
Altmışsekiz Bruselloz Olgusunun Sistem Tutulumları Açısından Değerlendirilmesi

Elif DOYUK KARTAL*, İlhan ÖZGÜNEŞ*, Hasan ÇOLAK*, Gaye USLUER*

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Kliniğimizde beş yıllık sürede izlenen bruselloz olguları sistem tutulumları açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. En az bir sistem tutulum bulgusu gösteren 68 olgu çalışmaya alındı. Sistem tutulumları sıklık sırasına göre; hematolojik sistem %72, osteoartiküler sistem %49, hepatobiliyer sistem %37, sinir sistemi %7, solunum sistemi, genitoüriner sistem, deri %3 ve kardiyovasküler sistem %1 oranlarında saptandı. En sık hematolojik tutulum bulgusu anemi (%60), en sık osteoartiküler tutulum bulgusu periferik artrit (%40) idi. Kırksekiz olguda tek bir tutulum bulgusu gözlenirken, 20 olguda birden fazla (17 olguda iki, 16 olguda üç, sekiz olguda dört) tutulum bulgusu birlikte bulunuyordu. En sık birlikte bulunan tutulum bulgusu artrit ve anemi (15 olgu) idi. Üç (%4.4) hastada (iki radikülonevritli, bir endokarditli) cerrahi tedavi gerekti. İki hastada nörobruselloza bağlı gelişen parapleji dışında diğer tutulum bulgularına bağlı önemli bir komplikasyon gelişmedi. Relaps oranı %4.7 olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Komplikasyonlar

SUMMARY

Evaluation of 68 Brucellosis Cases According to System Involvement

Involvement of systems in cases with brucellosis in a five year period were evaluated retrospectively. Sixty-eight cases with at least one manifestation of involvement of systems were included. Rates of involvement of systems was found; hematologic system 72%, osteoarticular system 49%, hepatobiliary system 37%, neurologic system 7%, respiratory system, genitourinary system, cutaneous 3% and cardiovascular system 1%. Anemia (60%) was found as the most frequent manifestation of involvement of hematologic system and peripheric arthritis (40%) was found as the most frequent involvement of osteoarticular system. Forty-eight patients had one system involvement. Twenty patients had more than one system involvement (17 patients had two, 16 patients had three, eight patients had four). Anemia and arthritis were found as the most frequent manifestations seen together. Surgical treatment was required in three (4.4%) patients with complications (two patients with radiculoneuritis, one with endocarditis). There was not any important complication related with system involvement of brucellosis except two cases with neurobrucellosis related paraplegia. Relaps rate was 4.7%.

Key Words: Brucellosis, Complications

Bruselloz özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, dünyanın birçok bölgesinde yaygın bir hastalıktır. Birincil olarak yabani ve evcil hayvanların hastalığı olup, insanlara infekte hayvanların bakımları ve kesimleri sırasında veya infekte hayvanın kontamine et ve sütünden yapılmış ürünlerin yenmesi ile bulaşır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik bir seyir gösterir. İnsanlarda brusellozun klinik belirtisi ve bulguları hastalık için tipik ve tanı koydurucu değildir. Hastalık birçok doku ve organı tutarak çeşitli komplikasyonlara neden olabilir^[1-3].

Bu çalışmada, en az bir sistem tutulum bulgusu gösteren 68 bruselloz olgusu, sistem tutulumları açısından değerlendirildi ve konu ile ilgili literatür gözden geçirildi.

MATERYAL ve METOD

Ocak 1998-Aralık 2002 tarihleri arasında kliniğimizde bruselloz tanısı alarak izlenen 71 hasta geriye dönük olarak irdelendi. Üç (%4.2) olguda sadece ateş ve terleme yakınması vardı, bu olgular tutulum bulgusu göstermediği için çalışmaya dahil edilmedi. En az bir sistem tutulum bulgusu gözlenen 68 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, meslek riski gibi demografik özellikleri kaydedildi. Bruselloz tanısı, klinik belirtisi ve bulguların birlikteliğinde, Rose-Bengal lam aglutinasyon testi, standart tüp aglutinasyon (STA) testi kullanılarak serolojik yöntemlerle ve kan ve/veya diğer vücut sıvılarında *Brucella* bakterilerinin üretilmesi ile kondu. STA testinde 1/160 titre ve üzeri veya 1/160 titrenin altı olup, iki hafta sonra titrede dört katı yükselme saptananlar pozitif kabul edildi. Rose-Bengal testi pozitifliği mutlaka STA ile doğrulandı. Prezon olayından kaçınmak için yüksek titrede STA (1/2560) ve blokan antikorlar açısından Coombs'lu STA testi kullanılarak tanı doğrulandı.

