

Bruselloz: 33 Olgunun Değerlendirilmesi

Serdar Özer, Nuray Oltan, Serap Gençer

Özet: Kliniğimizde 4 yıllık sürede yatırılarak izlenen 33 bruselloz olgusunun klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri retrospektif olarak incelendi. Olgularımızın 21'i akut, 7'si subakut, 1'i relaps, 4'ü kronik olarak değerlendirildi. %58'inde çiğ süt içme veya taze peynir yeme öyküsü vardı. Hastalarımızda başlıca ateş (%82), halsizlik (%70), artralji (%61), terleme (%49), iştahsızlık (%36), üşüme ve titreme (%36), bel ağrısı (%33) ve baş ağrısı (%33) semptomları mevcuttu. Olgularımızda ateş (%51), splenomegali (%30), hepatomegali (%24), osteoartiküler tutulum (%18), lenfadenopati (%12) ve polinöropati (%6) tespit edildi. %61'inde eritrosit sedimentasyon hızı >20 mm/saat iken tek başına anemi %55, bisi-topeni (anemi+lökopeni) %18 ve pansitopeni %9 oranında görüldü. %42 vakada transaminaz değerleri normalin 4 katını aşmayacak şekilde yükselme göstermişti. Tüm olgularda standard tüp aglütinasyon testi pozitif (≥1:160). Hastalara değişik tedavi rejimleri verildi. Takip edebildiğimiz 25 akut ve subakut olgunun sadece bir tanesinde relaps gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz.

Summary: *Brucellosis. An evaluation of 33 cases.* Clinical, laboratory and treatment characteristics of 33 patients with brucellosis treated in our clinic in a 4-year period have been investigated retrospectively. 21 of them were acute, 7 were subacute, 4 were chronic and 1 was relapse. 58% of cases had a history of ingestion of contaminated dairy products. The main symptoms were fever (82%), malaise (70%), arthralgia (61%), sweating (49%), anorexia (36%), chills (36%), lumbar pain (33%), and headache (33%). There were signs of fever (51%), splenomegaly (30%), hepatomegaly (24%), osteoarticular involvement (18%), lymphadenopathy (12%) and polyneuropathy (6%). While in 61% of patients erythrocyte sedimentation rate was >20 mm/h, anemia alone in 55%, bicytopenia (anemia+leukopenia) in 18%, pancytopenia in 9% were seen. In 42% of cases liver transaminases were elevated as no more than 4 times of normal. Standard agglutination test was positive in all cases (≥1:160). Different treatment regimens were given to the patients. The relapse was determined in only 1 out of 25 acute and subacute cases we could follow up.

Key Words: *Brucellosis.*

Giriş

Bruselloz Türkiye'de insan ve hayvanlarda endemik olarak karşılaşılan bir zoonozdur. Değişik klinik şekillerde ortaya çıkması nedeniyle tanı güçlüklerine neden olabilmektedir. Zamanında ve etkin tedavi edilmediği takdirde hastalığın kronik gidiş gösterebilmesi, komplikasyonlarla ve relapslarla seyretmesi olasıdır. Tedavisinde değişik antibiyotikler farklı kombinasyonlarda ve sürelerde kullanılmakta olup en uygun tedavi rejimi henüz tartışmalıdır.

Bu çalışmada 33 bruselloz olgusunun klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri gözden geçirilerek klinik tabloların çeşitliliği, tipik ve atipik seyirlerinin olabileceği ve birçok infeksiyon ve infeksiyon dışı hastalığın ayırıcı tanısında yer alması gerektiği bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

Yöntemler

Ocak 1993 ve Aralık 1996 tarihleri arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde yatırılarak izlenen 33 bruselloz olgusunun klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavileri retrospektif olarak incelendi. Tanı klinik semptom ve bulgularla beraber pozitif aglütinasyon titresi (≥1:160) ve/veya pozitif kan kültürü ile konmuştur. Serolojik tanı için gerekli antijen Pendik Veteriner

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Cevizli-İstanbul

Tablo 1. Olguların Yaş Dağılımları

Yaş	Sayı (n=33)	(%)
14-20	8	(24)
21-30	9	(28)
31-40	5	(15)
41-50	4	(12)
51-60	4	(12)
>60	3	(9)

