımından hem erişkin ve pediatrik gruplar arasında hem de klinik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($P>0.05$). Olgularımızın ortalama sedim değerleri bakımından ise erişkin ve pediatrik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, klinik evreler arasında fark vardı. Akut ve subakut olgularda ortalama sedim değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmazken ($P>0.05$), kronik olgulardaki ortalama sedim değerleri ise akut ve subakut olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.($P<0.05$). (Bkz. şekil-24, 25).

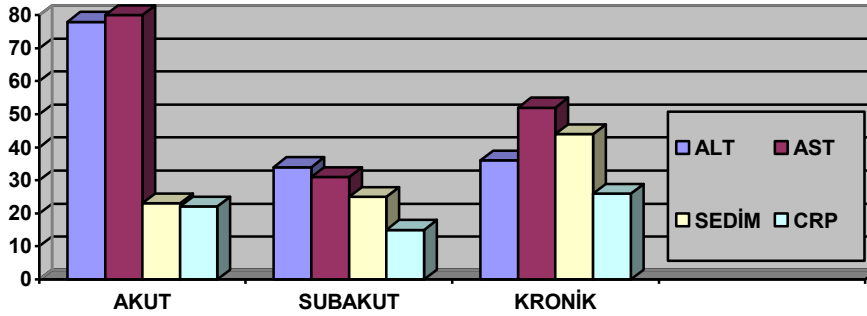
Tablo-9: Olguların tam kan ve biyokimyasal değerlerinin brusellozun klinik evrelerine göre değerlendirilmesi

OLGULARIN TAM KAN ve BİYOKİMYASAL DEĞERLERİ		Sayı (n)			Yüzde (%)		
		Akut Subakut Kronik			Akut subakut kronik		
Lökosit	Normal	88	35	14	%60	%71	%73
	Yüksek	5	2	0	%3	%4	%0
	Düşük	53	12	5	%37	%25	%27
Hematokrit	Normal	115	41	15	%78	%83	%79
	Düşük	31	8	4	%22	%17	%21
Trombosit	Normal	98	38	13	%67	%77	%68
	Düşük	48	11	6	%33	%23	%32
Total bilirubin	Normal	142	47	19	%97	%88	%100
	Yüksek	4	2	0	%3	%12	%0
ALT	Normal	71	30	11	%49	%61	%57
	35-60 U/L	34	11	3	%21	%21	%16
	60-90 U/L	13	3	2	%9	%7	%10
	90-120 U/L	9	3	1	%6	%7	%7
	120 ve Üstü	19	2	2	%15	%4	%10
AST	Normal	72	35	14	%50	%68	%70
	40-80 U/L	42	8	4	%28	%17	%22
	80-120 U/L	11	1	1	%7	%3	%8
	120-160 U/L	7	4	0	%5	%9	%0
	160 ve Üstü	14	1	0	%10	%3	%0
CRP	Normal	25	17	7	%18	%36	%41
	Hafif düzeyde yüksek	59	12	7	%43	%27	%41
	Orta düzeyde yüksek	36	13	2	%26	%28	%11
	Çok yüksek	18	4	1	%13	%9	%7
Sedim	Normal	55	15	4	%47	%37	%21
	Hafif düzeyde yüksek	44	16	10	%37	%39	%52
	Orta düzeyde yüksek	15	6	3	%13	%14	%15
	Çok yüksek	3	4	2	%3	%10	%12
Pansitopeni		19	5	2	%13	%10	%10
Bisitopeni		26	7	3	%17	%14	%15

Şekil-24: Erişkin olgularda klinik evrelere göre ortalama ALT, AST, Sedim ve CRP değerlerinin karşılaştırılması



Şekil-25: Pediatrik olgularda klinik evrelere göre ortalama ALT, AST, Sedim ve CRP değerlerinin karşılaştırılması



Olgularımızın ayrıca tanı amaçlı klinik laboratuvarında yaptığımız rose bengal, STA ve brucella capt testlerinin erişkin ve pediatrik grup ile klinik evreler arasında ki pozitiflik ve negatiflik oranları da değerlendirildi.

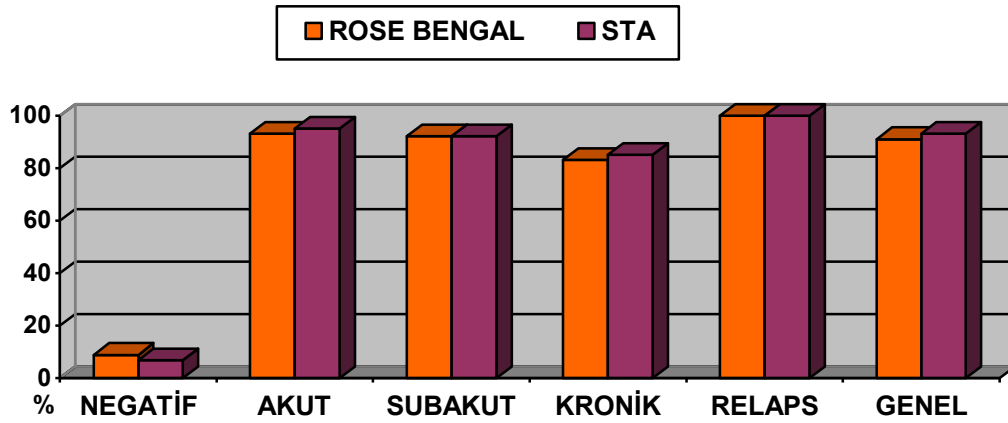
Rose bengal testi erişkin hastaların %92'sinde (n=162), pediatrik hastaların ise %89'unda (n=40) pozitif bulunmuş ama istatistiksel olarak iki grup arasında test pozitifliği bakımından anlamlı fark görülmemiştir.($P>0.05$). Rose bengal testi olguların klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde; akut olguların %93'ünde, subakut olguların %92'sinde, kronik olguların ise %83'ünde pozitif görülmüştür. Klinik evreler arasında oransal olarak bazı farklılıklar görülmüş olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı görülmemiştir.($P>0.05$). (Bkz. Şekil-26).