Hastalar hematolojik sistem, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi, kalp damar sistemi, solunum sistemi, gastrointestinal sistem (GİS) ve genitouriner sistem (GÜS) tutulumları açısından değerlendirildi. Hematolojik tutulum değerlendirmesinde periferik kan incelemesinden yararlanıldı. Tanımlamada laboratuvarında kullanılan referans değerleri dikkate alındı. Anemi; hemoglobin (Hb) değerinin; kadınlarda ≤ 12 g/dL, erkeklerde ≤ 14 g/dL, trombositopeni; trombosit sayısının $\leq 150.000/\text{mm}^3$, trombositoz; trombosit sayısının $> 450.000/\text{mm}^3$, lökopeni; lökosit sayısının $\leq 3500/\text{mm}^3$, lökositoz; lökosit sayısının $> 12.000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlandı. Pansitopeni gözlenen hastalara kemik iliği incelemesi de yapıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin saatte 20 mm'nin üstünde olması yüksek sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) serum düzeyinin 0.5

mg/dL'nin üstünde olması CRP değerinin yükselmesi olarak değerlendirildi. GİS değerlendirmesinde karaciğer tutulumu; serum alanin transaminaz (ALT)'in normal düzeyinin en az 1.5 katından yüksek olması şeklinde belirlendi. Osteoartiküler tutulumda artralji yakınması ve artrit bulgusu olanlar değerlendirildi. Periferik eklemlerde şişlik, hareket kısıtlılığı, ağrı, duyarlılık varlığında veya ağrı ile birlikte radyolojik değişiklikler olması ile tanı konuldu. Periferik eklem tutulumlarında tanı için direkt grafi, sakroileit, spondilit, diskrit tanılarında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanıldı. Periferik eklemlerinde kolleksiyon saptanan hastalarda eklem sıvısının mikrobiyolojik, sitolojik ve biyokimyasal incelemesi yapıldı. Nörolojik tutulumda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesi yapıldı. Nörolojik tutulum BOS'da *Brucella* bakterilerine karşı özgül antikorların serolojik yöntemlerle gösterilmesiyle ve/veya kültür pozitifliğiyle tanımlandı. Radikülonevrit tanısında medulla spinalisin MRG'sinden yararlanıldı. GÜS tutulumunda orşit; testislerde palpasyonla duyarlılık, ödem, hiperemi olması, bruselloz için serolojik test ve/veya kültür pozitifliği ile tanımlandı. Bu hastaların tanısında testis ultrasonografisinden de yararlanıldı. Solunum sisteminde klinik ve radyolojik bulgu varlığında balgam ve plevral sıvının mikroskopik incelemesi yapıldı. Kan veya plevral sıvı kültürü pozitifliği yanında plevral sıvıda brusellaya özgü serolojik test pozitifliği solunum sistemi tutulumu açısından kriter olarak kullanıldı. Endokardit ekokardi-yografi ile birlikte serolojik test ya da kültür pozitifliği ile tanımlandı.

Tedavi seçenekleri; doksisisiklin + rifampisin, doksisisiklin + streptomisin kombinasyonu ve diğer kombinasyonlar (siprofloksasin + doksisisiklin, doksisisiklin + rifampisin + seftriakson, netilmisin + doksisisiklin + trimetoprim-sülfametoksazol) şeklinde idi. Tedavi rejimleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların yaşadıkları bölgeler; il, ilçe ve köy olarak gruplandırıldı. Meslekleri; risk grubu meslekler (hayvancılıkla uğraş, yün işleme, veteriner, laboratuvar çalışanı vb.) ve diğer meslek grupları şeklinde incelendi. Yaşlar ≤ 35 , 35-50, > 50 olarak gruplandırıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizinde χ^2 ve t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada, en az bir sistem tutulum bulgusu gösteren 68 bruselloz olgusu irdelendi. Çalışmada yaş ortalaması 44.16 ± 1.96 (17-75) yıl bulundu. Olguların %50'si erkek, %50'si kadındı. Hastaların %54'ü ilde, %26'sı ilçede, %20'si köyde yaşıyordu.

