

Bruselloz Tanılı Hastalarda Fokal Organ Tutulumunu Belirleyen Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Risk Factors Determining Focal Organ Involvement in Patients Diagnosed with Brucellosis

Yasemin Çakır-Kıymaz¹ , Mehmet Ali Sungur² 

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye; ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bruselloz, tüm dünyada yaygın olarak görülen zoonotik ve multisistemik bir hastalık olup birçok sisteme ait spesifik organ tutulumları ile ortaya çıkabilmektedir. Ancak günümüzde fokal organ tutulumunun erken tanısı veya öngörülmesi için kullanılabilecek spesifik bir tanı testi yoktur. Bu çalışmanın amacı, brusellozda fokal organ tutulumunu belirleyen risk faktörlerini ortaya koymaktır.

Yöntemler: Ocak-Haziran 2022 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile takip edilen 143 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar fokal organ tutulumu olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 45.64±17.3 yıl olup 73 (%51)'ü kadındı. En sık görülen klinik bulgular halsizlik (%97.2, n=139), terleme (%86.7, n=124) ve miyalji (%68.5, n=98) idi. En yaygın görülen bruselloz kliniği subakut brusellozdu (%52.4, n=75). Fokal organ tutulumu oranı %32.2 (n=46) idi. En sık görülenler; osteoartiküler (%27.9, n=40), hematolojik (%6.3, n=9) ve genitouriner (%3.5, n=5) fokal organ tutulumları idi. Fokal organ tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında yaş ($p=0.698$) ve cinsiyet ($p=0.374$) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı. Fokal organ tutulumu olan hastalarda terleme daha az ($p=0.010$) iken sırt ağrısı ($p=0.046$), kalça ağrısı ($p<0.001$), yüksek alanin aminotransferaz (ALT) değeri ($p=0.014$), yüksek C-reaktif protein (CRP) değeri ($p=0.003$) ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ($p<0.001$) görüldü.

Sonuç: Yüksek CRP, ESR ve ALT değerleri, anemi, sırt ve kalça ağrısı varlığı bruselloz tanılı hastalarda fokal organ tutulumunu öngören parametreler olabilir.

Anahtar Kelimeler: brusella, fokal infeksiyon, risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: Brucellosis is a zoonotic infection that is common worldwide. It is a multisystemic disease in which specific organ involvement can be observed. However, no specific diagnostic tests can be used for early identification or prediction of focal organ involvement. This study aims to determine the risk factors that determine focal organ involvement in brucellosis.

Methods: 143 patients who were followed with brucellosis between January and June 2022 were included in the study. The patients were divided into two groups, those with focal organ involvement and those without, and their clinical and laboratory findings were compared. The significance level was accepted as 0.05.

Results: The average age of the patients was 45.64±17.3 years, and 51% (n=73) were women. The most common clinical findings were fatigue (97.2%, n=139), sweating (86.7%, n=124), and myalgia (68.5%, n=98). The most common form of brucellosis was subacute brucellosis (52.4%, n=75). The focal organ involvement rate was 32.2% (n=46). The most common focal organ involvements were osteoarticular (27.9%, n=40), haematological (6.3%, n=9) and genitourinary (3.5%, n=5). There was no statistically significant difference between the groups in terms of age ($p=0.698$) and gender ($p=0.374$). While sweating was less in patients with focal brucellosis ($p=0.010$), back pain ($p=0.046$), hip pain ($p<0.001$), high ALT ($p=0.014$), high CRP ($p=0.003$) and high ESR ($p<0.001$) was more encountered.

Conclusion: High CRP, ESR and ALT levels, anemia, back and hip pain may be parameters that predict focal organ involvement in patients diagnosed with brucellosis.

Keywords: brucella, focal infection, risk factors.

GİRİŞ

Bruselloz, gelişmekte olan ülkeler ve hayvancılığın yaygın olduğu endemik bölgeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyondur (1). Dünyada yılda 150-250 bin insan brusellozu olgusu bildirilmekle beraber düşük gelirli ülkeler için bruselloz sıklığı hakkında güvenilir verilere ulaşılamamaktadır (2). Bruselloz ülkemizde bildiri zorunlu bir hastalıktır ve prevalansı coğrafi bölgelere göre %1 ile %26.7 arasında değişmektedir (3). Hastalık sıklıkla pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle bulaşmakla beraber enfekte hayvanların sıvı ve salgılarıyla dermal ve mukozal temas ve havadaki ajanların solunması yoluyla da bulaşabilmektedir (4). İnsandan insana bulaşma ise nadirdir. Hastalık etkeni fakültatif aerobik, spor ve kapsül içermeyen, Gram-negatif, hareketsiz bir basil olan *Brucella*'dır; insanlar için *Brucella melitensis*, *Brucella abortus* ve *Brucella suis* olmak üzere patojen olan üç türü vardır (5).