Olgularımızın STA değerlendirilmesinde ise erişkin hastaların %94'ünde (n=165), pediatrik hastalarında %92'sinde (n=41) test pozitif bulunmuş ama istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.($P>0.05$). (Bkz. Şekil-26).

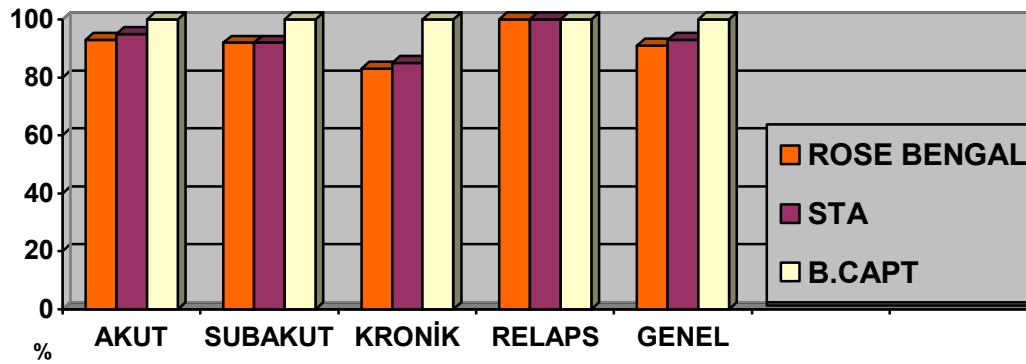
STA testi olguların klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde akut olguların %95'inde, subakut olguların %92'sinde, kronik olguların %85'inde, asemptomatik olguların %50'sinde, relaps olgularının ise tamamında STA testi pozitif bulunmuştur.(Bkz. Şekil-26).

Akut, subakut ve relaps olgularındaki STA test pozitifliği kronik olgulara göre daha yüksek oranda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak klinik evreler arasında STA pozitifliği bakımından anlamlı fark görülmemiştir.($P>0.05$).

Şekil-26: Olguların Rose Bengal ve Serum Tüp Aglütinasyon (STA) test negatifliğinin ve klinik evrelere göre pozitifliğinin yüzde(%) olarak karşılaştırılması



Şekil-27: Olguların Rose Bengal, STA ve Brucella Capt test pozitifliğinin klinik evrelere göre değerlendirilmesi



Brucella capt testi ise rose bengal veya STA testlerinden herhangi birinin pozitif olduğu tüm olgularda pozitif idi. Rose bengal testinin negatif olduğu 19 olguda, STA testinin negatif olduğu 15 olguda ve her iki testinde negatif olduğu 14 olguda da pozitif bulundu. Sonuç olarak bruselloz tanısı ile takip ve tedavi edilen olguların tümünde brucella capt testi pozitif sonuç verdi.

Olgularımızın %96' sında(n=213) brucella capt testinin titrasyon sonucu STA titrasyon sonucuna göre daha yüksek idi. Geri kalan %4 (n=8) olgunun brucella capt ile STA testinin titrasyonları eşit idi. Hiç bir olgunun STA testinin titrasyonu brucella capt testinin titrasyonundan daha yüksek değildi.

Genel olarak olgularımızda brucella capt testinin pozitiflik oranı(%100), rose bengal(%91) ve STA(%93) testlerine göre daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.($P>0.05$). (Bkz. şekil-27).

Brucella capt testi olgularımızın klinik evrelerine göre rose bengal ve STA testleri ile karşılaştırıldığında akut ve subakut olgularda rose bengal ve STA test sonuçları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, kronik olgularda ise ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($P<0.05$). (Bkz. şekil-27).

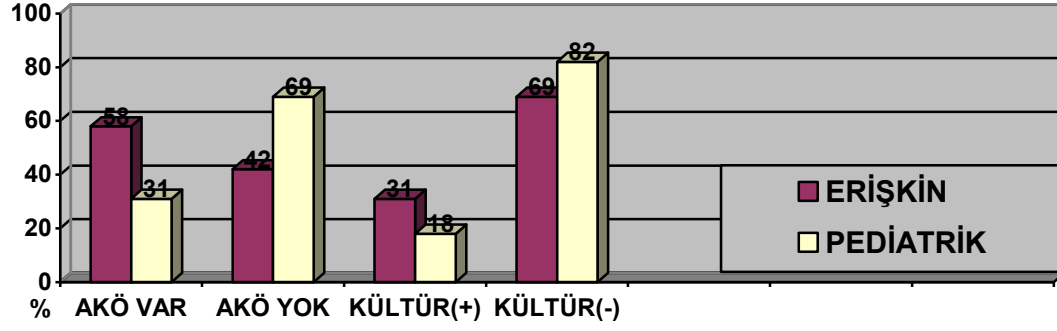
Olgularımızda AKÖ (Antibiyotik Kullanım Öyküsü) ve kan kültür pozitifliği gibi iki önemli parametreyi de değerlendirdik.

Erişkin olgularımızın %58'inde (n=102), pediatrik olgularımızın %31'inde(n=14), genel olarak hastalarımızın %52'sinde (n=116) AKÖ vardı. Erişkin olgularımızın %31'inde(n=53) kan/BOS gibi materyallerden kültür pozitifliği elde edilirken, bu oran pediatrik hastalarda %18(n=8) idi.(Bkz. Şekil-28). Genel olarak olgularımızın %28'inde (n=61) kültür pozitifliği elde edildi.

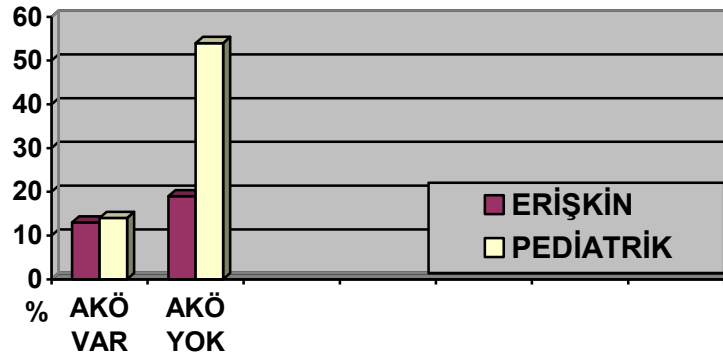
Çalışmamızda erişkin olgularda AKÖ(+) oranı(%58) pediatrik olgulara göre(%31) daha fazla olmasına rağmen kültür (+)'lik oranı erişkin olgularda daha fazlaydı.