Araştırma Enstitüsü'nden sağlanmıştır. Semptomlarının süresi 8 haftadan kısa olan olgular akut, 8-52 hafta arasında olanlar subakut, 1 yıldan daha uzun süreli olanlar kronik bruselloz olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

33 olguya ilişkin tüm veriler Tablo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9'da gösterilmiştir. Yaşları 16-71 arasında değişen (ortalama 30) hastaların %58'i kadın, %42'si erkekti (Tablo 1). Tablo 7'de görüldüğü gibi ilk başvurusunda relaps kabul ettiğimiz tek bir hasta bir yıl önce Erzurum'da bruselloz tedavisi görmüştü. Bu hastaya doksisisiklin+rifampisin tedavisi başlandı ve cevap alındı; ancak Erzurum'da oturması nedeniyle daha sonra takip edilemedi. Tablo 8'de görülen 28 akut ve subakut vakadan doksisisiklin+rifampisin+streptomisin tedavisi başlanan ve pansitopenisi olan bir hasta-

Tablo 2. Risk Faktörleri

	Sayı	(%)
Çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme	19	(58)
Laboratuvar teması	2	(6)
Hayvancılıkla uğraşma	1	(3)
Belli olmayan	12	(36)

Tablo 3. Semptomlar

	Sayı	(%)
Ateş	27	(82)
Halsizlik	23	(70)
Artralji	20	(61)
Terleme	16	(49)
İştahsızlık	12	(36)
Üşüme ve titreme	12	(36)
Bel ağrısı	11	(33)
Baş ağrısı	11	(33)
Omuz/sırt ağrısı	9	(27)
Kalça ağrısı/yürüyememe	8	(24)
Kilo kaybı	8	(24)
Myalji	4	(12)

ta yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) komplikasyonu gelişmesi nedeniyle bir hematoloji kliniğine sevk edildi. Doksisisiklin+streptomisin tedavisi alan iki hasta İstanbul dışında oturmaları nedeniyle takip edilemedi. İlaç toksisitesi gelişen iki hastadan birinin tedavisi doksisisiklin+streptomisin'den doksisisiklin+rifampisin'e, diğerininki doksisisiklin+rifampisin'den doksisisiklin+streptomisin'e değiştirildi. Doksisisiklin+streptomisin alan bir hastanın tedavisi de hasta uyumsuzluğu nedeniyle doksisisiklin+siprofloksasin'e değiştirildi. Takipte olan 25 akut ve subakut olgudan sadece birinde (streptomisin+kotrimoksazol) relaps gelişti. Bu hasta yeniden interne edilerek doksisisiklin+siprofloksasin tedavisine alındı ve tam kür sağlandı. Tablo 9'da görülen dört kronik olgudan doksisisiklin+siprofloksasin tedavisine alınan iki olgu İstanbul dışında oturmaları nedeniyle daha sonra takip edilemedi. Diğer iki olguda relaps gelişmedi. Olgularımızda tedaviye ateş cevabı ortalama 4 gün, ağrı cevabı ortalama 8.5 gündü.

İrdeleme

Ülkemizde endemik bir hastalık olan bruselloz her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir. Bizim olgularımızda ise 16-30 yaş grubunda (17 olgu, %52) daha sık görülmüştür.

Özellikle çiğ süt ve süt ürünleriyle beslenme ve hayvancılıkla uğraşma *Brucella* infeksiyonunun başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır (1,2). Çalışmamızda %58 olguda çiğ süt ve ta-

Tablo 4. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

	Sayı	(%)
Ateş	17	(51)
Splenomegali	10	(30)
Hepatomegali	8	(24)
Lenfadenopati	4	(12)
Osteoartiküler tutulum		
Spondilit	3	(9)
Sakroiliit	2	(6)
Monoartrit	1	(3)
Polinöropati	2	(6)

Tablo 5. Nonspesifik Laboratuvar Bulguları

	Sayı	(%)
Eritrosit sedimentasyon hızı		
>100 mm/saat	2	(6)
100-20 mm/saat	18	(55)
<20 mm/saat	13	(39)
Anemi	18	(55)
Relatif lenfositöz	15	(45)
Anemi+lökopeni	6	(18)
Pansitopeni	3	(9)
Lökopeni (<4 000/mm ³)	1	(3)
Lökositöz (>10 000/mm ³)	2	(6)
CRP pozitifliği	27	(82)
ALT ve AST yükselmesi (45-160 İÜ/lt)	14	(42)

