

Bruselloz

Funda Şimşek, Arzu Kantürk

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZ

Bruselloz; dünya üzerinde zoonotik hastalıklar arasında en yaygın olup, enfekte hayvanların dokuları ile temas veya bu ürünlerin tüketimi ile bulaşır. Hastalığa Türkiye ve yaygın olarak Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde, endemik olarak rastlanır. Bruselloz; insan vücudunda retikuloendotelial, kardiyovasküler, gastrointestinal, kas-iskelet ve sinir sistemlerini tutarak, farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Ülkemizde nedeni bilinmeyen ateşin önemli nedenlerindedir. Bruselloz tedavisindeki amaç semptomların giderilmesi, olası komplikasyonların önüne geçilmesi ve relapsların önlenmesi olmalıdır.

Anahtar kelimeler: bruselloz, zoonoz

ABSTRACT

Brucellosis

Brucellosis is the most common zoonotic infection around the world that is caused by direct contact or consumption of infected animals' meat or products. Brucellosis is an endemic disease in Mediterranean countries, and Turkey. The disease may present with broad spectrum manifestations and involves many systems like cardiovascular, hematopoietic, skeletal, nervous, cutaneous and gastrointestinal systems. It is one of the most common cause of fever of unknown origin in our country. The main purpose of brucellosis treatment is to decrease symptoms, reduce complications, and prevent relapses.

Keywords: brucellosis, zoonotic

GİRİŞ

Bruselloz dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıklardan biri olup; enfekte hayvan dokuları ile temas veya bu hayvanların ürünlerinin tüketilmesi ile nadiren de hastaların enfekte vücut sıvıları üzerinde yeterli koruyucu ekipman kullanılmadan yapılan laboratuvar çalışmaları esnasında bulaşabilmektedir. Bulaş yolları arasında bütünlüğü bozulmuş derinin enfekte hayvan sekresyonları ile direkt teması, enfekte aerosollerin inhale edilmesi, süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesi en bilinenleri olup, hastalıktan şüphelenildiğinde bu yönde sorgulama yapılmalıdır. Bruselloz insan ve hayvanlarda mortalite nedeni olmasının yanında sosyoekonomik olarak kayıplara yol açmasıyla da halk sağlığını etkileyen bir sorundur. Ülkemiz özellikle pastörize edilmemiş süt ürünlerinin yaygın kullanımı nedeniyle halen endemik bölgeler arasında varlığını sürdürmektedir ve teşhisi konulduğunda ilgili birimlere bildirimini yapılması zorunludur^(2,3). En sık görülen bölgeler sırası ile Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu, ve İç Anadolu bölgeleridir⁽⁶⁾. Diğer

yandan gelişmiş ülkelerde alınan etkili önlemler hastalığın görülme sıklığını büyük ölçüde azaltmıştır.

Hastalığın etkeni olan *Brucella* spp. enfeksiyöz dozun çok az miktarda olması ve aerosoller ile yayılabilmesine bağlı olarak biyoterör ajanları arasında da yer alır. Mikroorganizmanın bu özelliği, laboratuvar kaynaklı enfeksiyon etkeni olmasında da rol oynar. Kültür yolu ile tanı işlemleri yapılırken biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda çalışılmalıdır.

Hastalığa her yaş ve cinsiyette bireyde rastlanır ancak en sık görülen yaş grubu 15-35 yaş aralığıdır, cinsiyetler arasında dikkate değer fark görülmez⁽⁷⁾. Riskli gruplar incelendiğinde; hayvancılıkla geçimini sağlayan kişiler, mezbaha işçileri, veteriner hekimler ve veteriner araştırma laboratuvarı çalışanları dikkati çeker^(8,9). Hastalık etkeni olabilen *brucella* türlerine bakıldığında *Brucella melitensis* koyun-keçi kaynaklı enfeksiyonlarda, *brucella abortus* sığır kaynaklı enfeksiyonlarda rol oynar. *Brucella canis* köpeklerde, *Brucella suis* domuzlarda bulunur.