Çalışmamızda AKÖ (+) olan erişkin hastalarımızın %13'ünde, pediatrik hastalarımızın ise %14'ünde kültür pozitifliği saptandı.(Bkz. şekil-29). AKÖ (-) olan erişkin hastalarımızın %54'ünde kültür pozitifliği elde edilmiş iken, pediatrik hastalarda ise bu oran %19 du.(Bkz. şekil-29). İstatistiksel anlamda AKÖ (+) olan erişkin ve pediatrik gruplarda kültür pozitifliği bakımından anlamlı fark bulunmazken($P>0.05$), AKÖ (-) olgularda ise iki grup arasında görülen bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($P<0.05$).

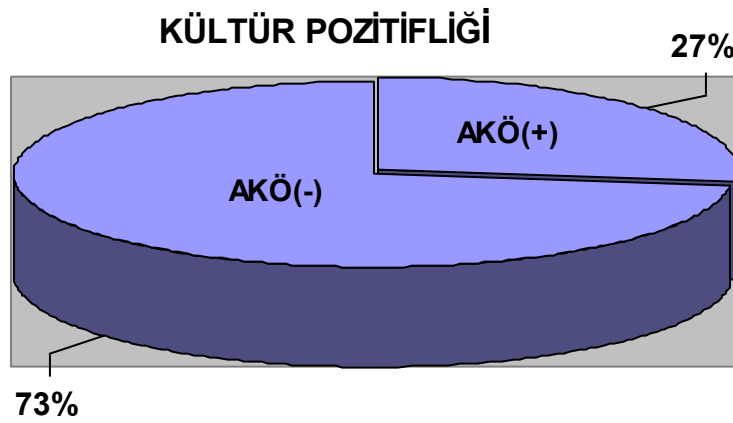
Şekil-28: Olgularımızdaki AKÖ oranları ile kültür pozitiflik ve negatifliklerin oranı



Şekil-29: AKÖ olan ve olmayan erişkin ve pediatrik hastalardaki kültür pozitiflik oranları



Şekil-30: Kültür pozitifliğinin antibiyotik kullanım öyküsüne göre dağılımı



7. TARTIŞMA

Bruselloz ; Brucella cinsi bakterilerle oluşan , ondulan ateş , Akdeniz ateşi , Malta humması ve Bang's hastalığı olarak ta adlandırılan; genel olarak koyun , keçi , sığır , manda ve domuz gibi otçul hayvanların et, süt, süt ürünleri , idrar gibi vücut sıvıları ve infekte hayvanın düşük materyali ile insanlara bulaşan ; yüksek ateş, terleme ve titremenin eşlik ettiği yaygın kas ve eklem ağrıları ile karakterize bir çok sistemi tutan bir hastalıktır.(1-46).

Norveç, İsveç, İsviçre, Danimarka, Kanada Avusturalya ve İngiltere gibi gelişmiş bazı ülkelerde hastalık büyük ölçüde eredike edilmiş olmasına rağmen Portekiz, İtalya, ıspanya, Akdeniz ülkeleri, Batı Asya, Afrika ve Latin Amerikada halen ciddi bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini korumaktadır(14-28).(Bkz. tablo-2). Ülkemiz bruselloz açısından endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Özellikle Güneydoğu başta olmak üzere Doğu ve İç Anadolu bölgesinde yaygın iken Akdeniz ve Karadeniz bölgesinde daha az görülmektedir(1-14).

Bruselloz bir çok yoldan insanlara bulaşırsa da en önemli bulaş yolu süt ve süt ürünlerinin iyi pişirilmeden tüketilmesidir(1-3). İnsandan insana bulaş çok nadir olup literatürlerde cinsel yollarla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiş ve orşitli hastaların sperminde de bakteri üretilmiştir.

(2-85). Taşova ve ark. Adana'da 238 bruselloz olgusunda bulaş yolları ile ilgili yaptığı bir çalışmada taze süt ve süt ürünlerinin tüketimini %53, hayvan temasını ise %31 oranında bulmuşlar. Olguların %16'sında ise kaynak tespit edilememiştir(29). Çalışmamızda ise taze süt ve süt ürünlerinin tüketimi %46, hayvan teması ise %25 oranında bulunmuş olup benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda brusellozun hayvan bakıcıları, veteriner, mezbaha işçileri, kasap ve çobanlarda daha sık görülmesi risk faktörü olarak mesleği ön plana çıkarmıştır(1-11).

Çalışmamızda da olgularımızın %43'ü (n=96) tarım ve hayvancılık ile uğraşan kesim idi.

(Bkz. şekil-17).

Bir çok yayında brusellozda cinsiyetler arasında ayırım olmadığı belirtilmektedir.(55-56).

Çalışmamızda da cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(p>0.05).

Yapılan çalışmalarda genel olarak brusellozun genç ve orta yaşlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir(55-56). Çalışmamızda da olgularımızın daha çok 15-25 yaş aralığında (n=74, %34) olduğu görülmüş, buna karşılık çocuk (0-10 yaş, n=11, %5) ve yaşlılarda (65 yaş ve üstü, n=11, %5) daha az oranda rastlanılmıştır.(Bkz. şekil-15-16).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada vakaların %65'inin akut, %25'inin subakut ve %10'unun kronik

olduğu belirtilmektedir(17). Çalışmamızda olgularımızın %66'sı akut, %22'si subakut , %8'i kronik olup benzer sonuçlar elde edilmiştir.(Bkz.şekil-20).

Çağatay A. ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen bulguların ateş, kas-eklem ağrısı, gece terlemesi ve halsizlik olduğu görülmektedir(92). Bu çalışmada 36 hasta değerlendirilmiş ve olgu sayısının yetersiz oluşundan dolayı gerçeği ne kadar yansıttığı tartışılrsa da çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. (Bkz. tablo-7).

Bunun yanında öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ishal/kabızlık, kilo kaybı, döküntü, sarılık, bulantı/kusma ve karın ağrısı daha nadir görülen bulgulardır.(Bkz. tablo-7).