Tablo 1. Brusellozlu olgularda kullanılan tedavi rejimleri

Tedavi rejimi	Hasta sayısı	Toplam tedavi süresi (gün)
• Doksisisiklin 200 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün	51	45
• Doksisisiklin 200 mg/gün + streptomisin 1 g/gün	12	45
• Doksisisiklin 200 mg/gün + siprofloksasin 1 g/gün	1	45
• Doksisisiklin 200 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün + seftriakson 2 g/gün 15 gün	3	45-90
• Doksisisiklin 200 mg/gün + TMP-SMZ 1600 mg/gün + netilmisin 240 mg/gün 7 gün	1	90

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Olguların %54.4'ünde bruselloz için mesleki risk varken, %45.6'sında yoktu. Hiçbir tutulum bulgusu demografik özellikler (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, meslek riski) açısından farklılık göstermiyordu (χ^2 , $p > 0.05$). Tablo 2'de hastaların demografik özellikleri görülmektedir.

Hastaların %85'inde ateş yakınması vardı ve hekime başvuru zamanına kadar ortalama 30.5 ± 4.7 (3-160) gün sürüyordu. Terleme hastaların %59 (40/68)'unda mevcuttu ve ortalama 25.3 ± 4.8 gün sürüyordu. Geliş yakınması olarak en sık ateş %85 (58/68), üşüme-titreme %60 (41/68), terleme %59 (40/68), eklem ağrısı %40 (27/68) ve bel ağrısı %18 (12/68) oranında gözlemlendi. Ateş yakınması ile tutulum bulguları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki gösterilememiştir (χ^2 , $p > 0.05$). Tablo 3'te geliş yakınmaları görülmektedir. Fizik inceleme bulguları olarak; en sık hepatomegali %25, splenomegali %10, lenfadenopati %4 oranında bulundu.

Olguların %78'inde kan kültürlerinde üreme saptanmazken, %22'sinde kan kültüründe bir *Brucella*

Tablo 3. Hastaların geliş yakınmaları

Yakınma	Sayı	%
• Ateş	58	85
• Üşüme-titreme	41	60
• Terleme	40	59
• Eklem ağrısı	27	40
• Bel ağrısı	12	18
• Halsizlik	5	7
• Yürüme güçlüğü	3	4
• Bilinç bulanıklığı	2	3
• Yürüyememe	2	3
• Bulantı	2	3
• Kusma	2	3
• Sarılık	1	2
• Karın ağrısı	1	2
• İshal	1	2
• Diğer	7	10

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

• Yaş (ortalama/yıl)	
44.16 \pm 1.96	
• Cinsiyet	
Kadın	34 (%50)
Erkek	34 (%50)
• Yaşama yeri	
İl	37 (%54)
İlçe	18 (%26)
Köy	13 (%20)
• Mesleki risk	
Var	37 (%54.4)
Yok	31 (%45.6)

türü üretildi. Hastaların %48'inde kültür alınmadan önce antimikrobik kullanım öyküsü mevcuttu. Tutulum bulguları kültür pozitifliği olup olmaması açısından da farklılık göstermiyordu (χ^2 , $p > 0.05$).

Hastaların %92'sinde ilk kabulde brusella aglutinasyon testi 1/160 ve üzerinde bir titrede pozitif bulundu (%3; 1/160, %21; 1/320, %45; 1/640, %23; 1/1280 titrede pozitif). Hastaların %8'inde ise başlangıçta 1/160 titrenin altında pozitif aglutinasyon saptandı (%6; 1/40, %2; 1/80). Bu olgularda ikinci haftada titrenin dört ve daha fazla katı titrasyonda pozitifliğe ulaştığı gözlemlendi. Tutulum bulguları STA testinde brusella aglutinasyon titresi açısından da farklılık göstermiyordu (χ^2 , $p > 0.05$).

Tablo 4'te olguların kabuldeki brusella aglutinasyon titreleri görülmektedir.