Alındığı Tarih: 04.08.2016

Kabul Tarihi: 05.10.2016

Yazışma adresi: Dr. Funda Şimşek, SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

e-posta: fundasimsek67@gmail.com

Semptom ve Bulgular

İnkübasyon süresi değişkenlik gösterebilmekle birlikte ortalama olarak 2-3 haftadır. Prodromal belirtiler nonspesifik olup iştahsızlık, halsizlik, eklem-vücut ağrıları ve subfebril ateşleri şeklindedir. Ateş en sık görülen semptomdur ve ondülan olarak görülebilir. Klinik olarak, akut (septomlar sekiz haftadan az), subakut (septomların süresi 8-52 hafta), ve kronik (septomların süresi 52 haftadan daha uzun) seyir görülebilmektedir^(6,12). Sistem tutulumlarına göre; hematolojik (anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni), kas-iskelet sistemi (sakroileit, spondilit, periferikartrit), santral sinir sistemi (meninjit, ensefalit, psikoz), gastro-intestinal sistem (kolit, ileit, kolisit,) genito-üriner sistem (epididimo-orşit, psoas apsesi), kardiyovasküler sistem (endokardit, miyokardit, perikardit), solunum sistemi (bronşit, bronkopnomoni, nodüler tutulum, akciğer apsesi, plevral lefüzyon, hiler lenfadenopati), deri tutulumu (eritema nodozum, papül, raş, ülser, peteşi, purpura ve vaskülit) ile karşımıza çıkabilir^(7,10,11). Brusellozda lökopeni görülebilir, lökositoz genelde görülmez. Hastaların yaklaşık %5'inde tedaviden sonraki bir yıllık sürede, bakterinin fagositler, granülomlar ve süpüratif odaklardaki varlığı nedeniyle relapslar görülebilir. Kronikleşen olgularda nonspesifik bulgularla gelebilir ya da asemptomatiktir^(10,13).

Brusellozda görülen kemik-eklem, meningeal doku tutulumları, kardiyovasküler sistem tutulumu morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir ve bu durum tedavi zorluğunu da beraberinde getirir^(14,15). En sık sakro-iliak eklem tutulur (%20-85) ancak omurga, kalça, diz ve ayak bileği tutulumları da olabilir. Sintigrafi bu tür hastaların tanısında fayda sağlar. Bursit, tenosinovit, septik artrit, periferikartrit, osteomyelit, periferikartrit şeklinde de tutulumlar hastalığın semptomları arasındadır. Spondilopatiye yol açtığı hastalarda paraparezi ve parapleji nedeni olabilir. Nörobruselloza bağlı (%2-5) menenjit-ensefalit tabloları karşımıza çıkar. Bu ciddi bir komplikasyon olup; hastalarda baş ağrısı, ense sertliği, kronik olgularda yatkinlık halinde psikotik bulgular saptandığında hekimi şüphelendirmelidir^(14,15). Hastaların bir kısmında kas-eklem ağrısı yanında baş ağrısı da bulunur. Bazı olgularda menenjite ait klinik tetkik edilirken BOS'ta pleositoz, protein artışı, lenfosit hakimiyeti hafif azalmış veya normal glukoz saptanabi-

li. Kraniyal sinir tutulumu, meningomyelit, beyin ve spinal apse, GuillainBarré sendromu SSS tutulumu sonucu ortaya çıkan klinik durumlardır. Erkeklerde genitoüriner sistem tutulumuna bağlı epididimit ve orşit görülebilir. Hemopoietik sistem tutulumu sonucu anemi, (hipokrom-mikrositer) lökopeni, trombositopeni, akut vakalarda ise pansitopeni görülür. Lenfadenopati lokalize ya da generalize olabilir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Bruselloz özellikle febril ve toksik seyrettiği vakalarda makülopapüler/eritematöz deri döküntüleri yapabilir. Eritema nodozum, papül, raş ülser, peteşi, purpura, kütanöz vaskülit diğer deri belirtileri arasındadır. Bu bulgulara hastalarda genelde %5 oranında rastlanır.⁽¹⁰⁾ İnfekte materyal ile direkt temas halinde dermatit tablosu oluşabilir. İnfeksiyöz ajanın inhalasyon yolu ile alınması halinde solunum yollarında bronşit, bronkopnomoni, akciğerde nodüller, apse formasyonu hilerlenfadenopati ve plevral effüzyon görülebilir. %2 oranda olgularda gelişebilen endokardit; mortal olabilmesi açısından önemli olup; bu durum en çok sol kalp boşluklarına ait kapaklarda (aort ve mitral) gözlenir. Diğer nadir kardiyak tutulumlar arasında mikotik anevrizmalar, perikardit ve miyokardit bulunur. Subakut tiroidit ve psoas apsesi gibi nadir komplikasyonlar bildirilmektedir⁽¹⁷⁾.