Yüce ve ark. yaptığı çalışmada bruselloz olgularının tam kan değerlerinde %29 oranında anemi, %16 lökositoz ve %9 lökopeni görüldüğü belirtilmektedir.(85).

Özer S. ve ark. yaptığı 33 olguluk bir çalışmada bruselloz olgularında %55 anemi, %21 lökopeni, %21 trombositopeni, %6 lökositoz olduğu belirtilmiştir(89). Bu çalışmada tam kan incelemesinde en sık görülen bulgu anemi olmuş fakat olgu sayısının yetersiz oluşu ortaya çıkan bu tabloyu tartışılır kılmıştır.Çalışmamızda ise olgularımızın %33'ünde lökopeni, %30'unda trombositopeni, %20'sinde anemi, %3'ünde lökositoz görülmüştür. Sonuç olarak bazı çalışmalarda bruselloz olgularının tam kan incelemesinde en sık görülen bulgu anemi iken çalışmamızda ise lökopeni idi. Hem bu çalışmalarda hem de çalışmamızda en az görülen bulgu lökositozdu.(Bkz. tablo-9).

Yapılan bir çok çalışmada brusellozda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) %26-57 oranında artış saptanmış ve bu artışın genellikle 2-4 kat düzeyinde olduğu, nadiren 10 katı geçtiği belirtilmiştir (1-38-42-62).

Çalışmamızda olgularımızın %30-51'inde ALT ve AST artışı saptanmıştır. Bu artış oranları genellikle 2-3 kat düzeyinde olup bu çalışmalarla korelasyon göstermiştir.

ALT ve AST değeri 10 katı bulan sadece 5 olgumuz vardı. (Bkz. tablo-9). Bunlardan ikisinde ayrıca kronik aktif hepatit-B, birinde Otoimmün hepatit ve bir tanesinde KML mevcuttu.

Yapılan çalışmalarda brusellozda sedimantasyon ve serum reaktif protein (CRP) değerlerinde %40-60 oranında artış saptanmış ve bu artışın genellikle hafif-orta düzeyde olduğu belirtilmiştir. (1-38-42-62). Çalışmamızda olgularımızın %53-82'sinde sedim ve CRP artışı saptanmış ve bu artışın daha çok hafif-orta düzeyde olduğu görüldü.(Bkz. tablo-9).

Bruselloz mortalitesi düşük (%1'in altında) ama morbiditesi yüksek (%40-60) olan bir hastalıktır.(3). Takip ettiğimiz 221 olguda morbidite oranı %42(n=93) bulunmuş, fakat mortalite görülmemiştir.

Yapılan çalışmalarda brusellozda en sık görülen komplikasyonlar %14-68 oranı ile kas-iskelet sistemine ait olduğu belirtilmiştir(1-16-61). Roushan ve ark. 469 olguluk çalışmalarında osteoartiküler sistem tutulumunun %31 oranıyla en sık saptanan komplikasyon olduğu vurgulanmaktadır(86). Çalışmamızda da en sık gelişen komplikasyon %35 oranı ile (n=78) osteoartiküler sistem ile ilişkili idi.

Bir çok çalışmada sakroileit %15-60 oranı ile en sık görülen osteoartiküler tutulum olmuştur. Spondilit %10-50, artrit %10-15 oranı ile diğer sık görülen tutulumlardır(1-16). Çalışmamızda da sakroileit osteoartiküler komplikasyonların %62'sini (n=49) oluşturmakla ilk sırada yer aldı. %23 oran ile (n=18) spondilit ve %15 oran ile (n=11) artrit görülen diğer tutulumlardı.

Gilgil E. ile Saltoğlu N. ve ark. yaptığı çalışmalarda sakroileitin sıklıkla tek taraflı olduğu, genç hastalarda ve brusellozun erken evrelerinde daha sık görüldüğü belirtilmiştir.(24-29). Çalışmamızda da sakroileitin sıklıkla tek taraflı olduğu ve yaş ortalamaları 29 olan, daha çok akut ile subakut evrelerdeki genç olgulardan oluştuğu görüldü.(Bkz. şekil-21,22).

Yapılan çalışmalarda spondilitin sakroileite göre daha ileri evrede ve ileri yaşta görüldüğü, genellikle kronik bruselloz olan 4. ve 5. dekat hastalarında ortaya çıktığı belirtilmiştir.(16-17-24). Çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmalar ile korelasyon göstermekteydi.

Yapılan çalışmalarda osteoartiküler komplikasyonların brusellozun erken evrelerinde daha sık görüldüğü belirtilmektedir(16-17-24).

Çalışmamızda da osteoartiküler tutulumların %62'sinin(n=49) akut evrede, %24'ünün(n=19) subakut ve %14'ünün de (n=10) kronik evrede olduğu görüldü.(Bkz. şekil-21).

Yapılan bir çok çalışmada Kas-iskelet tutulumları dışında ki diğer komplikasyonların daha nadir görüldüğü belirtilmiştir(1-3-16-59-60). Çalışmamızda olgularımızın üçünde orşit, ikisinde Akciğer tutulumu, birinde endokardit, birinde plevral effüzyon, beşinde nörobruselloz ve üçünde hepatit tespit edildi. Tüm bu komplikasyonlar olgularımızın sadece %7'sini oluşturuyordu.

Yapılan çalışmalarda brusellozda %24-34 hepatomegali, %26-30 oranında splenomegali, %15-25 hepatosplenomegali ve %5 oranında dalak veya karaciğer apsisi görüldüğü belirtilmektedir. (13-85-89).

Bizim çalışmamızda ise USG değerlendirmesi yapılan 151 olgumuzun %28'sinde(n=42) HSMG, %14'ünde(n=20) SMG ve %11'inde(n=17) HMG tespit edilmiştir.(Bkz. tablo-8).

Bruselloz tanısında en çok kullandığımız serolojik tanı yöntemleri rose bengal, STA ve brucella capt testleri idi.