Hematolojik tutulum %72 (49/68) ile en sık bulgu olarak gözlemlendi. Hematolojik olarak sırasıyla; anemi %60 (41/68), trombositopeni %27 (18/68), lökopeni %18 (12/68), trombositoz %7 (5/68) ve lökositoz %6 (4/68) oranlarıyla en sık saptanan bulgularıdır. Çalışmada %9 (6/68) oranında pansitopeni tablosu gözlemlendi. Periferik kan yayması incelemesinde ortalama lenfosit %26 (%3-51) olarak bulundu. Pansitopenik hastaların kemik iliğinin incelenmesi enfeksiyon ile uyumlu görünüm şeklinde tanımlanmıştır. Sadece 1 (%17) hastada kemik iliğinde granülo-matöz lezyon rapor edilmiştir. Olguların tutulum bulguları Tablo 5'te görülmektedir.

Hastaların %72 (49/68)'inde ESH yüksekti. ESH ortalama 50 (2-130) mm/saat idi. ESH hastaların %31 (21/68)'inde 20-50 mm/saat, %34 (23/68)'ünde 50-100 mm/saat, %7 (5/68)'sinde 100 mm/saatten daha yüksek düzeyde bulundu. CRP düzeyi hastaların %53 (36/68)'ünde yükselmisti. CRP ortalama 16.6 ± 3.5 (0.5-96) mg/dL idi. ESH ve CRP yüksekliği ile tutulum bulguları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki gösterilememiştir (χ^2 , $p > 0.05$).

Hastaların %49 (33/68)'unda osteoartiküler tutulum vardı. Periferik artrit %40 (27/68) oranında bulundu. Bunların %56 (15/27)'sında tek eklem tutulumu gözlenirken, %44 (12/27)'ünde birden fazla eklem tutulumu gözlemlendi. En fazla kalça eklemi %33 (9/27) ve diz eklemi %33 (9/27) tutulumu gözlenirken, daha az oranda ayak bileği eklemi %30 (8/27) ve dirsek eklemi %4 (1/27) tutulum gösteriyordu. Sakroileit %6 (4/68), diskrit %3 (2/68) oranında gözlemlendi. Osteoartiküler tutulum gösteren olgularda çekilen direkt grafilerin %45.5 (15/33)'ünde radyolojik anormallik saptandı.

Tablo 4. Olguların kabuldeki brusella aglutinasyon titreleri

Brusella aglutinasyon titresi	Sayı	%
• 1/40	4	6
• 1/80	1	2
• 1/160	2	3
• 1/320	14	21
• 1/640	31	45
• 1/1280	16	23
• Toplam	68	100

Tablo 5. Altmışsekiz hastada tanımlanan sistem tutulumları

	Sayı	%
• Hematolojik	49	72
Anemi	41	60
Trombositopeni	18	27
Lökopeni	12	18
Trombositoz	5	7
Lökositoz	4	6
Pansitopeni	6	9
Sedimentasyon ↑	49	72
CRP ↑	36	53
• Osteoartiküler	33	49
Artrit	27	40
Poliartiküler	12	44
Monoartiküler	15	56
Sakroileit	4	6
Diskrit	2	3
• Gastrointestinal	25	37
Hepatit	25	37
• Nörolojik	5	7
Ensefalit	1	2
Meningit	1	2
Psikiyatrik semptomlar	1	2
Radikülonevrit	2	3
• Solunum	2	3
Pnömoni	2	3
• Genitoüriner	2	3
Orşit	2	3
• Cilt	2	3
Peteşi	2	3
• Kardiyovasküler	1	1
Endokardit	1	1

CRP: C-reaktif protein.

Olguların %37'sinde hepatit şeklinde karaciğer tutulumu gözlemlendi. Tanısal amaçlı biyopsi uygulanmadı. Sadece bir hasta sarılık yakınması ile başvurdu ve kliniği hepatotrop virüslerin serolojik olarak gösterilemediği akut hepatit tablosu şeklinde idi.

Nörolojik tutulum %7 (5/68) oranında gözlemlendi. İki (%3) hastada radikülonevrit şeklinde medulla spinalis tutulumu, 1 (%2) hastada meningit ve 1 (%2) hastada ensefalit olmak üzere iki hastada santral sinir sistemi tutulumu gözlemlendi. Bir (%2) hastada ise psikiyatrik semptomlar gözlemlendi. Psikiyatrik yakınmaları olan hasta dışındaki hastalara lumbal ponksiyon yapıldı. Meningit ve ensefalit tanısı alan hastalarda BOS'un mikroskopik ve biyokimyasal incelemesinde lenfositik pleositoz gözlemlendi, glikoz düzeyi düşük, protein değeri hafif yüksek bulundu. Paraple-

ji tablosunda başvuran iki hastanın BOS incelemesi normaldi. Bununla birlikte MRG incelemesinde radi-külonevrit tanısı kondu. Lumbal ponksiyon yapılan hastaların hepsinin BOS'unda *Brucella* bakterilerine karşı oluşan özgül antikorlar anlamlı titrede pozitifli.