Bruselloz kliniği, asemptomatik tablodan şiddetli sistemik enfeksiyona kadar değişmektedir. Hastalık genellikle ateş, artralji, halsizlik, terleme ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar ile karakterizedir (6) ve semptomların süresine göre akut, subakut ve kronik bruselloz olarak sınıflandırılmaktadır (7). Bruselloz multisistemik bir hastalık olup birçok sisteme ait spesifik organ tutulumları ile ortaya çıkabilmektedir. Görülen en yaygın fokal tutulumları artrit, spondilit ve epididimoorşittir (8). Hastalığın tedavisinde kullanılan antibiyotik türleri ve kullanım süreleri fokal organ tutulumuna göre değişmektedir. Tedavi edilmeyen olgularda nüks ve ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Günümüzde fokal organ tutulumunun erken tanımlanması veya öngörülmesi için kullanılacak spesifik bir tanı testi yoktur. Bu durum brusellozun takibinde alternatif parametrelerin araştırılmasına yol açmıştır (9). Bu çalışmanın amacı, brusellozda fokal organ tutulumunu belirleyen risk faktörlerini ortaya koymaktır.

YÖNTEMLER

Tek merkezli, kesitsel ve retrospektif olarak planlanan çalışmada, Ocak-Haziran 2022 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile takip edilen 143 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ilk başvuru anındaki şikayetleri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve bruselloz tedavi rejimleri hastane bilgi sisteminden alındı. Hastalar semptom ve klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre akut bruselloz (<2 ay), subakut bruselloz (2-12 ay) ve kronik bruselloz (>12 ay) olarak değerlendirildi. Gebeler, 18 yaş altı kişiler, tıbbi verileri eksik olan ve nüks olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar fokal organ tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Fokal tutulum; bruselloz tanılı bir hastada belirli bir anatomik bölgede enfeksiyon varlığı olarak tanımlandı (7). Osteoartiküler tutulum; fizik muayene (şişlik, kızarıklık, ağrı), radyografi (X-ray) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bulguları ile belirlendi. Genitoüriner tutulum; testislerde şişlik, hiperemi ve ağrı olan hastalarda ultrasonografi (USG) ile tespit edildi. Karaciğer tutulumu, başka bir neden olmaksızın aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde >5 kat artış olarak tanımlandı (7). Nörobruselloz; laboratuvar tarafından doğrulanmış bruselloz tanısı olan hastada (serum STA \geq 1:160 veya kültür pozitif), nörobruselloz ile uyumlu semptom ve bulgu (kronik baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, depresyon, konfüzyon, vb) varlığı veya beyin omurilik sıvısı (BOS) kültür pozitifliği ve/veya BOS antikor pozitifliği veya BOS lenfositoz, protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü ve/veya radyolojik bulguların [nörolojik tutulumu destekleyen kraniyal MRI veya bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları] varlığı olarak tanımlandı (2). Kardiyovasküler tutulum; ateş, üfürüm ve diğer kardiyolojik bulgulara ek olarak patolojik ekokardiyografik bulguların varlığı olarak tanımlandı. Göz tutulumu; görme şikâyeti olan hastalarda oftalmolojik muayene ile belirlendi. Asemptomatik anemi ve kanama bozuklukları dışındaki hematolojik anormallikler

bruselloz ile ilişkili hematolojik tutulum olarak tanımlandı (7). Lökopeni ($<4.0 \times 10^3/\text{mm}^3$), lökositoz ($>11 \times 10^3/\text{mm}^3$), nötropeni ($<2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$), lenfopeni ($<800/\text{mm}^3$), trombositopeni ($<150 \times 10^3/\text{mm}^3$) ve anemi (erkeklerde <13 g/dl, kadınlarda <12 g/dl) hematolojik tutulum olarak kabul edildi. Vücut sıcaklığının >38 °C olması ateş olarak tanımlandı. Eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) 20 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP) değerinin 5 mg/dl üzerinde olması ESR ve CRP yüksekliği olarak kabul edildi. Bruselloz tanısı klinik bulguların varlığında seroloji veya kültür pozitifliği ile konuldu. Serolojik test pozitifliği standart tüp aglütinasyon (STA) test titresinin \geq 1/160 olması veya 2-3 hafta arayla tekrarlanan STA testinde dört kat veya daha yüksek titre artışı olarak kabul edildi (2).