Dahouk SA. ve ark. yaptığı çalışmada rose bengal ve STA testlerinin güvenilir olduğu ve %90'ın üzerinde bir duyarlılığa sahip olmakla beraber klinik evrelere göre bu oranın değişebileceği vurgulanmaktadır(87). Çalışmamızda rose bengal testi akut olguların %93'ünde, subakut olguların %92'sinde, kronik olguların ise %83'ünde pozitif bulunmuştur. STA testi olguların klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde ise akut olguların %95'inde, subakut olguların %92'sinde, kronik olguların ise %85'inde test pozitif bulunmuştur.(Bkz. Şekil-26). Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar Dahouk SA. ve ark. yaptığı çalışma ile korelasyon göstermiştir.

Akut ve subakut olgularımızdaki rose bengal ve STA test pozitifliği kronik olgulara göre daha yüksek oranda bulunmakla beraber istatistiksel olarak klinik evreler arsında rose bengal ve STA pozitifliği bakımından anlamlı fark görülmemiştir.($P>0.05$).

Yapılan çalışmalarda rose bengal %90'ın, STA %95'in, brucella capt ise %98'in üzerinde bir duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir(87-90). Çalışmamızda rose bengal olgularımızın %91'inde ($n=202$) ve STA %93'ünde($n=206$) pozitif iken brucella capt testi olgularımızın tümünde pozitif bulunmuştur.(Bkz. şekil-26).

Solera J. , Cassao MA. ve ark. yaptığı çalışmada brucella capt testinin(%99) rose bengal(%93) ve STA(%95) testlerine göre daha duyarlı olduğu vurgulanmaktadır(90). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olmakla beraber istatistiksel olarak test duyarlılıkları bakımından aralarında ki bu fark anlamlı görülmemiştir.($P>0.05$).(Bkz. şekil-27).

Aliskan H. ve ark. yaptığı çalışmada brucella capt testinin inkomplet ve blokan antikorları da tespit ettiği ve bu nedenle olguların %99'unda titre sonuçlarının STA'dan daha yüksek olduğu belirtilmiştir(79). Çalışmamızda olgularımızın %96' sında ($n=213$) brucella capt testinin titrasyon sonucu STA titrasyon sonucuna göre daha yüksekti(79). Geri kalan %4 ($n=8$) olgunun brucella capt ile STA testinin titrasyonları eşitti.

Ozgunes I. ve ark. yaptığı çalışmada brucella capt testinin akut ve subakut brusellozda rose bengal ve STA testleri ile aynı duyarlılıkta olduğu kronik brusellozda ise bu testlerden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir(91). Çalışmamızda da olgularımızın brucella capt pozitifliğinin klinik evrelerine göre rose bengal ve STA test pozitiflikleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunmuştur.(Bkz. şekil-27).

Nadir görülen bir durum olmakla beraber brusellozda rose bengal, STA ve brucella capt testlerinin tümü negatif sonuç verebilmektedir(1-3-25). Böyle bir durumda olgunun hastalığın erken döneminde olabileceği, B.canis enfeksiyonu, laboratuvar veya test tekniği hatası olabileceği

unutulmamalıdır. Çalışmamızda her üç serolojik testin negatif olup ta bruselloz nedeni ile takip edip tedavi başladığımız hasta olmamıştır. Çünkü olgularımızda rose bengal ve STA testlerinin negatif olduğu durumlarda brucella capt testi pozitif sonuç vererek tanı koymada önemli bir yol gösterici olmuştur.

Sonuç olarak rose bengal, STA ve brucella capt testleri bruselloz tanısında %90'dan fazla duyarlılığa sahip güvenilir bir tanı yöntemidir. Bu testlerin duyarlılıkları %90 ile %100 arasında değişmekle birlikte brusellozda kesin tanı klinik veya kültür pozitifliği ile desteklenmelidir. Çünkü geçirilmiş enfeksiyonu olan bazı olgularda uygun tedavi ile iyileşmiş olsalar dahi %5-72' sinde rose bengal, STA ve brucella capt testleri 1-2 yıla kadar pozitif kalabilmektedir(87).

Yapılan çalışmalarda brusellozda kültür pozitifliğinin %10-70 arasında değiştiği, bu oranın etken brucella cinsi, klinik tip, kültür alım teknikleri, uygun laboratuvar koşulları ve özellikle antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir(1-21). Çalışmamızda erişkin olgularımızın %31'inde(n=53) kan/BOS gibi materyallerden kültür pozitifliği elde edilirken, bu oran pediatrik hastalarda %18(n=8) idi.(Bkz. Şekil-28). Genel olarak olgularımızın %28'inde (n=61) kültür pozitifliği elde edildi.

Ülkemiz antibiyotik tüketim oranı bakımından Avrupa'nın ve hatta dünyanın önde gelen ülkeleri arasında yer almaktadır(1-11). Çalışmamızda erişkin olgularımızın %58'inde (n=102), pediatrik olgularımızın %31'inde(n=14), genel olarak hastalarımızın %52'sinde (n=116) AKÖ vardı.

Erişkin olgularda AKÖ(+) oranı(%58) pediatrik olgulara göre(%31) daha fazla olmasına rağmen kültür (+)'lik oranı erişkin olgularda daha yüksekti.(%31'e %18).

Bu sonuç pediatrik olgularda kan kültürü alımında 10'ar cc 'den daha az kan alınması veya kan kültürünün tek koldan alınması veya pediatrik hastalarda daha az mikroorganizma ile enfeksiyon tablosu oluşabilmesi gibi nedenler ile açıklanabilir.

Ülkemizde brusellozda kültür pozitifliği ile AKÖ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı az sayıda çalışma yapılmış olmakla beraber yapılan çalışmalarda önceden antibiyotik kullanımının kültür pozitiflik oranını %60'a varan oranda azalttığı belirtilmektedir(65-67).

Çalışmamızda genel olarak kültür pozitifliği elde edilen olguların %73'ünde AKÖ(-) iken %27'si AKÖ(+) idi.(Bkz. şekil-30). Sonuç olarak önceden antibiyotik kullanan olgularımızda kültür pozitiflik oranı 2,5 - 3 kat daha az bulunmuş ve yapılan çalışmalarla korelasyon göstermiştir.

Brusella tedavisi zor ve uzun süre kombine antibiyotik kullanımı gerektiren bir enfeksiyon hastalığıdır. Mikroorganizmanın intrasellüler üremesi, hızlı direnç gelişimi ve relaps oranın

yüksek olması nedeniyle monoterapi önerilmemektedir(1-32).