İki hastada pnömoni bulgusu ile %3 (2/68) oranında solunum sistemi tutulumu gözlenmiştir. Kuru öksürük, yan ağrısı, ateş gibi solunum sistemi yakınmaları olan iki hastadan birinde akciğerin direkt radyografik incelemesinde pnömonik infiltrasyona hiler ve paratrakeal lenfadenopati eşlik ediyordu. Diğerinde parapnömonik plevral efüzyon mevcuttu. Her iki hastanın balgam kültüründe üreme saptanmazken serumlarında brusella aglutinasyon titresinde anlamlı yükseklik bulundu. Plevral efüzyonu olan hastanın efüzyon sıvısında da brusella aglutinasyonu anlamlı derecede yüksek idi ve plevral sıvı kültüründe üreme saptandı. Diğer hastada ise sadece kan kültüründe *Brucella* türü üretildi.

İki hastada orşit bulgusu ile %3 (2/68) oranında GÜS tutulumu vardı. Her iki hasta da üroloji bölümünden devralındı. Sistemik ateş, sol testislerde ağrı, kızarıklık ve şişlik yakınması ile başvuran hastalarda 10 günlük ikinci kuşak sefalosporin tedavisi ile kısmi yanıt alınmıştı. Periferik kan incelemesinde lökositöz saptanmamış olup, idrarın direkt ve mikroskopik incelemesinde patoloji saptanmadı. Testislerin ultrasonik incelemesinde sol testiste büyüme, damarlanmada artma, sağ testise oranla sol testis ekonusunda azalma ve duvarda kalınlaşma rapor edildi. Her iki hastada da serum aglutinasyon testi anlamlı derecede yüksek bulunurken, sadece birinde kan kültür pozitifliği elde edilmiştir.

İki hastada ciltte peteşi bulgusu ile %3 (2/68) oranında deri tutulumu gözlendi. Her iki hastada da trombositopeni mevcut olup, antitrombosit antikorlar pozitifli.

Bir hastada endokardit olmak üzere %1 oranında kardiyovasküler sistem tutulumu gözlendi.

Kırksekiz olguda tek bir tutulum bulgusu gözlenirken, yirmi olguda birden fazla (17 olguda iki, 16 olguda üç, sekiz olguda dört) tutulum bulgusu birlikte bulunuyordu. En sık birlikte bulunan tutulum bulgusu artrit ve anemi (15 olgu) idi.

Hastaların %75 (51/68)'i rifampisin + doksisisiklin kombinasyonu, %18 (12/68)'i doksisisiklin + streptomisin kombinasyonu, %7 (5/68)'si diğer kombinasyonlar ile tedavi edildi. Tedavi sonrası ateşte düşme en erken birinci günde, en geç dokuzuncu günde meydana geldi. Tedavi sonrası ateşte düşme

süresi ortalama 4.14 ± 0.31 gün; doksisisiklin-rifampisin kombinasyonu ile 3.96 ± 1.84 gün, doksisisiklin-streptomisin kombinasyonu ile 4.33 ± 1.80 gün idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (t-test, $p > 0.05$).

Tedavisini tamamlayan hastaların %62 (42/68)'sinin bilgisine ulaşılabildi. Bu hastaların hiçbirinde tedavi başarısızlığı gözlenmedi. İki (%4.7) hastada bir yıl sonra relaps gelişti. Bunlardan biri doksisisiklin + rifampisin, diğeri streptomisin + doksisisiklin kombinasyonunu kullanmıştı. Her iki hasta da doksisisiklin + rifampisin kombinasyonunun tekrar 45 gün süreyle kullanımını ile tedavi edildi.

