

Bruselloz Olgularının ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Brucellosis Cases and Complications

Şafak Özer-Balin¹, Tufan Bozkurt¹, Türkkan Öztürk-Kaygusuz¹, Ayhan Akbulut¹, Kutbeddin Demirdağ¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bruselloz pek çok organ ve dokuyu tutan bir hastalık olduğundan, klinik seyri ve şiddeti değişkenlik gösterir. Bu durum tanının geç konması ve tedaviye geç başlanması sonucu komplikasyon sıklığının artmasına neden olabilir. Komplikasyon olarak en sık osteoartiküler tutulum görülür. Bruselloza bağlı gelişen komplikasyonlar, ciddi morbidite ve mortalite nedenidirler. Bu çalışmada, bruselloz hastalığının değerlendirilmesi ve komplikasyonlarının öngörebilmesi için laboratuvar belirteçlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya 01 Ocak 2013 ile 31 Ekim 2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran bruselloz tanılı hastalar dahil edildi. Radyolojik görüntüleme ve fizik muayene sonucunda hastanın belirli bir anatomik bölgesinde infeksiyon bulgularının saptanması "komplikasyon" olarak tanımlandı. Hasta verileri retrospektif olarak taranarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 237 hasta alındı; 133 (%56.1)'ü erkekti. Hastaların 125 (%52.7)'ini lokal tutulumu olan olgular oluşturdu; en sık karşılaşılan komplikasyon %80 (n=100) oranıyla kemik-eklem tutulumu idi. Lokal tutulum gösteren hasta grubunda, herhangi bir tutulum olmayan hasta grubuna göre önemli oranda artmış beyaz küre, C-reaktif protein (CRP) ve CRP/albumin düzeyi dikkat çekerken, albüminde belirgin azalma görüldü. Lokal odak tutulumu olan hastalarda en çok doksisisiklin/rifampisin tedavisi kullanılmıştı. Komplikasyonu olan ve özellikle de osteoartiküler tutulumu olan hastalarda tedavi süresi önemli ölçüde daha uzundu. Ayrıca lokal tutulumu olan hastalarda nüks oranı %10.4 olarak tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma ile komplikasyonu öngörebilecek laboratuvar belirteçlerini belirlemeyi ve hasta yönetimine katkı sunarak morbidite ve mortaliteyi azaltabilmeyi amaçladık. Ancak çalışmamızın retrospektif olması ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması nedeniyle daha ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: bruselloz, komplikasyon, laboratuvar bulguları

ABSTRACT

Objective: Brucellosis affects many organs and tissues; its clinical course and severity vary greatly. This may lead to an increase in the frequency of complications due to late diagnosis and late initiation of treatment. Osteoarticular involvement is the most common complication. Complications due to brucellosis result in serious morbidity and mortality. We planned to evaluate brucellosis and detect laboratory markers that can predict complications.

Methods: Patients diagnosed with brucellosis and who applied to our hospital between January 01, 2013 and October 31, 2023 were included in the study. Detection of infectious findings in an anatomical region of the patient as a result of radiological imaging and physical examination was defined as a "complication". Patient data were obtained by retrospective screening of patient files.

Results: 237 patients were included in the study. 133 (56.1%) of these patients were male. 125 (52.7%) of the patients had local involvement, and the most common was bone-joint involvement with a rate of 80% (n=100). White blood cell, C-reactive protein and C-reactive protein/albumin levels were significantly increased in the patient group with local involvement compared to the patient group without any involvement, and there was a significant decrease in the albumin levels. Doxycycline/rifampicin treatment was most frequently used in patients with local involvement; treatment duration was significantly longer in patients with complications, especially those with osteoarticular involvement, and the recurrence rate was 10.4%.

Conclusion: Brucellosis is an infectious disease that still maintains its importance for our country, especially in endemic regions. This study will contribute to patient management and reduce morbidity and mortality by identifying laboratory markers that can predict complications.