1986 yılından beri Dünya Sağlık Örgütü tedavide doksisisiklin 100mg 2x1 + rifampisin 300mg 1x2 6 hafta protokolünü ön görmektedir(1). Komplikasyon gelişen hastalarda 3'lü antibiyoterapi 3-6 ay gibi daha uzun süre verilebilmektedir.(1-2-66-67).

Hastalarımıza herhangi bir kontrendikasyon söz konusu olmadığına da doksisisiklin 100mg 2x1 + rifampisin 300mg 1x2 tedavisi 6 hafta uygulandı. Gebe olgularımıza rifampisin + seftriakson başlandı. Bu olgularımız taburcu edilince rifampisin + TMP-SMX kombinasyonu ile tedaviye devam edildi. Nörobruselloz olgularımıza klasik rifampisin+doksisisiklin kombinasyonuna seftriakson eklenerek 3'lü tedavi başlandı. Osteoartiküler tutulumu olan hastalarımıza ise rifampisin+doksisisiklin kombinasyonuna streptomisin eklenildi.Streptomisin verdiğimiz olgularda oto toksisite gelişmedi.

Tedavi verilmeyen bruselloz olgularında mortalite %1'in altında olup, endokardit ve menenjit en önemli mortalite nedenleridir(1-3). Takip ettiğimiz 221 olgumuzda komplikasyon veya bruselloza bağlı başka bir nedenle mortalite görülmedi.

Ariza ve ark. İspanya'da yaptığı bir çalışmada en sık relapsın rifampisin+doksisisiklin tedavisi alan hastalarda olduğu görülmüştür.(34).

Yapılan çeşitli çalışmalarda hastaların yaklaşık %5-15' inde tedavi sonrası çoğunlukla 3-6 ay içinde relaps meydana gelebileceği belirtilmiştir(17-53). Relaps gelişen olgularda kesin bir tedavi protokolo olmamakla birlikte önceki 2'li kombinasyon, farklı bir 2'li kombinasyon, 3'lü kombinasyon veya tedavinin daha uzun tutulması gibi alternatifler düşünülebilir(66). Relaps olgularında hastanın önceki tedaviye uyum sağlayıp sağlamadığını bilmek bir sonraki tedavi protokolü için yol göstericidir(33). Ayrıca tüm tedavilere rağmen yeterli düzeyde yanıt alınamayan hastalara levamizol tedaviye eklenebilir(69).

Çalışmamızda olgularımızın 5 tanesinde (%2) relaps görülmüştür. Relaps görülen olgularımızın tamamı rifampisin+doksisisiklin tedavisi almaktaydı. Fakat relaps görülen olgularımızdan 4 tanesi tedaviye uyum sağlamadığı için bu olgularımıza önceki tedavi kombinasyonu ile tedaviye tekrar başlanılmıştır. 1 olgumuzda tedaviye kısmi yanıt alındığı için levamizol ilave edildi.

8. ÖZET ve SONUÇ

Bruselloz ülkemizde özellikle doğu ve güneydoğuda daha çok yaz ve ilkbahar aylarında yaygın görülen zoonotik bir enfeksiyondur.

Temel bulaş yolu süt ve süt ürünlerinin iyi pişirilmeden tüketilmesidir.

En önemli risk grubunu tarım ve hayvancılıkla uğraşan kesim oluşturmaktadır.

Bruselloz bir çok sistemi tuttuğundan zengin bir klinik tablo göstermektedir. Özellikle yüksek ateşe eşlik eden gece terlemeleri ile yaygın kas-eklem ağrıları brusellozu düşündürmelidir.

Bruselloz kan değerlerinde lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi bulgulara neden olmaktadır.

Bu bulgular gerekli tıbbi tedavi ile 1-2 hafta içinde normal seviyeye gelmekte hastaya ve hekime ciddi bir sıkıntı yaşatmamaktadır.

Biyokimyasal parametrelerde ALT, AST, sedim ve CRP değerlerinde genellikle hafif-orta düzeyde artışa neden olmaktadır.

Bruselloz en sık osteoartiküler sistem tutulumlarına neden olurken diğer sistem tutulumları daha nadir görülmektedir.

Ultrasonografik bulgu olarak en sık karaciğer ve dalak büyüklüğü görülmektedir.

Kan kültürü brusellozun kesin tanısında en sık kullanılan yöntem olup pozitifliği bir çok faktörler tarafından etkilenmektedir.

Özellikle kontrolsüz antibiyotik kullanım sıklığı kan kültür pozitiflik oranını %50-60'lara varan oranda azaltmıştır.

Tanı amaçlı en sık kullanılan serolojik testler rose bengal, STA ve brucella capt testleridir.

Bu testlerin duyarlılıkları hem kendi aralarında hem de brusellozun klinik evrelerine göre ciddi olmayan farklılıklar gösterse de temelde %90'ın üzerinde bir duyarlılığa sahip güvenilir tanı yöntemleridir.