Tablo 6. Spesifik Laboratuvar Bulguları

	Sayı	(%)
Standard tüp		
aglutinasyon titresi	Negatif	-
1/160	7	(21)
1/320	10	(31)
1/640	5	(15)
1/640	7	(21)
1/1 280	7	(21)
1/2 560	2	(6)
1/5 120	1	(3)
1/10 240	1	(3)
Hemokültür pozitifliği	5	(15)

ze peynir tüketimi öyküsü bulunurken, hayvancılık öyküsüne sadece bir olguda rastlanmıştır. Bu infeksiyonun laboratuvar kaynaklı da olabileceği bilinmektedir (1,3). İki olgu *Brucella abortus* antijeni hazırlanmasında laboratuvar teknisyeni olarak çalışmaktaydı. Literatürde de bu tür vakalar bulunmaktadır ve bu mikroorganizmanın laboratuvar çalışanları için yüksek derecede bulaşıcı olduğu bilinmektedir (3).

Bruselloza spesifik olmayan ve birçok hastalıkla kolaylıkla karışabilen çok değişik semptom ve klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir (1). Olgularımızdaki semptomların çeşitliliği Tablo 3'te görülmektedir. Ateş, halsizlik, artralji, terleme gibi semptomlar en sık rastlananlardır. Brusellozda hemen her sistem ve organa ait tutulumlar ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Olgularımızda %30 ile splenomegali en sık iken bunu %24 ile hepatomegali, %18 ile osteoartiküler tutulum, %12 ile lenfadenopati ve %6 ile periferik sinir sistemi tutulumu izlemiştir. Tüm bu bulgular Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları ile benzerdir (2,4). Karaciğer retikuloendotelial sistemin en büyük organı ol-

duğu için hemen her zaman tutulmakla beraber ciddi transaminaz yükselmesi görülmez (1). Bizde de %24 hepatomegali bulunmakla birlikte AST ve ALT'de akut bir hepatitle uyumlu olmayan minimal düzeyde yükselme tespit edilmiştir.

Literatürde osteoartiküler tutulum %20-60 civarında görülmektedir (1). Bu dağılımın bu kadar ge-

Tablo 7. Tanılar

	Sayı (n=33)
Akut	21
Subakut	7
Kronik	4
Relaps	1

Tablo 8. Akut ve Subakut Olgularda Kullanılan Tedavi Rejimleri ve Sonuçlar

Tedavi	Sayı	İzleneme- yenler	Relaps
Doksisiklin+rifampisin	10	-	-
Doksisiklin+streptomisin	12	2	-
Streptomisin+kotrimoksazol	1	-	1
Doksisiklin+rifampisin+streptomisin	4	1	-
Tetrasiklin+rifampisin+kotrimoksazol	1	-	-

Tablo 9. Kronik Olgularda Kullanılan Tedavi Rejimleri ve Sonuçları

Tedavi	Sayı	izlenme- yenler	Relaps
Doksisiklin+siprofloksasin	2	2	-
Doksisiklin+streptomisin	1	-	-
Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin	1	-	-

niş olması, serilerde kullanılan radyolojik tanı yöntemlerinin duyarlılığındandır. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi kullanılan serilerde bu oran yüksektir (5). Olgularımızda osteoartiküler tutulum %18 olup bunların yarısını spondilit oluşturmaktadır. Düşük oran bulmamızın nedeni tanıda genellikle direkt radyolojik tetkikleri kullanmamız olabilir. Nörolojik komplikasyonlar genellikle %5'ten az görülür (1). İki olgumuzda polinöropati tespit edilmiştir.

Brusellozda hafif anemiden pansitopeniye kadar değişen hematolojik komplikasyonlar görülebilir. Pansitopeni ve DIC seyrek de olsa görülebilmektedir (6,7). 3 olgumuzda pansitopeni görülmüş, 2 olgu tedavi sırasında klinik ve hematolojik iyileşme göstermiş; ancak 1 olguda DIC gelişerek bir hematoloji kliniğine sevk edilmiştir. Brusellozda kan kültürü pozitifliği %15-70 arasında değişmektedir (1). Çalışmamızdaki pozitifliğin %15 olmasının nedeni hastalarımızın daha önce antibiyotik kullanmış olması olabilir.