Çalışma için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 8 Kasım 2022 tarih ve 228/08.11.2022 karar numarasıyla onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup karşılaştırmaları normal dağılıma sahip olan ve olmayan sürekli değişkenler için sırasıyla bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson χ^2 , Fisher kesin veya Fisher-Freeman-Halton testleri ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için verilerin dağılım şekline bağlı olarak ortalama ve standart sapma ile veya ortanca, çeyrekler arası açıklık, en küçük ve en büyük değer ile verilmiş olup kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Tek değişkenli analizlerden sonra, fokal organ tutulumu için anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon ("backward LR" yöntemi) modeline dahil edilerek analiz edildi. Ayrıca fokal organ tutulumunu ayırt etmek için alıcı işletim karakteristiği ("receiver operating characteristic" - ROC) eğrisi analizi ile sürekli değişkenler için kesme değerleri hesaplandı. Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 143 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 45.6 ± 17.2 (dağılım, 18-88) yıl olup 73 (%51)'ü kadın ve 70 (%49)'i erkekti. Hastaların 99 (%69.2)'u hayvancılıkla uğraşıyordu ve 141 (%98.6)'inde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketim öyküsü vardı. Hastalarda en sık görülen klinik bulgular sırasıyla halsizlik (%97.2, n=139), terleme (%86.7, n=124) ve miyalji (%68.5, n=98) idi. En sık görülen bruselloz türü subakut bruselloz (%52.4, n=75), en sık kullanılan tedavi rejimleri doksisisiklin+rifampisin (%53.1, n=76) ve en yaygın antibiyotik tedavi süresi altı hafta (%40.6, n=58) idi. Tedavi süresi akut brusellozda 6-8 hafta, subakut brusellozda 8-10 hafta, kronik brusellozda ise 10-12 haftaya kadar uzatılmıştı.

Fokal organ tutulumu sıklığı %32.2 (n=46) olup en sık görülenler sırasıyla osteoartiküler (%27.9, n=40), hematolojik (%6.3, n=9) ve genitoüriner (%3.5, n=5) fokal organ tutulumları idi. En sık görülen osteoartiküler tutulum spondilodiskit iken çalışmamızda hastalarda göz, deri ve kardiyovasküler tutulumla rastlanmadı. Fokal organ tutulumu olan hastaların çoğunluğu erkekti (%54.3, n=25) ve yaş ortalaması 44.8 ± 15.7 yılıydı. Fokal organ tutulumu olmayan hastaların 45 (%46.4)'i erkek olup yaş ortalaması 46.0 ± 18.1 yılıydı. Fokal organ tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında yaş ($p=0.698$) ve cinsiyet ($p=0.374$) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı.

Başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde fokal organ tutulumu olan hastalarda terleme daha az (%76.1'e karşı %91.8, $p=0.010$) olup sırt ağrısı (%43.5'e karşı %26.8, $p=0.046$) ve kalça ağrısı (%21.7'ye karşı %2.1, $p<0.001$) anlamlı düzeyde daha yüksekti. Fokal organ tutulumu olmayan hastalarda akut ve kronik bruselloz oranları sırasıyla %36.1 (n=35) ve %14.4 (n=14) iken fokal organ tutulumu grubunda bu oranlar sırasıyla