Keywords: brucellosis, complications, laboratory findings

Cite this article as: Özer-Balin Ş, Bozkurt T, Öztürk-Kaygusuz T, Akbulut A, Demirdağ K. [Evaluation of brucellosis cases and complications]. Klimik Derg. 2024;37(4):247-51. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Şafak Özer-Balin, **E-posta / E-mail:** safakozerbalin@hotmail.com, **Geliş / Received:** 09 Mart / March 2024, **Kabul / Accepted:** 19 Eylül / September 2024, **Yayın Tarihi / Published Date:** 29 Aralık / December 2024, **DOI:** 10.36519/kd.2024.4966

GİRİŞ

Bruselloz gerek insanlarda gerekse çiftlik hayvanlarında görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde çok daha fazla görülmektedir (1). İnsanlarda düşük mortalite görülmele birlikte yüksek morbidite ile seyrederek (2). Pek çok organ ve dokuyu tutan bir hastalık olduğundan brusellozun klinik seyri ve şiddeti değişkenlik gösterir (3). Semptomların süresine göre hastalık akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) ve kronik (>1 yıl) olarak sınıflandırılır. Herhangi bir organ tutulumunda ise hastalık fokal tutulum ya da “komplikasyon” olarak tanımlanır (4). Multisistemik bir hastalık olmasıyla ilişkili olarak, tipik bruselloz kliniği göstermeyen pek çok hastada komplikasyon sıklığı artabilir (5); en sık olarak osteoartiküler tutulum olmak üzere hematolojik, genitoüriner, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistem tutulumları da görülür (6). Özellikle endemik bölgelerde bruselloza bağlı gelişen komplikasyonlar, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır (7).

Brusellozun tanısı klinik bulgular ile birlikte serolojik test veya kültür pozitifliğiyle konur (8). Bununla birlikte, komplikasyonu öngörecektir spesifik bir test henüz bulunamamıştır. Son yıllarda, kronik ve çeşitli akut inflamatuvar hastalıkların tanısında inflamasyon düzeyini yansıtan lökosit alt gruplarının oranlarına olan ilgi artmıştır (9). Brusellozda; lökositoz (özellikle fokal komplikasyonu olan hastalarda), lökopeni, trombositopeni, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) değeri ve karaciğer enzimlerinde artış gibi laboratuvar bulguları görülebilmektedir (10). Bu nedenle tanıyı desteklemek amacıyla tam kan sayımı, ESH, CRP ve karaciğer fonksiyon testleri kullanılabilir (5). Bu çalışmada, bruselloz

hastalığının değerlendirilmesi ve komplikasyonlarının öngörebilmesi için laboratuvar belirteçlerinin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmaya, 01 Ocak 2013 - 31 Ekim 2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve bruselloz tanısı alan hastalar dahil edildi. Radyolojik görüntüleme ve fizik muayene sonucunda hastanın belirli bir anatomik bölgesinde enfeksiyon bulgularının saptanması “lokal odak tutulumu (komplikasyon)” olarak tanımlandı. Hastaların hastane kayıtlarından demografik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi sürecinde kullanılan antimikrobiyal rejimler ve tedavi süreleri elde edildi. Ayrıca hastalığın tanısında kullanılan radyolojik görüntüleme teknikleri olarak röntgen, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi gibi ek görüntüleme yöntemlerinin verileri incelendi. Kronik inflamatuvar hastalığı, ciddi karaciğer, böbrek veya kardiyak hastalığı bulunan, başka bir enfeksiyon hastalığı olan, 18 yaş altındaki ya da tedavi altında hastanemize başvuran olgular çalışmaya dahil edilmedi. Herhangi bir lokalize tutulum göstermeyen (hematolojik, genitoüriner, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistem tutulumu) bruselloz hastaları ise kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki grup için nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, CRP, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirübin, albümin gibi hematolojik parametreler kaydedildi. Nötrofil/ lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve CRP/albumin oranı sırasıyla nötrofil lenfositlere, trombositlerin lenfositlere ve CRP'nin albümine oranlanması sonucu elde edildi. Hematolojik parametreler açısından iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. Laboratuvar değerlerinin fokal tutulumu ön görmedeki performanslarına bakıldı.

Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülen çalışma için Elazığ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11 Ocak 2024 tarihinde 21270 karar numarasıyla onay alındı.

Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülen çalışma için Elazığ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11 Ocak 2024 tarihinde 21270 karar numarasıyla onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımlarını kontrol etmek için görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) uygulandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (medyan) (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Veri dağılımının normalliğine bağlı olarak, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı; p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı düzey kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 237 hasta dahil edildi; 104 (%43.9)'ü kadın, 133 (%56.1)'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması 47 (20-92) yıl idi.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hasta Sayısı n (%)	Lokal Tutulum Olan n (%)	Lokal Tutulum Olmayan n (%)
Yaş (ortalama)	47 (20-92)	47 (20-86)	46 (21-92)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	133/104 (56.1/43.8)	69/56 (51.8/44.8)	64/48 (48.1/42.8)
Meslek			
Hayvancılık	83 (35)	47 (56.6)	36 (43.3)
Veteriner	3 (1.3)	1 (33.3)	2 (66.6)
Laborant	1 (0.4)	-	1 (100)
Gebelik	3 (1.3)	1 (33.3)	2 (66.6)
Bulaşma Yolu			
Oral yol	187 (78.9)	102 (54.5)	85 (45.4)
Kutanöz temas	2 (0.8)	1 (50)	1 (50)
Solunum yolu	1 (0.4)	-	1 (100)
Hastalık Evresi			
Akut	178 (75.1)	80 (44.9)	98 (55)
Subakut	39 (16.5)	31 (79.4)	8 (20.5)
Kronik	20 (8.4)	14 (70)	6 (30)
Tanı			
Seroloji	216 (91.1)	110 (50.9)	106 (49)
Kültür+seroloji	17 (7.2)	15 (88.2)	2 (11.7)
Klinik şüphe	4 (1.7)	-	4 (100)
Toplam	237 (100)	125 (52.7)	112 (47.3)

En sık görülen bulaşma yolu oral bulaşma iken, bunu kutanöz temas ve solunum yolu bulaşmaları izliyordu; 177 (%74.6) hastanın öyküsünde taze peynir/çiğ süt tüketimi mevcuttu ve 83 (%35)'ü hayvancılıkla uğraşıyordu. Gebe hasta sayısı 3 (%1.3) idi. Hastaların 17 (%7.2)'sine hem kan kültürü hem de seroloji pozitifliği ile tanı konulmuş olup 216 (%91.1) hastada sadece seroloji pozitifliği varken, 4 (%1.7) hastaya epidemiyolojik öykü varlığında mevcut belirti ve bulgularıyla klinik olarak tanı konulmuştu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Hastaların 125 (%52.7)'ini lokal tutulum gösteren ve 112 (%47.3)'sini göstermeyen olgular oluşturdu; en sık karşılaşılan tutulum 100 (%80) olgu ile kemik-eklem tutulumu idi. Lokal tutulum dağılımı Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Komplikasyonların Dağılımı

Komplikasyon	Sıklık n (%)
Diskit	43 (34.4)
Artrit	17 (13.6)
Sakroileit	35 (28)
Diskit+artrit	1 (0.8)
Diskit+sakroileit	3 (2.4)
Hepatit	9 (7.2)
Endokardit+diskit	1 (0.8)
Epididimoorşit	5 (4)
Nörobruselloz	2 (1.6)
Hematolojik	9 (7.2)
Toplam	125 (100)

Tablo 3. Hastaların Gruplara Göre Laboratuvar Değerleri ve Aralarındaki İlişki

	Lokal Tutulum Olan n (%)	Lokal Tutulum Olmayan n (%)	p
Hasta Sayısı	125 (52.7)	112 (47.3)	-
Beyaz Küre Sayısı	10 678±2725	6070 (2600-13 330)	0.025
Nötrofil Sayısı	3425 (250-9810)	3195 (900-9910)	0.102
Lenfosit Sayısı	2085 (295-4990)	1990 (561-4920)	0.053
Trombosit Sayısı (×10 ³ /lt)	277 (28-659)	252±121	0.099
NLO	1.4 (0.18-5.48)	1.5 (0.57-8.88)	0.776
TLO	0.012 (0-0.01)	0.012 (0-0.01)	0.959
CRP (mg/lt)	28.5 (0.28-132)	16.7 (0.12-202)	0.020
ALT (iÜ/lt)	29 (5-421)	36 (5-428)	0.709
AST (iÜ/lt)	30 (9-361)	33 (13-264)	0.483
Albümin (mg/dl)	2.9±0.06	4.1 (2.5-5)	0.004
CRP/Albümin	7.2 (0.08-45.5)	4.1 (0.03-59.4)	0.023

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, **TLO:** Trombosit lenfosit oranı, **CRP:** C-reaktif protein, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz.