Brusellozda uygun tedavi protokolleri hâlâ tartışmalıdır. Monoterapinin yetersizliği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (8). En etkili ve en seçkin ilaç grubu olan tetrasiklinler (doksisiklin) bile 45 günlük tedavi süresinde yüksek relaps oranları ile yetersiz kalmaktadır (8,9). Günümüzde önerilen ve kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiş olan tedavi, 6 haftalık doksisiklin (2x100 mg, PO) + rifampisin (15 mg/kg/gün, PO) ile aynı doz ve sürede doksisiklin + 2 haftalık streptomisin (1 gr/gün, İM) protokolleridir. Sırasıyla relaps oranları birincide %8.4, ikincide %4.5 olarak bildirilmiştir (9). Bu iki protokolün karşılaştırmalı çalışmaları etkinliği araştırılmış, aynı değerlerde etkin olduklarını gösteren çalışmalar olmakla beraber ikinci kombinasyonun daha etkili olduğunu gösteren son çalışmalar ağırlık kazanmıştır (8-11). Ayrıca osteoartiküler tutulumda streptomisinli kombinasyonların üstünlüğüne dikkat çekilmiştir (1).

Kliniğimizde ilk yıllarda klasik bruselloz tedavisinde üçlü tedavi kombinasyonları tercih edilirken daha sonraki yıllarda yukarıdaki önerilerin doğrultusunda ikili tedavi protokollerine geçilmiştir. Tedavi protokolünün seçiminde hastanın transaminaz değerleri ve osteoartiküler tutulumun varlığı gözönünde bulun-

durulmuştur. Kronik aktif hepatitli bir olguda karaciğer toksisitesi nedeniyle rifampisin ve doksisiklinden kaçınılarak streptomisin+kotrimoksazol kombinasyonu seçilmişse de relaps görülmüştür. Olgu sayımızın azlığı nedeniyle tedavi protokollerinin etkinliği hakkında kesin bir yorum yapmak uygun olmayacaktır.

Son yıllarda kinolonların da bruselloz tedavisindeki yeri araştırılmıştır. Altı haftalık ofloksasin+rifampisin ve doksisiklin+rifampisin tedavilerine yanıt sırasıyla %97 ve %100, yan etki insidansı ise %9.7 ve %46.7 olarak bulunmuştur. Relaps oranı ise her iki tedavi protokolü ile de %3 olarak bulunmuştur (12). Bu sonuçlar kinolon kombinasyonunun tercih edilebileceğini düşündürse de kesin sonuca varmak için daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır. Biz de üç kronik ve bir relaps olgumuzda altı haftalık kinolon kombinasyonlarını kullandık.

Sonuç olarak, çok çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkarak tanı güçlüklerine yol açan bruselloz, endemik görüldüğü ülkemizde de ayrıncı tanıların başında gelmesi gerekmektedir. Ülkemizde tedavide hangi kombinasyonun seçilmesinin uygun olacağını belirlemek için çok merkezli, karşılaştırmalı, büyük gruplarda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin J, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2053-60
- Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem İ, Yüce K, Büke M, Karakartal G, Günhan C, Serter D, Ertem E. Akut brusellozlu 75 olgunun klinik, laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9:263-5
- Gruner E, Bernasconi E, Galeazzi RL, Buhl D, Heinze R, Nadal D. Brucellosis: an occupational hazard for medical laboratory personnel. Report of five cases. *Infection* 1994; 22:33-6
- Aygen B, Sümerkan B, Kardeş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1995; 8:13-6
- Aktaş F, Şenol E, Yetkin A, Gordoğan K, Ulutan F. Brusellozda klinik ve laboratuvar bulgularının hastalık süresi ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1994; 24:164-9
- Crosby E, Liosa L, Miro QM, Carrillo P, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150:419-24
- Di Mario A, Sica S, Zini G, Salutati P, Leone G. Microangiopathic hemolytic anemia and severe thrombocytopenia in Brucella infection. *Ann Hematol* 1995; 70:59-60
- Montejo JM, Alberola I, Glezzarate P, et al. Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16:671-6
- Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1060-93
- Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, Pachon J, Martinez C, Alarcón A. Multicenter prospective study of treatment of Brucella melitensis brucellosis with doxycycline for six weeks plus streptomycin for two weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 881-3
- Colmenero CJD, Marquez SH, Iglesias JMR, Franquela FC, Diaz FR, Alanso A. Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy of human brucellosis. *Chemotherapy* 1989; 35: 146-52
- Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1831-4