Tablo 1. Fokal Organ Tutulumu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Fokal Organ Tutulumu (-) n (%)	Fokal Organ Tutulumu (+) n (%)	Toplam n (%)	p
Hasta sayısı	97 (67.9)	46 (32.1)	143 (100)	
Yaş	46.03±18.01	44.83±15.79	45.6±17.2	0.698
Cinsiyet				
Kadın	52 (53.6)	21 (45.7)	73 (51)	0.374
Erkek	45 (46.4)	25 (54.3)	70 (49)	
Yaşam Biçimi				
Kırsal yaşam	39 (40.2)	19 (41.2)	58 (40.5)	0.748
Hayvancılık uğraşı	68 (70.1)	31 (67.4)	99 (69.2)	0.743
Süt ürünleri	96 (99.0)	45 (97.8)	141 (98.8)	0.541
Kronik hastalıklar				
DM	4 (4.1)	4 (8.7)	8 (5.5)	0.270
HT	6 (6.2)	5 (10.9)	11 (7.6)	0.332
KVH	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	>0.999
KOAH	1 (1.0)	1 (2.2)	2 (1.3)	0.541
Diğer	10 (10.3)	3 (6.5)	13 (9)	0.549
Hastalık Belirtileri				
Ateş	42 (43.3)	20 (43.5)	62 (43.3)	0.984
Halsizlik	95 (97.9)	44 (95.7)	139 (97.2)	0.594
Üşüme titreme	61 (62.9)	22 (47.8)	83 (58)	0.088
Terleme	89 (91.8)	35 (76.1)	124 (86.7)	0.01
Miyalji	70 (72.2)	28 (60.9)	98 (68.5)	0.174
Atralji	46 (47.4)	24 (52.2)	70 (48.9)	0.595
Sırt ağrısı	26 (26.8)	20 (43.5)	46 (32.1)	0.046
Kalça ağrısı	2 (2.1)	10 (21.7)	12 (8.3)	<0.001
Kilo kaybı	5 (5.2)	4 (8.7)	9 (6.2)	0.469
Bulantı	6 (6.2)	3 (6.5)	9 (6.2)	>0.999
Baş ağrısı	2 (2.1)	0 (0)	2 (1.3)	>0.999
Klinik Form				
Akut	35 (36.1)	5 (10.9)	40 (27.9)	0.003
Subakut	48 (49.5)	27 (58.7)	75 (52.4)	
Kronik	14 (14.4)	14 (30.4)	28 (19.5)	
Organ Tutulumu				
Sakroileit	-	12 (26.1)	12 (8.3)	-
Spondilodiskit	-	15 (32.6)	15 (10.4)	
Periferik artrit	-	13 (28.3)	13 (9)	
Epididimoorşit	-	5 (10.9)	5 (3.4)	
Hematolojik tutulum	3 (3.1)	6 (13)	9 (6.2)	
Karaciğer tutulumu	-	3 (6.5)	3 (2)	

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Tablo 2. Fokal Organ Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalar Arasındaki Laboratuvar Bulguları

	Fokal Organ Tutulumu (-)	Fokal Organ Tutulumu (+)	p
ALT (Ü/lt)	22 (13) [12-68]	27 (26) [13-224]	0.085
AST (Ü/lt)	22 (12) [10-74]	26 (20) [12-227]	0.112
CRP (mg/dl)	4 (11) [0.7-112]	10.5 (41.3) [1-112]	0.002
ESR mm/saat	13 (19) [2-104]	47.5 (40) [5-110]	<0.001
WBC (x10 ³ /mm ³)	6.6 (2110) [2630-13 580]	6.8 (2963) [2400-12 270]	0.385
Nötrofil (x10 ³ /mm ³)	3.8 (1725) [1240-9870]	4.3 (2285) [1360-7100]	0.380
Lenfosit (x10 ³ /mm ³)	2.1 (815) [940-4410]	2.3 (1225) [780-4330]	0.416
Monosit (/mm ³)	390 (165) [200-1100]	455 (280) [150-1060]	0.080
Platelet (x10 ³ /mm ³)	255 (94) [142-537]	258 (67) [93-753]	0.699
Hemoglobin (g/dl)	14.15±1.63	13.66±1.94	0.115
NLR	1.97±0.94	1.91±0.83	0.698
PLR	129.60±47.62	123.16±57.37	0.481
LMR	5.56±1.88	5.35±1.90	0.532
Yüksek ALT (>34 Ü/lt), n (%)	16 (16.5)	16 (34.8)	0.014
Yüksek AST (>34 Ü/lt), n (%)	18 (18.6)	13 (28.3)	0.188
Yüksek CRP (>5 mg/dl), n (%)	23 (23.7)	11 (23.9)	0.979
Çok yüksek CRP (>20 mg/dl), n (%)	13 (13.4)	16 (34.8)	0.003
Çok yüksek ESR (>20 mm/saat), n (%)	37 (38.1)	37 (80.4)	<0.001
Anemi (Hb <12 kadınlar için, <13 erkekler için), n (%)	7 (7.2)	12 (26.1)	0.002
Lökopeni (<4 x10 ³ /mm ³), n (%)	3 (3.1)	2 (4.3)	0.657
Trombositopeni (<150 x10 ³ /mm ³), n (%)	2 (2.1)	4 (8.7)	0.084
Pansitopeni, n (%)	1 (1.0)	1 (2.2)	0.541
Lökositoz (>11 x10 ³ /mm ³), n (%)	1 (1.0)	0 (0.0)	>0.999
STA Testi			
160	18 (18.6)	3 (6.5)	0.133
320	30 (30.9)	14 (30.4)	
640	29 (29.9)	13 (28.3)	
1280	20 (20.6)	16 (34.8)	

WBC: Beyaz kan hücresi, **Hb:** Hemoglobin, **NLR:** Nötrofil-lenfosit oranı, **PLR:** Trombosit / lenfosit oranı, **LMR:** Lenfosit-monosit oranı, **STA:** Standart tüp aglütinasyon, **CRP:** C-reaktif protein, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı.