Altmışsekiz olguluk serimizde tutulum bulgularının çoğu özgün brusella tedavisi ile klinikte yattıkları sürede (minimum bir hafta-maksimum üç hafta) gerileme gösterdi. Klasik tedavi süresi altı hafta olarak belirlenmekle birlikte, endokarditli vakada ve medulla spinalis tutulumlu olgularda klinik yanıtla göre belirlenerek üç aya uzatıldı. Üç olguda (iki komplike nörobruselloz, bir endokardit) cerrahi tedavi gerekti. İki komplike nörobruselloz olgusuna bağlı gelişen parapleji tablosu dışında sistem tutulumlarına bağlı önemli bir komplikasyon gelişmedi. Hiçbir hastada mortalite gözlenmedi.

TARTIŞMA

Brusellozlu hastalarda birçok organ tutulumu ile ilişkili yakınmalar olabilir. Hematopoyetik sistem, kas-iskelet sistemi, GİS, GÜS, solunum sistemi, kalp damar sistemi, sinir sistemi ya da yumuşak dokuya ait tutulum ve yakınmalar olabilir^[1-3]. Bizim hastalarımızda en sık geliş yakınması hem yurt içi hem de yurt dışından çok sayıda hastayı içeren bruselloz olgu serilerinde bildirilenlere benzer şekilde ateş, üşüme-titre, terleme, eklem ağrısı ve bel ağrısı şeklinde idi. Bu yakınmalar ile gelen hastalarda özellikle hastalığın sık görüldüğü bölgelerde ayırıcı tanıda mutlaka bruselloz ön planda yer almalıdır.

Brusellozda aynı anda birden fazla sistem birlikte tutulabilir^[1-3]. Bizim olgularımızın %71'inde tek bir tutulum bulgusu saptandı. Bununla birlikte %29 olguda birden fazla tutulum bulgusu birlikte gözlendi. Birden fazla tutulum bulgusunun gözlenmesinin nedeni genellikle hematolojik bulguların eşlik etmesi idi. En sık birlikte bulunan tutulum bulgusu; artrit ve anemi idi. Bu sonuç bizim hastalarımızda da olduğu gibi hematolojik ve kemik eklem tutulumunun brusellozlu hastalarda sık gözlenmesi ile ilişkili gözükmektedir.

Brusellozda hematolojik değişiklikler yaygın olmakla birlikte tedavi ile kolayca gerilemektedir. Bunlar; anemi, lökopeni, trombositopeni ve kemik iliği

granüloması nedeniyle pansitopeni şeklinde olabilir^[4,5]. Literatür gözden geçirildiğinde anemi en sık gözlenen bulgu olup, seçici trombositopeniden, trombositopenik purpura ve mikroanjyopatik hemolitik anemiye kadar değişik dağılımda olgular bildirilmiştir. Hastalarda bir ya da birden fazla hematolojik bulgu aynı anda görülebilir. Bu konuda yapılmış değişik çalışmalarda anemi %8.3-62.8, lökopeni %6.6-21, trombositopeni %0.5-26 oranlarında bildirilmiştir^[5-7]. Trombositopeni; hipersplenizm, reaktif hemofagositoz gibi immün hasarlanmaya bağlanmıştır^[4,8]. Bizim olgularımızda literatüre benzer şekilde anemi en sık olmakla birlikte trombositopeni ve lökopeni de sık gözlenen hematolojik tutulum bulguları idi. Pansitopeni brusellozlu hastaların %5-20'sinde bildirilmiştir^[2]. Hastalarımızın ise %9'unda pansitopeni gözlenmiştir. Hastalarda hematolojik tutuluma bağlı önemli bir komplikasyon gözlenmemiş olup, sadece pansitopenili bir hastada transfüzyon gerekmiştir.

Hastalarımızın %72'sinde ESH yüksek bulunmuş olup, ortalama ESH 50 mm/saat olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda CRP düzeyi hastaların yarıdan fazlasında yüksek bulunmuştur ki diğer çalışmalar ile benzerdir^[9,10]. Brusellozu içeren 530 vakalık bir seride; klinik hastalık süresinin uzaması, lökositoz, ESH'nin > 40 mm/saat, α_2 globulin düzeyinin < 7.5 g/L, gama glutamil transferaz (GGT)'in 150 U/L'nin üzerinde olması ve hepatomegali olmasının brusellozda fokal formların varlığı ile önemli istatistiksel ilişkisi olduğu bildirilmiştir^[3]. Bizim çalışmamızda lökositoz, ESH ve CRP düzeyi ile tutulum bulguları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç bizim hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir.