Hastaların kabul sırasındaki laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; beyaz küre sayısı 6315 (1020-13 300) mm³, nötrofil sayısı 3325 (250-9910) mm³, lenfosit sayısı 2035 (295-4990) mm³, trombosit sayısı 271 (28-659) 10³/mm³, NLO 1.55 (0.18-8.88), TLO 1.2 (0-10), CRP değeri 20.6 (0.12-202) mg/lt, ALT değeri 32 (5-428) İÜ/lt, AST değeri 31 (9-361) İÜ/lt, albümin değeri 4.1(2.5-5) gr/dl ve CRP/albümin oranı 4.1 (0.03-59.4) olarak saptandı. Lokal tutulum gösteren hasta grubunda, herhangi bir tutulum olmayan hasta grubuna göre önemli oranda artmış beyaz küre, CRP ve CRP/albümin düzeyleri dikkat çekerken, albüminde belirgin azalma vardı ($p<0.05$). Gruplara göre laboratuvar değerleri ve aralarındaki ilişki Tablo 3'te verildi.

Hastaların tedavileri değerlendirildiğinde; ikili rejim tedavisi alan hasta sayısının 134 (%56.5) olduğu, 103 (%43.4) hastanın ise üçlü tedavi aldığı görüldü. Lokal odak tutulumu olan hastalarda üçlü tedavi alan hasta sayısı ise 67 (%53.6) idi. Genel hasta popülasyonunda en sık kullanılan tedavi rejimleri sırasıyla; doksisisiklin (DOK) + rifampisin (RİF) (n=102, %43), DOK + RİF + streptomisin (SM) (n=42, %17.7), DOK + RİF + amikasin (AMK) (n=23, %9.7), tetrasiklin (TET) + RİF (n=16, %6.7) ve TET + RİF + SM (n=7, %2.9) idi. Lokal odak tutulumu olan hastalarda ise en sık görülen tedavi rejimleri sırasıyla; DOK + RİF (n=42, %33.6), DOK + RİF + SM (n=28, %22.4), DOK + RİF + AMK (n=18, %14.4), TET + RİF (n=10, %8) idi. Hastaların tedavi süresi oldukça değişken olup medyan süre 60 (14-720) gün olarak tespit edildi. Komplikasyonu olan hastalarda bu süre 90 (30-720) gün olup lokal tutulumu olmayan hastalarda 45 (14-180) gündü ($p<0.001$). Kemik-eklem tutulumu eşlik eden hastalar ile diğer komplikasyonlara sahip hastalar arasında tedavi günü bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı [tedavi günleri sırasıyla; 90 (45-720) gün ve 60 (30-360) gün] ($p=0.01$).

Tedavi sonrası relaps sıklığı %10.5 (n=25) idi. Lokal tutulumu olan hastalarda bu oran %10.4 (n=13) iken lokal tutulumu olmayan hastalarda %10.7 (n=12) idi ($p>0.05$). Tedavi rejimi olarak DOK + RİF alan hastaların 16 (%15.7)'sında relaps görüldü; tüm relapslar içinde bu oran %64 idi.

İRDELEME

Bruselloza bağlı olarak çeşitli organlarda %50'ye varan oranlarda tutulum görülebilmektedir (11). Bu durum spesifik olmayan klinik bulgular ve laboratuvar değişikliklerine sebep olarak hastaların tanı ve tedavisini zorlaştırmaktadır (12). Sonuçta gecikmiş tanı ve uygun olmayan tedavi, hastalarda komplikasyonlara neden olur (13). Bruselloz, çocuk ve yaşlılarda daha az sıklıkta görülmekle birlikte (7), her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilir (14). Ülkemizden yapılan ve yaşları 3-81 arasında değişen 1028 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaş 33.7±16.34 yıl olarak bildirilmiştir (12). Bir diğer çalışmada ise dahil edilen 268 bruselloz olgusunun ortalama yaşı 38.7±14.5 yıl olarak tespit edilmiş olup hastaların %60.4'ü erkektir. Ayrıca bu çalışmada erkeklerde komplikasyon gelişiminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 47 yıl olup gerek genel hasta popülasyonunda gerekse komplike hasta grubunda erkek cinsiyetin baskın olduğu görüldü.