%10.9 (n=5) ve %30.4 (n=14) idi. Fokal organ tutulumu grubunda kronik bruselloz daha sık görüldü; fokal organ tutulumu olmayan grupta ise akut bruselloz daha sıkı ($p=0.003$). Subakut bruselloz, fokal organ tutulumu olan ve olmayan gruplarda sırasıyla %58.7 (n=27) ve %49.5 (n=48) oranları ile benzerdi (Tablo 1).

Alanin aminotransferaz, CRP ve ESR medyan değerleri normal aralıkta olmakla birlikte fokal organ tutulumu olan hastalarda daha yüksekti; ALT, CRP ve ESR değerleri arasındaki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (ALT için $p=0.085$, CRP için $p=0.002$ ve ESR için $p<0.001$). Bununla birlikte, fokal organ tutulumu olan hastalarda ALT yüksekliği daha yaygın olup ALT ($p=0.014$), CRP ($p=0.003$) ve ESR ($p<0.001$) oranları da anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hematolojik parametreler olan

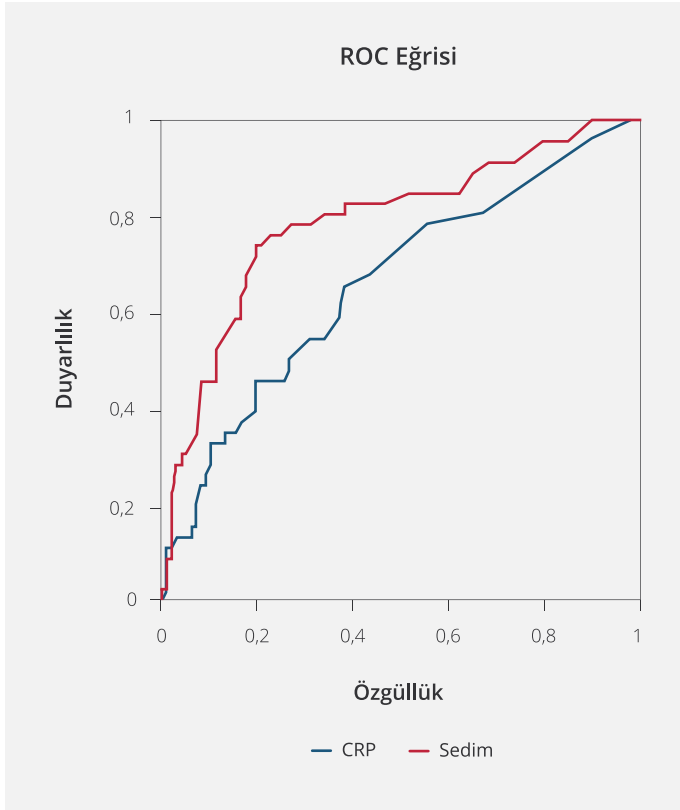
trombosit / lenfosit oranı (PLR) ($p=0.481$), nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ($p=0.698$) ve lenfosit / monosit oranı (LMR) ($p=0.532$) gruplar arasında benzerdi; anemi varlığı ise fokal organ tutulumu grubunda daha yüksekti (%26.1'e karşı %7.2; $p=0.002$). Fokal organ tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında STA titresi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark yoktu ($p=0.133$) (Tablo 2).

Fokal tutulumun risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizlerin sonuçlarına göre, yüksek ALT, CRP ve ESR, anemi, terleme, sırt ağrısı ve kalça ağrısı değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık vardı (Tablo 3). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli lojistik regres-

Tablo 3. Fokal Organ Tutulumu için Değişkenlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
ALT (yüksek)	2.633	0.878-7.898	0.084	-	-	-
CRP (yüksek)	2.637	0.900-7.723	0.077	3.202	1.139-9.005	0.027
ESR (yüksek)	10.253	3.282-32.032	<0.001	8.507	2.963-24.420	<0.001
Anemi	5.358	1.460-19.664	0.011	5.959	1.683-21.099	0.006
Terleme	0.343	0.091-1.287	0.113	-	-	-
Sırt Ağrısı	2.773	1.031-7.462	0.043	2.807	1.078-7.308	0.035
Kalça Ağrısı	24.805	4.033-152.551	0.001	29.342	4.951-173.902	<0.001

GA: Güven aralığı, OR: "Odds ratio", ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı.