Mikroorganizmaya ait özellikler

Brucella spp. ailesine ait bakteriler fakültatif hücre içi parazitleri olup; gram negatif kokobasil şeklindedirler. Hareketsiz ve kapsülsüzdürler. Zorunlu aerob bir bakteridir, oksidaz ve üreaz enzimleri pozitifdir. Besiyerlerine ekim yapıldığı vakit 24-48 saate varan sürelerde düz ve küçük koloniler oluştururlar⁽¹⁹⁻²²⁾.

Laboratuvar tanısı

Tanı; mikroorganizmanın klinik örneklerden izole edilmesi ve serolojik yöntemlere dayanır. Kesin tanı kan ve kemik iliği dokularından etkenin üretilmesi ile konur. Kültürde üreme saptanmaması tanıyı dışlamaz. Önceden başlanmış antibiyotik tedavisi, örneğin uygun zamanda alınmaması, yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Akut hastalıkta alınan kan kültürlerinden izolasyon oranları %40-90 seviyelerindeyken; kronik hastalardan veya hastalığı fokal olarak geçirenlerden alınan örneklerde bu oran düşüktür (%5-20). Kemik iliğinden izolasyon şansı kan kültürlerine göre %15-20 daha yüksek olabilir. Yine otomatize kan kültü-

rü sistemlerinden izolasyon oranları konvansiyonel bifazik sistemlerden daha yüksektir ⁽²²⁻²⁴⁾. Serolojik tanıda; önce IgM antikorunda saptanırken bunu takiben 10-14 günlük dönemde IgG'nin yükselmeye başladığı görülür. Antikor titrelerinin tedavi ile birlikte düşmesi beklendiğinden; şayet titrelerde sürekli bir yükseklik durumu ya da yineleyen yükselmeler görülmesi; kronik infeksiyon, vücutta fokal odaklar (abse, endokardit vs.) ve relaps açısından uyarıcıdır. Yine de %20'ye varan oranlarda başarı ile tedavi edilmiş veya asemptomatik bireylerde de antikor titreleri yüksek kalabilmektedir ⁽²²⁾.

Bruselloz tanısı için kültür yöntemi yanı sıra alternatif olabilecek serolojik tanı yöntemleri mevcuttur. Daha yaygın kullanım alanına sahiptirler ve daha erken sonuç alınır.

Rose Bengal (RB) testi; tarama testidir: Antijen, lam veya kart üzerinde serum ile karşılaştırıldığında 4 dakika içinde aglütinasyon gözlenmesi pozitif olarak değerlendirilir. Sonuç pozitif ise hasta serumu Brucella serum/standart aglütinasyon testine alınır.

Serum aglütinasyon testi (SAT) - Standart aglütinasyon testi (Wright testi). Bu testte antijen olarak standart, iyi aglütinasyon veren (ısı ile öldürülmüş, fenollü) bakteri süspansiyonları kullanılır ⁽²⁶⁾. Bu test ile brusellalara karşı total antikorların titresini belirler. Bu testle IgG ve IgM ayrımı yapılamadığından test sonucu pozitif bulunursa akut enfeksiyon tanısı için 2-ME tüp aglütinasyon testi veya ELISA yöntemi kullanılır ^(24,25).

2-ME tüp aglütinasyon testi - IgG ve IgM ayrımının yapılması amacıyla kullanılan bir test olup tüp aglütinasyon testinde serum dilüsyonu için SF yerine 2-ME kullanılması ile uygulanır. 2-ME, IgM antikorunda yapıdaki disülfid bağlarını parçaladığı için sadece IgG antikorlarının varlığının ortaya konulmasını sağlar ^(2,7,11). Rivanol de 2-ME gibi aynı amaçla kullanılabilir.