Gebe kadınlardaki bruselloz insidansı ve prevalansı birçok endemik bölgede bugün bile bilinmemektedir (16). Çeşitli raporlara göre bruselloz seroprevalansı, düşük yapan kadınlar arasında %1.8 (17), Suudi Arabistan'ın kırsal alanlarında %3.5 (18) ve Pakistan'da %5.8 (19) olarak bildirilmiştir. Ayrıca ülkemizden Buzgan ve arkadaşları (12)'nin çalışmasında bu oran %1.7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise ise gebe hasta oranı %1.3 olarak tespit edildi. Bu sonuç gebelikte bruselloz seroprevalansını ele alan diğer pek çok çalışmanın sonuçlarıyla benzer olup yüksek değildi. Ancak gebe kadınlarda brusellozun gerek olumsuz obstetrik sonuçları gerekse yenidoğan sağlığını olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle özellikle endemik bölgelerde dikkatle değerlendirilmesi gerektiği akıld tutulmalıdır.

Bulaşma genellikle sığır, koyun, keçi gibi hayvanlar ile doğrudan ya da dolaylı temas sonucu olur (20,21). Endemik ülkelerde brusellozun başlıca bulaşma yollarından bir diğeri ise pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesi olup gelişmiş ülkelerde çoğunlukla mesleki maruziyetten kaynaklanmaktadır (22). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, hastaların %78.9'unda pastörize edilmemiş taze peynir ve çiğ süt tüketimi, %35'inde tarım ve hayvancılıkla uğraşma öyküsü bildirilmiştir (23). Çalışmamızın bulguları da bu verilerle benzerdir.

Tamı için altın standart yöntem, serum, doku ya da kemik iliği örneğinden kültür yapılmasıdır. Ayrıca pratik uygulamada tanısal olarak, serolojik aglütinasyon testleri önerilir (8). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna sadece seroloji pozitifliği ile tanı konulmuş olup %7.2'sinde hem kan kültürü hem seroloji pozitifliği görüldü. Bu oranın düşük olması, *Brucella* türlerinin zor ve yavaş üreyen mikroorganizmalar olması ve kültür inkübasyonunun 21 güne varan süreye ihtiyaç duyması ile açıklanabilir. Bu nedenle bruselloz düşünülen hastaların kültür örneklerini kabul eden laboratuvarın mutlaka bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Bruselloz farklı klinik formlarla karşımıza çıkabilir (7). Buzgan ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada; akut, subakut ve kronik bruselloz oranları sırasıyla %61.6, %21.6 ve %13.6 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise akut, subakut ve kronik bruselloz oranları sırasıyla %77, %12.5 ve %10.5'tir (24). Sayar ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, olguların %84.8'inin akut bruselloz olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada komplike hastalarda komplike olmayan hastalara kıyasla subakut evrenin daha baskın olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız da bu sonuçları destekler nitelikte olup akut, subakut ve kronik bruselloz oranları sırasıyla %75.1, %16.5 ve %8.4 olarak tespit edildi. Ayrıca komplike hastalarda gerek subakut gerekse kronik evrenin, komplike olmayan hastalara göre daha yaygın olduğu görüldü.

Brusellozdan kaynaklanan komplikasyonlarda birçok organ etkilenebilir. Farklı çalışmalarda; osteoartiküler, hematolojik, gastrointestinal ve genitoüriner tutulumlar sırasıyla %21.3-68, %22-55, %2.5-51 ve %1-20 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (9,25,26). Sayar ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, hastaların %32.4'ü komplike olup %67.8'inde osteoartiküler, %19.5'inde genitoüriner ve %3.44'ünde hematolojik tutulum saptanmıştır. Çalışmamızda da hastaların %52.7'si lokal tutulum olan olgular ve en sık olarak kemik-eklem tutulumu görüldü; bunu hepatit, hematolojik tutulum ve genitoüriner sistem tutulumları izledi.

Bruselloz, akut faz reaktanlarının arttığı bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu nedenle tanıyı desteklemek amacıyla tam kan sayımı, ESH, CRP ve karaciğer fonksiyon testleri kullanılır (11). Tatlı Kış ve arkadaşlarının (27) çalışmasında bruselloz hastalarında en sık görülen laboratuvar bulguları CRP ve ESH yüksekliği ile anemi olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise hipoalbuminemi, anemi ile beyaz küre, CRP ve total bilirübin yüksekliği saptanmıştır (28). Diğer bir çalışmada komplike bruselloz olgularında hematolojik değişiklikler daha belirgin gözlenmiş olup özellikle CRP ve NLO açısından anlamlı düzeyde fark bildirilmiştir (15). Kayaaslan ve

arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada, komplike hastalarda anemi, artmış CRP ve ESH oranının çok daha fazla olduğunu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise komplike hasta grubunda, lokalize tutulum göstermeyen bruselloz hastalarına oranla önemli ölçüde artan beyaz küre, CRP ve CRP/albumin ile hipoalbuminemi saptandı.