Prediktörler	AUROC	%95 GA	p	"Cut-off"	Duyarlılık	Özgüllük
CRP mg/dl	0.658	0.561-0.756	0.002	≥6.5	65.2	61.9
ESR mm/saat	0.790	0.707-0.874	<0.001	≥27.5	76.1	77.3

GA: Güven aralığı, ROC: "Receiver operating characteristics", AUROC: "Area under ROC", CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı.

Şekil 1. Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) Eğrisi Analizi

yon modeline dahil edildi. Yüksek CRP ["odds ratio" (OR)=3.202, %95 güven aralığı (GA)=1.139-9.005; $p=0.027$], yüksek ESR (OR=8.507, %95 GA=2.963-24.420; $p<0.001$), anemi (OR=5.959, %95 GA=1.683-21.099; $p=0.006$), sırt ağrısı (OR=2.807, %95 GA=1.078-7.308; $p=0.035$) ve kalça ağrısı (OR=29.342, %95 GA=4.951-173.902; $p<0.001$) fokal organ tutulumunun belirteçleri olarak saptandı (Tablo 3).

Ayrıca, fokal organ tutulumu belirleyicileri olarak optimum duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip CRP ve ESR'nin kesim değerini belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi. CRP'nin kesme değeri ≥ 6.5 mg/dl idi ve duyarlılık ve özgüllük değerleri 0.658 AUROC ile sırasıyla %65.2 ve %61.9 idi (%95 GA=0.561-0.756; $p=0.002$). ESR'nin kesme değeri ≥ 27.5 mm/saat olup duyarlılık %76.1 ve özgüllük %77.3, AUROC ise 0.790 (%95 GA=0.707-0.874; $p<0.001$) idi (Şekil 1).

İRDELEME

Spesifik doku ve organ komplikasyonları içeren bruselloz fokal organ tutulumu olmayanlara göre daha şiddetli hastalık tablosu ile karakterizedir. Fokal organ tutulumu olan hastalarda daha uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekmektedir ve uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen, hastalarda yüksek bruselloz ile ilişkili mortalite görülür. Ayrıca, farklı bölgelerde meydana gelen fokal organ tutulumları, farmakokinetikleri ve farmakodinamikleri göz önüne alındığında farklı antibiyotik kombinasyonlarını gerektirmektedir (7,10,11). Bu nedenle, fokal organ tutulumunun erken bir şekilde tanımlanması; uygun tıbbi ve cerrahi tedavilere bir an önce başlanmasının yanı sıra bruselloza bağlı tedavi başarısızlığını, mortaliteyi ve morbiditeyi önlemek için çok önemlidir. Bununla birlikte, gecikmiş tanı yaygın bir durumdur ve birçok hastalığın ayırıcı tanısına girecek çeşitli bruselloz komplikasyonlarında görülebilmektedir. Ancak, fokal organ tutulumunu tanımlamak için kullanılacak spesifik bir laboratuvar testi de bulunmamaktadır. Bu retrospektif çalışmada, brusellozun fokal organ tutulumunu öngörebilecek klinik ve laboratuvar parametreleri bildirildi.

Fokal organ tutulumlarının araştırıldığı çeşitli çalışmalar, kronik brusellozlu hastaların osteoartiküler hastalığa sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu, buna karşılık, akut brusellozda epididimoorşit, gastrointestinal tutulumu geliştirmeye daha yatkın olduğunu bildirmiştir (6,12,13). Ayrıca, yapılan çalışmalar çocukların artrit, yetişkinlerin ise spondilit gösterme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (14). Fokal brusellozun prediktif faktörlerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda, uzun süreli

hastalık tablosunun ve tanısız gecikmenin fokal organ tutulumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda, hastalarda en sık görülen bruselloz kliniği subakut bruselloz iken mevcut çalışmalarla benzer şekilde kronik bruselloz oranı fokal organ tutulumu olan grupta daha yüksek saptandı. Literatürdeki diğer çalışmaları da destekler nitelikte olan bu durum kronik bruselloz evresinde tanı alan hastaların fokal organ tutulumu açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdü.