Çok nadir olarak klinik takiplerde bruselloz düşündüğümüz fakat rose bengal ve STA'nın negatif olduğu durumlarda brucella capt testi pozitif olabilir. Bu nedenle klinik olarak bruselloz düşünülen fakat rose bengal ve STA testleri negatif olan özellikle kronik bruselloz olgularında brucella capt testinde yapılması bu tür olguların tanısında yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Willike Topçu A, Söyletir G, Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji G. Kitapevi Ankara: 571-577.
2. Edward JY. Brucella Species. In: Mandell GL, ed. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and Practice of Infectious Diseases 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2386-2393.
3. Eduardo G, Carlos C: Brucella. In: Sherwood L, Gorbach MD, John G. Barlett MD, Neil R. Blackow MD. Infectious Diseases second Edition Philadelphia: Wb Saunders Company 1998: 1837-1845.
4. Aydın N. Brucella İnfeksiyonları, Özel Mikrobiyoloji Bakteriyel İnfeksiyöz Hastalıklar A.Ü. Vet. Fak. Yayınları No: 386 , Ankara: A.Ü. Basımevi, 1982: 225-254.
5. Anonymous Brucellosis In Sheep, goats and swine, OİE manuel, Vol-III (B/023-024-52), Paris France 12 rue de Prony-75017, 1991.
6. Yılmaz S, Karaman Z. 1971-81, Etlik Vet. Mik. Enst. Derg. 1981; 1.2.3: 29-33.
7. Brinley Morgan WJ. Comparasion of various media for the growth and isolation of Brucella. Res. Vet. Sci 1960; 1(1): 47, 52.
8. Smith LD, Ficht TA. Pathogenesis of Brucella Crit Rev. Microbiol 1990; 17: 209-230
9. Brucella In: Adams LG, Ed. Advances In Brucellosis Research 1st Editions, Texas USA: A and M Univ. Press College 1990: 55 -75.
10. Corbel MJ. Microbiology of the genus Brucella. In: Young EJ, Corbel MJ, ed. Brucellosis: clinical and Lab. Aspects, Florida USA: Crc Press Inc, 1989: 54-67.
11. Günay O. Brusellozun epidemiyolojisi ve Korunma yolları. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kayseri 26-28 Haziran 1990.
12. Limet JN, Bosseray N, Garin-Bastuji, Gubray G, Plommet M. humoral Immunity in mice mediated by monoclonal against the A and M antigens of Brucella J. Med. Microbiol 1989 ; 30: 37 -43.
13. Armstrong D, Cohen J. Brucella spp Infectious Disease, London: The CV Mosby Company, 1999: 8(20): 3-5.
14. Brucellosis: an overview 1st International Conference on Emerging zoonoses Jerusalem, Israel. Emerging Infectious Disease 1997; 213-21.
15. Eillen N, Creel C, Brusellozis and homeopathic remedies Brucellosis.html.com. 2001.

16. Serter G, Karakartal G, Günhan C, Buke M, Yüce K, Dreli D. Clinical Picture in adult Brucellosis-typical and unusual. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, Ed. Brucella and Brucellosis in man and animals, İzmir: Publication of the Turkish Mic. S. 1991;16:101-7.
17. Geyik MF, Gür A, Nas K, Çevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss med WKLY 2002; 132: 98-104.
18. Kochar DK. Association of Physicians of india journal 2000; 376-80.
19. Ariza j, Pallares R, Characteristic cutaneous lesions patients brucellosis. Arch Dermatol 1989; 125(3): 380-3.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2005.
21. Şimşek H, Oral B, Brucella Biyotip tayni ve Epidemiyolojisinin İrdelenmesi. Klimik Derg 2004; 17(2): 103-6.
22. Corbel Mj. Brucellosis: an overview. Emerg Infect Dis 1997; 3: 213 – 21.
23. Kıyan M, Cengiz AT, Göz M, Dolapçı GI. Meslek gruplarında Brucella aglütinin tit. değ. Mik. Bül. 1999, 33(1):29-36.
24. Gilgil E, Bütün B. Brusellozun Osteoartriküler komplikasyonları. Romatizma 2002; 9(4):258-65.
25. Şenol Ş, Y.T, G.D, Serronegatif Bruselloz olgusu Klimik Derg 2004; 17(3): 2009-10.
26. Alton GG, Brucella. In: Baron S, ed. M.Microbiology. Galveston: University of Texas Medical Branch C1996: section I, chapter 28.
27. Young Ej. Brucella Spp. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, Mandell, Doughlas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed. 2005:2669-72.
28. Aydın N, Minbay A. Brusellosis in sheep and goats In: Tümbay E, Hilmi S, Ang Ö, eds Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir; publication of the Turkish Microbiological Society, 1991;16:10-7.
29. Tasova Y, Saltoğlu N, Şahin G, osteoarthicular Involvement of brucellosis in Turkey. Clin Rheumatol 1999;18:214-9.
30. Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. Arch Dermatol 1981;117(1): 40-2.
31. Sözen TH, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: infectirous diseaes Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996: 486 – 91.
32. Yaprak I, Bakiler AR, Kansoy S. Clinical pictur in childhood brucellosis. İn: Tümbay E,

- Hilmi S, Brucella and Brucellosis in man and animals. Publication of the Turkish micro. S, 1991; 16: 39 – 49.
33. Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Rev infect Dis 1990; 12(6):1060-99.
34. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla JM, Rufi G, Viladrich PF, et al. Brucella sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. Clinical infectious diseases 1993;16(6):761-5.
35. Özaksoy D, Yücesoy K, Yücesoy M, Kovanlıkaya İ, Yüce A, Naderi S, Brucellar spondylitis: MRI findings. Eur spine J 2001; 10 : 529-33.
36. Calmenero JD, Requena JM, F.Nebro, Cabrera F.F, osteoarthicular complications of brucellosis Ann Rheum Dis 1984; 43: 810 – 5.
37. Solera J, Lozan E, Alvar EM, Espinosa A, Castillejos ML, Brucellar spondylitis: Review of 35 cases and literature survey. Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 1440-9.
38. Bayraktar M, Bayraktar N, Bayındır Y, Durmaz R, Brusellozda C-Reaktif Protein, Demir, Ferritin Düz. Tanı ve iz. Deg. Aknem Derg. 2005; 19: 61-63.
39. Colmenero JD, Requena JM, Fernandez-Nebro A, osteoarticular complications of brucellosis. Ann Rheum Dis 1991;50:23-6.
40. Osegbe DN. Testicular Function after Unilateral Bacterial epididymo-orchitis. Eur Urol 1991;19:204-8.
41. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Juyol MC. Brucellar spinal epidural abscess. European journal of Neurology 1999;1:87-9.
42. Ayaz C, Geyik MF, Mendes H. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 15-19 Ekim 2001; P-26/02: 356.
43. Afşar H, Baydar İ, Sırmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis Br J urol 1993;72:104-5.
44. Gigil E, Butun B. Osteoarticular complications of brucellosis. R. 2002; 17: 77-82
45. Al-aska AK, Gastrointestinal manifestations of brucellosis in saudi Arabian patient. Trop Gastroenterol 1989;10:217-9.
46. Ozaras R, Çelik AD, D.A. Acute hepatitis due to brucellosis in a laboratory technician. Eur j intern med 2004;15: 264.
47. Sözen TH. Brusellosis. In: Willike T.A., Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları

- ve Klinik Mikrobiyoloji ist: Nobel Kitapevi; 2002. S: 636- 42.
48. Aydın M, F.Y.A, Savas L. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. Nucl med commun 2005; 26: 639- 647.
 49. Ariza J, Gudiol F, Valverde J. Brucellar spondylitis: a detailed analysis based on current findings. Rev infect Dis 1985; 7:656 – 664.
 50. Dizbay M, Kilic S, Hizel K, Arman D. Tigecycline: its potential for treatment of brucellosis. S.J. infect Dis:2007, 39:432-434.
 51. Gotuzzo E. Brucella: in Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds infectious Diseases, 2nd ed, Philadelphia WB S. Co. 1998: 1837-44.
 52. Yurdakul T, Sert U, Acar A at all. Epididymo orchitis as a complication of brucellosis. Urol. İnt. SS:141(1995).
 53. Young EJ: Brucella Spp. “Mandel GL, Bennet JE, Dolin R.” Principles and practice of Inf. Diseases. P2386-93, 5th ed. Churchill-Ligingsteno New York (2000).
 54. Corbel MJ. Brucellosis: An overview. Emerg infection Diseases 1997;3:213-21.
 55. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F. Complications associated with Brucella melitensis Inf. A study of 530 cases. Medicine 1996;75:195-211.
 56. Solera J, Martinez-Alfedo E, Esinoja A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 1997;53:245-56.
 57. Michelle VL. Brusellosis. In:eMedicine.com.2001.
 58. Dilmener M: Brusellozun Klinik prezentasyonları, Klimik Derg: 1990; 3(1): 23-5
 59. Young EJ: Brucella Spp. SP. “Mandell GL,Bennet JE at all.” Principles and Practice of Infectious Disaeses 2000.
 60. Abramsky O; Neurological features as presenting manifestations of Brucellosis, Eur Neurol 15:281:284. 2008.
 61. Alkan M, Çalap B. Brusellozda osteoartricular Bulguları. Fiz. Tıp 2004; 7:99-104.
 62. Alptekin N, Bılgıç A. Brucellosis T.Klinikleri. PM&R 2003: 3-97-106.
 63. Küç. Y, Koç. N, Y.H, Ç.Z, Nalb. S, Top C, D.M, NBA. Flora dergisi 2001; 16:171-7.
 64. Çift. C, Öz. F at all. Comparison of the serrological tests used for the lab. Diag. of brucellosis 2005; 39:291-9
 65. Oz. S, Erol S at all Detection of B.melitensis by BacT/Alert auto. System. And brucella broth culture. Clin. Mic. infect. 2002; 8:749-52.

66. Papas G, Seitaridis S, Tsianos E. Treatment of Brucellosis spondylitis Lessons from an impossible m. analyses and initial report of efficacy of a fluoroquinolone C. reg. *Int J antimic. Agents* 2004; 24:502-7.
67. Solera J, et al. Antimicrobial agent chemotherapy 1995
68. Rouzban MRH et al. *Swiss Med Wkly* 2004
69. Irmak H, Buzgan T et al. *Tohoku J. Exp. Med* 2003
70. Khan MY, Mah MW et al. Brucellosis in pregnant women. *Clinic infectious. Diseases*. 2001; 32:1 172-1177.
71. Gottuzzo E, Carillo C. In: *Infect. Dis. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR Infection Diseases* Lip. Williams-Wilkins 2004.
72. Mam L, Brucellosis. *Önemli ve sorunlu Gram-Negatif Enfeksiyon hastalıkları Kitabı* 2004, Anlara 327-345
73. Koussa S, et al *Rev. Neural* 2003.
74. Lopes- Merino et al *Scand J Infection diseases*. 2004.
75. Mikolich DJ, Boyce JM. Brucellosis spp: In: *Principles and practice of infectious Diseases* 1990; pp:1735 – 41.
76. Gram negative facultatively anaerobic bacilli and coccobacilli. in: *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology* Edited by: Baron EJ, Tenenbaum SM. 8th 2008 PP: 408-30.
77. Batur S. Brucelloz'da serolojik tanı ve seroepidemioloji *Klinik Derg.* 1990; 3(1) 17-20
78. Bilgehan H. Bruselloz Tanısında Aglütinasyon. *Klinik Mikrobiyolojik tanı.* İzmir: Barış Yayınları 2002: 223 ; 8.
79. Aliskan H. et al The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis 2008; 42(1): 185-95.
80. Ardic N., Ozyurt M, S.O comparison of coombs and immunocapture agglutination tests in the diagnosis of Bruselloz. *Chin Med J*; 2005;118 : 252-4.
81. Dahouk SA, Tomaso H: Laboratory- Based diagnosis and identification of Brucellosis *clin lab.* 2003 ; 49:487-505.
82. Papas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of Human Brucellosis *Lancet Infectious Diseases* 2006 ; 6:91-9.
83. Nöckler K, Dahouk SA, Neubauer H, Tomasso H, Frangoulidis D: Laboratory-based diagnosis of brucellosis-A review of the literature. PART-II : Serological test for

brucellosis .Clin Lab 2003;498:577-89

84. Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11 th ECCMID1-4 April congres book, İstanbul, Turkey.2001;601
85. Yuce A, Alp-Çavuş S, Türkiye’de Bruselloz: Genel bakış. *Klimik Dergisi* 2006;19(3): 87-97
86. H.Roushan MR, Mohrez M. *Epidemiology and İnfection* 2004 Dec;132(6)1109-14
87. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K: laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A rewiev of the Literature. PartII :serological test for Brucellosis. *clin lab.*2003;49:577-89
88. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N, et al. Eğitim ve Araştırma Hastanesi infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Derg* 2005; 18(3):94-8.
89. Özer S,Oltan N,Gençer S.Bruselloz 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1998; 11(3) 82-4
90. Solera J, Cassao MA, Navarro E. Evaluation of brucellacapt fort he diagnosis of human brucellosis ; *J infect.*2004 Aug;49(2):102-8.
91. Ozgunes I, Colak H, Usluer G, at all. Comparasion of the Wright, Brucelloz immuno capture and rose bengal methods for the diagnosis of chronic brucellosis. *Mikrobiol Bul.*1992 Jan;26(1):56-60.
92. Çağatay A, Küçük oğlu S, Berk H, Özsüt H, *et al.* Otuzalt bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2002;15(1):19-21.