Bruselloz tedavisi ile komplikasyon ve relapsın önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle uzun süreli bir kombinasyon tedavisine ihtiyaç vardır. Dünya Sağlık Örgütü, DOK/RİF veya SM/DOK ile kombinasyon tedavisi önermektedir (30). Fokal komplikasyonu olmayan hastalarda önerilen tedavi süresi altı hafta iken fokal tutulum olan hastalarda bu süre 3-6 aya kadar uzatılabilir (2,31). Tatlı Kış ve arkadaşlarının (27) çalışmasında, komplike olmayan bruselloz olgularında en sık uygulanan tedavi rejimi DOK + RİF, ikinci sıklıkta ise SM + DOK olarak bildirilmiştir; osteoartiküler tutulumu olan hastalarda ise SM +DOK +RİF ile üçlü kombinasyon rejimi en az üç ay olmak üzere uygulanmıştır. Çalışmamızda en sık kullanıldığı tespit edilen kombinasyon rejimi DOK + RİF iken lokal tutulumu olan hastalarda en sık DOK + RİF ve RİF + DOK + AMK kombinasyonunun tercih edildiği görüldü. Çalışmamızdaki hastaların tedavi süreleri oldukça değişken olup komplikasyonu olan özellikle de osteoartiküler tutulumu olan hastalarda çok daha uzun süre tedavi verilmiştir.

Brusellozda özellikle RİF + DOK kombinasyonu ile relaps riskinin daha yüksek olabileceği (8), yeterli düzeyde tedavi edilen hastalarda bile %16'ya varan oranlarda relaps görülebildiği bildirilmiştir (32,33.) Yapılan bazı çalışmalarda nüks oranı %10.3 ve %6.4 olarak bildirilmiştir (27,34). Çalışmamızda ise relaps sıklığı %10.5 olup DOK + RİF alan hastalarda bu oran %15.7 olarak tespit edildi.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması en önemli kısıtlılığdır.