Bruselloz çok farklı klinik tablolara neden olabilmektedir; hastalar hal-sizlik, titreme, ateş ve kilo kaybı gibi şikayetlerle başvurabilir. Çalışmamızda, her iki grupta da en sık görülen semptomlar yorgunluk, terleme, miyalji, artralji ve titreme olup bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (17-21). Semptomların fokal organ tutulumu ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, fokal organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasındaki semptomlar ve bulgular benzer olmakla birlikte artralji fokal organ tutulumu olan hastalarda daha sık bildirilmiştir (12); bazı çalışmalarda ateş varlığı ile fokal organ tutulumu arasında bir ilişki olduğu bildirilirken (22,23), bazı çalışmalarda ateş yokluğunun fokal organ tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24,25). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından fokal organ tutulumu olan ve olmayan hasta grupları arasında bir fark bulunmadı. Ancak fokal organ tutulumunun ileri yaş (>45) ile ilişkili olduğunu bildiren benzer bir çalışmada, spondilodiskitte sık görülen sırt ağrısının fokal organ tutulumu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda da benzer şekilde fokal organ tutulumu grubunda sırt ve kalça ağrısı oranı anlamlı düzeyde daha yüksek olup terleme oranı daha düşüktü.

Brusellozda en sık görülen fokal organ tutulumları; osteoartiküler, genitoüriner ve hematolojik tutulumdur (23-27). Literatürdeki fokal organ tutulum oranları %20-57 arasında değişmektedir (13,15,16,24). Çalışmamızda ise bu oran %32.2 olup en sık görülen osteoartiküler tutulum literatürle benzer şekilde spondilodiskit idi.

Çalışmamızda fokal organ tutulumu olan hastalarda, medyan CRP, ALT ve ESR düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Brusellozda laboratuvar anormalliklerini araştırılan diğer çalışmalarda da çalışmamızla benzer şekilde ESR, CRP yüksekliği ve anemi varlığı fokal organ tutulumu olanlarda daha yüksek bildirilmiştir (23-27). Bununla birlikte, fokal organ tutulumu olan hastalarda ALT ve AST düzeylerinin olmayanlara göre daha düşük olduğunu bildiren bir çalışma da tespit edildi (24).

Çalışmamızın çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; yüksek CRP ve ESR değeri, anemi, sırt ağrısı ve kalça ağrısı fokal organ tutulumunu öngörmeye önemli değişkenler olarak bulundu. C-reaktif proteinin fokal organ tutulumunu öngörmedeki AUROC değeri 0.65 idi ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada CRP >27 mg/dl ve ESR >45 mm/saat olan hastalarda fokal organ tutulumu riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Ülkemizden yapılan ve fokal organ tutulumu için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda, yaş, lenfadenomegali, AST ve NLR fokal organ tutulumunu belirleyen bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (23,26). Ancak çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmadı.

Hematolojik parametrelerden sadece anemi fokal organ tutulumu ile ilişkilendirilirken fokal tutulumu olan ve olmayan bruselloz hastalarında PLR, NLR ve LMR benzer bulundu. Ancak fokal organ tutulumu olan ve olmayan hastalarda medyan nötrofil, monosit, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve NLR arasında istatistiksel farklılık bildiren çalışmalar vardır (23,24,26). Bir çalışmada, MPV'nin fokal organ tutulumunun saptanmasında yardımcı olabileceği (23); bir diğer çalışma da MPV'nin yaş ve ölçümün güvenilirliği nedeniyle fokal organ tutulumu ile ilişkili olmayabileceği bildirilmiştir (29). Bu nedenle çalışmamızda MPV bulgularına yer verilmedi. Ayrıca çalışmamızda, *Brucella* STA tit-