Coombs testi (CT) - Klinik olarak bruselloz olduğu düşünülen ancak yapılan aglütinasyon testinde negatif sonuç alınan durumlarda, hastada inkomplet tipte blok antikorlar oluşmuş ve standart Wright aglütinasyon testinde bu durum tespit edilememiş olabilir. Böyle bir durum varsa, Coombs antiserumu ile yapılan Wright testinde yüksek antikor titreleri saptana-

bilir. Mekanizma antikor-antijen bağları oluşmasına rağmen aglütinasyonu engellenmesinden kaynaklanmaktadır. Bunun ortaya konması bruselloz tanısı için kritik önemdedir. Böyle aglütinasyon vermeyen blok antikor (inkomplet) IgG'lerin gösterilmesinde kullanılan en iyi serolojik test Coombs testidir ⁽²⁴⁾.

Yakın zamanlarda uygulamaya giren 18-24 saate sonuç veren, hızlı ve kolay uygulanabilir "immunocapture" aglütinasyon testinin duyarlılığı Coombs testine benzer. Endemik bölgelerde veya salgınlarda sahada yaygın (tarama amaçlı) kullanım için bir immünokromatografik "dipstick test" de geliştirilmiştir. Bu testin duyarlılığı (>90) yüksektir ⁽²²⁾. Brusellozun tanısında moleküler yöntemler de kullanılmaktadır ⁽²⁵⁾.

Tedavi

Brucella intrasellüler yerleşimli olduğundan antibiyotik tedavisinin kombine kullanılması gereklidir. Brusellozda tedavi ikili ve bazı durumlarda üçlü antibiyoterapi uygulaması şeklindedir. Monoterapi, direnç görülmesi ve relapslar açısından önerilmez. Dünya Sağlık Örgütü (1986) altı hafta doksisisiklin (2x100 mg, oral) + rifampisin (15 mg/kg/oral) kombinasyonunu önermiştir ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Endokardit olgularının çoğunda medikal + cerrahi yaklaşım gerekebilir. Endokardit tedavisinde doksisisiklin+ streptomisin+rifampisin veya bu kombinasyona ek olarak kotrimoksazol (TMP-SMZ) kullanılmaktadır ⁽³⁰⁾. Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS'a iyi geçebilen ve tercihen bakterisidal ilaçlar olmalıdır. Farklı yaklaşımlar olsa da doksisisiklinle birlikte, seftriakson, rifampisin, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, TMP-SMZ ikili veya üçlü kombinasyonların 3-9 ay süreyle kullanımı önerilmektedir. Steroidlerin tedavide kullanılmasının yararı kesin olarak gösterilememiştir. Beyin ödemi azaltmak ve yapışıklıkları gidermek amacıyla kullanılabilir ⁽²⁷⁾. Spondiliti olan olgularda streptomisin + doksisisiklin + rifampisin ile olan üçlü kombinasyonla %100 başarı sağlanırken, bu hastalarda semptomlar gerileyip radyolojik bulgularda iyileşme oluncaya kadar devamı gerektiğinden söz edilmektedir. Bu olgularda önerilen tedavi süresi 6-12 hafta arasında değişmektedir. Tedavi sonrası bir yıl içinde benzer semptom ve bulgularla gelişen relaps durumunda; kesin bir tedavi biçimi olmamakla birlikte; önceki kombinasyon,

üçlü kombinasyon veya tedavi süresinin altı haftadan uzun uygulanması öneriler arasındadır^(12,27). Kinolonlar da tedavide kullanılabilir ancak relaps oranlarının yüksekliği nedeniyle ancak kombine terapi şeklinde önerilmektedir⁽²⁷⁾.