Sonuç olarak; bruselloz ülkemiz için özellikle endemik bölgelerde hala önemini koruyan bir infeksiyon hastalığıdır. Multisistemik bir hastalık olmasıyla nedeniyle tanının geç konması ve tedaviye geç başlanması ile komplikasyon sıklığı artabilir. Bu çalışma ile komplikasyonu öngörebilecek laboratuvar belirteçlerini belirlemeyi ve hasta yönetimine katkı sunarak morbidite ve mortaliteyi azaltabilmeyi amaçladık. Ancak çalışmamızın retrospektif olması ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması nedeniyle daha ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Elazığ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11 Ocak 2024 tarihinde 21270 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – Ş.Ö.B., T.B., T.Ö.K.; Tasarım – Ş.Ö.B.; Denetleme – Ş.Ö.B., A.A., K.D.; Kaynak ve Fon Sağlama – Ş.Ö.B., T.B., T.Ö.K.; Malzemeler/Hastalar – Ş.Ö.B., T.B., T.Ö.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme – Ş.Ö.B.; Analiz ve/veya Yorum – Ş.Ö.B., A.A., K.D.; Literatür Taraması – Ş.Ö.B.; Makale Yazımı – Ş.Ö.B., A.A., K.D., T.Ö.K., T.B.; Eleştirel İnceleme – Ş.Ö.B., K.D., A.A., T.Ö.K., T.B.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bruselloz [Internet]. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı. [erişim 15 Ekim 2022]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/zoootik-ve-vektorel-hastaliklar/bruselloz.html>
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2325-36. [CrossRef]
3. Sanaei Dashti A, Karimi A. Skeletal involvement of *Brucella melitensis* in children: A systematic review. *Iran J Med Sci*. 2013;38(4):286-92.
4. Doganay M, Mese Alp E. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 897-909.
5. Gul HC, Erdem H. Brucellosis (*Brucella* species). In: Bennet JE, Dolin E, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2020:2753-8.
6. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):41-6.
7. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin E, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2010:2921-6.
8. 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]
9. Balin ŞÖ, Tartar AS, Akbulut A. The predictive role of haematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. *Afr Health Sci*. 2018;18(4):988-94. [CrossRef]
10. Kurtaran B, Candevir A, İnal AS, Kömür S, Akyıldız Ö. Clinical appearance of brucellosis in adults: fourteen years of experience. *Turk J Med Sci*. 2012;42(3):497-505. [CrossRef]
11. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013;8(1):34-41.
12. 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]
13. Hashemi SH, Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, Farzam A, Jamal-Omidi S. Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. *Int J Infect Dis*. 2007;11(6):496-500. [CrossRef]
14. Jama'ayah MZ, Heu JY, Norazah A. Seroprevalance of brucellosis among suspected cases in Malaysia. *Malays J Pathol*. 2011;33(1):31-4.
15. Sayar MS, Bulut D, Öztürk DB. Evaluation of complicated and uncomplicated brucellosis cases in the endemic region. *Bagcilar Med Bull*. 2022;7(3):205-11. [CrossRef]
16. Kurdoglu M, Cetin O, Kurdoglu Z, Akdeniz H. The effect of brucellosis on women's health and reproduction. *Int J Womens Health Reprod Sci*. 2015;3(4):176-83. [CrossRef]
17. Abo-shehadeh MN, Abu-Halaweh M. Seroprevalence of *Brucella* species among women with miscarriage in Jordan. *East Mediterr Health J*. 2011;17(11):871-4. [CrossRef]
18. Sharif A, Reyes Z, Thomassen P. Screening for brucellosis in pregnant women. *J Trop Med Hyg*. 1990;93(1):42-3.
19. Ali S, Akhter S, Neubauer H, Scherag A, Kesselmeier M, Melzer F, Khan I, El-Adawy H, Azam A, Qadeer S, Ali Q. Brucellosis in pregnant women from Pakistan: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):468. [CrossRef]
20. Haque N, Bari MS, Hossain MA, et al. An overview of brucellosis. *Mymensingh Med J*. 2011;20(4):742-7.
21. Ergönül O, Zeller H, Kiliç S, et al. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *Int J Infect Dis*. 2006;10(6):465-9. [CrossRef]
22. Alavi SM, Motlagh ME. A review of epidemiology, diagnosis and management of brucellosis for general physicians working in the Iranian health network. *Jundishapur J Microbiol*. 2012;5(2):384-7.
23. Tekin R, Karakoç ZÇ, Demirpençe Ö, Bozkurt F, Devci Ö, Mert D. Retrospective analysis of 286 Brucellosis cases in the southeast of Turkey. *J Clin Exp Invest*. 2012;3(3):335-9. [CrossRef]
24. Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *Q J Med*. 1988;66(249):39-54.
25. Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J*. 2003;44(1):33-44. [CrossRef]
26. Zheng R, Xie S, Lu X, et al. A Systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5712920. [CrossRef]
27. Tath Kış T, Kış M, Köse Ş. [Evaluation of etiology, clinical course and complications of 111 brucellosis cases; a retrospective study]. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2020;13(3):339-47. Turkish. [CrossRef]
28. Yaşar U. [Clinical and laboratory observation of brucellosis: Ardahan]. *MAS JAPS*. 2023;8(4):807-12. Turkish. [CrossRef]
29. Kayaaslan B, Bastug A, Aydin E, Akinci E, But A, Aslaner H, Yetkin MA, Bodur H. A long-term survey of brucellosis: Is there any marker to predict the complicated cases? *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):215-21. [CrossRef]
30. Brucellosis: Key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [erişim 09 Mart 2024]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis#:~:text=Key%20facts&text=sheep%20and%20dogs.Brucellosis%20is%20a%20bacterial%20disease%20caused%20by%20various%20Brucella%20species.or%20by%20inhalin%20airborne%20agents>
31. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al; International Society of Chemotherapy; Institute of Continuing Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4(12):e317. [CrossRef]
32. Işlak Demir M, Kader Ç, Yalçın Çolak N, Kocabıyık O, Erbay A, Eren Gök Ş. [Evaluation of brucellosis cases]. *Bozok Med J*. 2017;7(3):47-51. Turkish.
33. Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(8):535-8. [CrossRef]
34. Gonen I, Sozen H, Kaya O, Unal O, Guloglu G, Akcam FZ. Brucellosis: Evaluation of 201 cases in an endemic area of Mediterranean Basin. *Acta Medica Mediterranea*. 2014;30:121-6.