resi ile organ tutulumu arasında anlamlı bir korelasyon da bulunmadı. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli ve retrospektif olmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamız brusellozda fokal organ tutulumunun erken tanısına yardımcı olacaktır. Yüksek CRP, ESR ve ALT değerleri ile aneminin eşlik ettiği sırt ve kalça ağrısı, brusellozlu hastalarda fokal organ tutulumunu öngören parametreler olarak kabul edilebilir.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 8 Kasım 2022 tarih ve 228/08.11.2022 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – Y.Ç.K., M.A.S.; Tasarım – Y.Ç.K., M.A.S.; Denetleme – Y.Ç.K., M.A.S.; Kaynak ve Fon Sağlama – Y.Ç.K., M.A.S.; Malzemeler/Hastalar – Y.Ç.K., M.A.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme – Y.Ç.K., M.A.S.; Analiz ve/veya Yorum – Y.Ç.K., M.A.S.; Literatür Taraması – Y.Ç.K., M.A.S.; Makale Yazımı – Y.Ç.K., M.A.S.; Eleştirel İnceleme – Y.Ç.K., M.A.S.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Kassiri H, Amani H, Lotfi M. Epidemiological, laboratory, diagnostic and public health aspects of human brucellosis in western Iran. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(8):589-94; discussion 593-4. [\[CrossRef\]](#)
2. Şimşek-Yavuz S, Özger S, Benli A, et al. [The Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (KLİMİK) evidence-based guideline for the diagnosis and treatment of brucellosis, 2023]. *Klimik Derg.* 2023;36(2):86-123. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
3. Ulug M, Can Ulug N. [Evaluation of 78 cases with brucellosis]. *Klimik Derg.* 2010;23(3):89-94. Turkish.
4. Roushan MR, Amiri MJ. Update on childhood brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013;8(1):42-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, den Hartigh AB, Tsolis RM. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65:523-41. [\[CrossRef\]](#)
6. Adetunji SA, Ramirez G, Foster MJ, Arenas-Gamboa AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1):e0007112. [\[CrossRef\]](#)
7. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):e469-78. [\[CrossRef\]](#)
8. Köse Ş, Serin Senger S, Akkoçlu G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):220-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):636-41.
10. Reguera JM, Alarcón A, Miralles F, Pachón J, Juárez C, Colmenero JD. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(11):647-50. [\[CrossRef\]](#)
11. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis.* 2013;56(10):1407-12. [\[CrossRef\]](#)

12. Zhang Z, Zhang X, Chen X, et al. Clinical features of human brucellosis and risk factors for focal complications: a retrospective analysis in a tertiary-care hospital in Beijing, China. *Int J Gen Med*. 2022;15:7373-82. [\[CrossRef\]](#)
13. Jiang W, Chen J, Li Q, et al. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):439. [\[CrossRef\]](#)
14. Kanik Yüksek S, Gülhan B. [Brucellosis in childhood: A single center experience]. *Turk J Pediatr Dis*. 2019;13(6):435-41. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
15. Bosilkovski M, Siskova D, Spasovska K, Vidinic I, Dimzova M. The influence of illness duration before diagnosis on clinical characteristics and outcome in human brucellosis. *Trop Doct*. 2019;49(3):177-81. [\[CrossRef\]](#)
16. Dabaja-Younis H, Atarieh M, Paul M, et al. Predictive factors for focal disease in human brucellosis, an observational cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(2):221-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Kazak E, Akalin H, Yilmaz E, et al. Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore Med J*. 2016;57(11):624-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Shi C, Wang L, Lv D, et al. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with *Brucella* infection in Anhui Province, China. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2741-52. [\[CrossRef\]](#)
19. Tasbakan MI, Yamazhan T, Gökengin D, et al. Brucellosis: a retrospective evaluation. *Trop Doct*. 2003;33(3):151-3. [\[CrossRef\]](#)
20. Hasanjani Roushan MR, Ebrahimpour S, Moulana Z. Different clinical presentations of brucellosis. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(4):e33765. [\[CrossRef\]](#)
21. Eroglu E, Kandemir B. Brucellosis: Evaluation of two hundred and ten cases with different clinical features. *Ann Acad Med Singap*. 2020;49(7):462-7.
22. Brucellosis reference guide: exposures, testing, and prevention, February 2017 [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [erişim 19 Mart 2024]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/46133>
23. Demirdal T, Sen P. Risk factors for focal involvement in brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;97(1):115003. [\[CrossRef\]](#)
24. Copur B, Sayili U. Laboratory and clinical predictors of focal involvement and bacteremia in brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(5):793-801. [\[CrossRef\]](#)
25. Xu N, Dong X, Yao Y, et al. Improved early detection of focal brucellosis complications with anti-*Brucella* IgG. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10):e00903-20. [\[CrossRef\]](#)
26. Kayaaslan B, Bastug A, Aydin E, et al. A long-term survey of brucellosis: Is there any marker to predict the complicated cases? *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):215-21. [\[CrossRef\]](#)
27. Kursun E, Turunc T, Demiroglu Y, Arslan H. Evaluation of four hundred and fortyseven brucellosis cases. *Intern Med*. 2013;52(7):745-50. [\[CrossRef\]](#)
28. Guler S, Kokoglu OF, Ucmak H, Gul M, Ozden S, Ozkan F. Human brucellosis in Turkey: Different clinical presentations. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(5):581-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Beyan C, Beyan E. Mean platelet volume may not be a risk factor for focal involvement in patients with brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;97(2):115036. [\[CrossRef\]](#)