Kemik eklem tutulumu %36.5-69 oranı ile en sık komplikasyonlardan biridir. Artrit, bursit, tenosinovit, sakroileit, spondilit ve osteomyelit gözlenebilir^[1,11,12]. Olgu sunumları şeklinde birçok yayın olmakla birlikte incelenen birçok seride, kemik eklem tutulumu içinde sakroileit %60.9-70, spondilit %11.6-13.8, bursit %5-5.7, artrit %15-41 oranlarında bildirilmiştir^[3,6,12-15]. Ülkemizde 238 olguluk bir araştırmada %36.5 oranında, 283 olguluk bir seride %69 oranında osteoartiküler tutulum bildirilmiştir. İlk seride osteoartiküler tutulumun %60.9'u sakroileit, %19.5'i periferik artrit, %13.5'i spondilit ve %5.7'si bursit olarak bildirilmiştir^[13]. İkinci seride yine en sık sakroiliak eklem tutulumuna (%55) dikkat çekilmiş olup, periferik eklemlerden en sık diz ve kalça eklem tutulumu bildirilmiştir^[2]. Bizim olgularımızda ise periferik artrit %40 oranında en sık gözlenen kemik eklem tutulum bulgusu idi. Periferik eklemler-

den en sık tutulum bulgusu olan eklem, diğer çalışmalara benzer şekilde diz ve kalça eklemi idi. Sakroileit diğer çalışmalardan farklı olarak %6 gibi çok düşük oranda gözlemlendi^[16,17]. Bizim çalışmamızda, sadece iki hastada diskrit tablosu saptandı. Bu sayının azlığı bu grup hastaların klinik seyrin subakut ya da kronik olması nedeniyle daha çok fizik tedavi ve beyin cerrahi bölümlerinde izlemde ve tedavi olmaları olabilir. Böyle yakınması olan hastalarda özellikle öykü de varsa mutlaka bruselloz araştırılmalıdır.

Genitöüriner komplikasyonlar %2-14 oranında gözlenirken, epididimoorşit en sık komplikasyon olarak rapor edilmiştir^[3,18]. Ülkemizde epididimoorşit olgularının %2'sinin bruselloza bağlı olduğu bildirilmiştir^[2,19]. Bruselloza bağlı olarak gelişen granülo-matöz orşit, akut veya kronik olarak genellikle tek taraflı şişlik şeklinde ortaya çıkar ve akut skrotal patoloji yapan diğer nedenlerden ayırıcı tanısı güçtür. Orşitli iki hastamız da üroloji kliniğinde 10 günlük ikinci kuşak sefalosporin tedavisine yanıt alınmayıp bizim kliniğimize yönlendirilen hastalardı. Bir diğer dikkat edilmesi gereken konu bu grup hastalarda ampirik olarak kinolonların sık kullanımının gerçek olgu sayısını maskeliyor olabilemesidir. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen persistan infeksiyonların nedeni olarak lokalize bruselloz önemli bir klinik tablodur. Hastalığın yaygın görüldüğü bölgelerde ayırıcı tanıda mutlaka akla getirilmelidir.

Nörobruselloz yaygın olmayan fakat, hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyen ciddi bir tutulumdur. Sinir sistemi tutulumu; menenjit, ensefalit, miyelit-radikülönörit, beyin apsesi, epidural apse, demiyelinizan sendrom ve meningovasküler sendromlardır. Santral sinir sistemi tutulumu %3-5.5 oranında rapor edilmiştir^[2,3,6]. Menenjit en sık bildirilen santral sinir sistemi tutulumudur. Menenjit vakalarının prognozu genellikle iyi olmakla birlikte spinal kord tutulumunda sekel sık gözlenmektedir^[2]. Bizim olgularımızda ensefalit ve menenjit tanısı alan hastaların BOS incelemesinde lenfositik pleositoz gözlemlendi, glikoz düzeyi düşük, protein değeri hafif yüksek ve *Brucella* bakterilerine karşı oluşan özgül antikorlar anlamlı titrede pozitif idi. Her iki hasta da sekel kalmaksızın iyileşti. Medulla spinalis tutulumlu bruselloz genellikle parapleji ve lomber disk hernisini taklit eden kliniği olan hastalarda bildirilmiştir^[20-22]. Ülkemizde lomber disk hernisini taklit eden lomber epidural apse tanısı alan altı olgu ile torasik bölgede ekstradural granülo-m tanısı alan başka bir olgu bildirilmiştir^[20,21]. Bizim radikülonevritli iki hastamız da parapleji tablosunda başvurmuştu. Biri disk hernisi tanısı ile uzun süre tedavi almış olan bir hasta idi. Hastalarımız üç ay süre ile üçlü kombinasyon (biri netilmisin + doksisisiklin-