Gebelerde TMP-SMZ (son trimestır hariç) tek başına veya rifampisin ile kombine edilerek verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organization for Animal Health, and World Health Organization. Brucellosis in human and animals. Geneva: World Health Organization; 2006. WHO/CDS/EPR/2006.7
2. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02.04.2011-27893.
3. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Sağlık Bakanlığı 2004, Ankara
4. Robinson BD, Shah S, Jocabson R, Luper D. Brucella. Bioterrorism. In: Garcia LS, Isenberg HD (eds). Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd edupdate, ASM Press, Washington D.C. 2010, p.16.6.1
5. Brucella. Sentinel Level Clinical Laboratory Guidelines for Suspected Agents of Bioterrorism and Emerging Infectious Diseases. American Society for Microbiology (ASM).
6. Slack MPE. Gram negative coccobacilli. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Disease. London: Harcourt-Publishers, 1999: 8.20.1-8.20.18.
7. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 1998;12:307-12.
8. Altındış M. Afyon Bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği. *İnfek Derg* 2001;15:11-5.
9. Büke ÇA, Çiçeklioğlu M, Erdem İ ve ark. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz prevalansı ve brusellozu bilme durumu. *İnfek Derg* 2000;14:321-5.
10. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2669-73.
11. Heper Y, Yılmaz E, Akalın H, Mistik R, Helvacı S. Nörobruselloz: 9 olgunun irdelenmesi. *KLİMİK Derg* 2004;17:99-102.
12. Sözen HS. Bruselloz. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları'nda*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 486-90.
13. Gotuzzo E, Carillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis. The value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 1986;153:122-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/153.1.122>
13. Dilmener M. Brusellozun klinik prezentasyonları. *KLİMİK Derg* 1990;3:23-5.
14. Willke A, Palabıyıkoglu İ, Gültan K. A case with neurobrucellosis. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. Brucella and Brucellosis in Man and Animals. İstanbul: Turkish Microbiological Society, 1991: 179.
15. Durusu Z, Gültan K, Sözen TH. Brucella menenjitleri. *Mikrobiyol Bül* 1973;7:4.
16. Namıduru M, Karaođlan I, Yılmaz M. Guillain-Barre syndrome associated with acut neurobrucellosis. *Int J Clin Pract* 2003;57:919-20.
17. Sırmatel F, Akarsu E. Olgu raporu: Subakut tiroiditle seyreden bir brusellozis olgusu. *Mikrobiyol Bül* 2004;38:149-53.
18. Tur BS, Suldur N, Ataman S, Öztürk EA, Bingöl A, Atay MB. Brucella spondylitis: a rare cause of spinal cord compression. *Spinal Cord* 2004;42:321-4. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101571>
20. Robinson BD, Shah S, Jocabson R, Luper D. Brucella. Bioterrorism. In: Garcia LS, Isenberg HD (eds). Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed.update, ASM Press, Washington D.C. 2010, p.16.6.1
21. Kılıç S. Bruselloz: Mikrobiyolojik Tanı. Türkiye Klinikleri. *J Infect Dis Special Topics* 2012;5(1):46-66.
22. Lindoquist D, Chu MC, Probert WS. Francisella and Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. ASM Press, Washington D.C. 2007, p. 815-3.
23. Shapiro DS, Wong JD. Brucella. In: Murray PA, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. ASM Press, Washington, D.C. 1999, p.625-31.
24. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:S12-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.014>
25. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(7):833-45. <https://doi.org/10.1586/eri.11.55>
26. Bilgehan H. Antijen-antikor ilişkilerine bağlı inceleme yöntemleri: Bruselloz tanısında aglutinasyon (Wright deneyi) in Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 5. Baskı, Barış-Yayınları, İzmir. 2009, p. 223-228.
27. Kaya S. Bruselloz ve tedavi sorunu. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2006;20(3):227-230.
28. WHO. World Health Organization Expert Committee on Brucellosis. Fifth Report. World Health Organization Technical Report Series. Geneva: WHO, 1971: 464.
29. Daikes GK, Papapolyzos N, Marketos N, Mochlas S, Kastanakis S, Papasteriadis E. Trimethoprim-sulfamethaxazole in brucellosis. *J Infect Dis* 1973;128:731-3. https://doi.org/10.1093/infdis/128.Supplement_3.S731
30. Chan R, Herdman RP. Endocarditis caused by brucella melitensis. *Med J Aust* 1993;158:631-2.