TMP-SMZ, diğeri ise seftriakson + doksisisiklin + rifampisin) almalarına rağmen üçüncü aydaki kontrollerinde parapleji tablosu gerilememiştir. Bu aşamada medikal tedavi kesilerek cerrahi tedavi planlandı. Altı ayın sonunda parapleji tablosu tamamen düzelmekle birlikte bir miktar gerileme saptandı. Daha sonraki izlem ise hastaların kontrole gelmemesi nedeniyle yapılamamıştır. Bu iki hastada nörobruselloza bağlı parapleji tablosu bir komplikasyon olarak önemli bir morbidite nedeni olmuştur. Bu açıdan bu grup hastaların erken tanısı ayrıca önem taşımaktadır ki spinal brusellozlu hastalarda erken tanı ve yeterli tedavi ile nörolojik sekeller azaltılabilir. Bu hastalarda medikal tedavi yanında cerrahi tedavi endikasyonu da mutlaka değerlendirilmelidir. Bunun yanında özellikle depresyon şeklinde psikiyatrik bozukluklar brusellozda sıkır. Bizim bir hastamızda da dikkat azlığı, uykusuzluk ve depresyon şeklinde psikiyatrik yakınmalar mevcut olmakla birlikte tedavi ile kısa sürede gerilemiştir.

Endokardit brusella infeksiyonlarının nadir fakat mortal seyreden bir tutulumudur^[23]. Sekiz yıllık bir izlemde 65 infektif endokardit olgusunun %16.9'unda etken *Brucella* bakterileri olarak bildirilmiştir^[24]. Bizim olgularımızda bir hasta aort kapak endokarditi tanısı aldı. İlk iki hafta seftriakson ilavesi ile doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu başlandı. Tedavinin ikinci haftasının bitiminde vejetasyonun büyüklüğü nedeniyle cerrahi tedavi uygulandı ve antimikrobik tedavi süresi üç aya uzatıldı.

Brusella infeksiyonlarında solunum sistemi tutulumu, hepatit, karaciğer apsesi, peritonit şeklinde tutulumların ve nadir olgular şeklinde, memede apse, göz kapağı dermoid tümöre yerleşim, hipofiz bezinin tutulumu ve deri döküntüsünün rapor edilmesi bu infeksiyonun multisistemik tutulumuna dikkat çekilmiştir^[25-30]. Brusellozda solunum sistemi tutulumu infekte aerosollerin inhalasyonunu takiben olabildiği gibi bakteremi sonrası da meydana gelebilir. Bizim pnömoni tanısı alan iki hastamızda da mesleki risk mevcuttu. Birisinde plevral efüzyondan diğerinden ise kandan *Brucella* bakterileri izole edilmiştir. Pnömoni semptom ve bulguları ile başvuran hastalarda bruselloz ön planda düşünülmemekle birlikte mesleki riskli olanlarda ve tipik-atipik toplum kökenli pnömoni tedavilerine yanıt alınamayan olgularda ayrırici tanıda akla gelmelidir.

Karaciğer tutulumu sık olmakla birlikte, aminotransferaz seviyelerinde hafif yükselme, yumuşak ve ağrısız hepatomegali ile küçük bir klinik önemi bulunmaktadır^[1,2]. Bu klinik ve laboratuvar anormallikler tedavi ile kısa sürede gerilemektedir. Bizim hastalarımızda %37 oranında karaciğer tutulumu gözlemlendi.

Fakat tanısız amaçlı biyopsi uygulanmadı. Sadece bir hasta sarılık yakınması ile başvurdu ve akut hepatit tablosu vardı. Sarılıkla başvuran hastalarda beklenen viral nedenler dışlandıktan sonra brusella gibi bakteriyel etkenler ayrırici tanıda mutlaka düşünülmalıdır.

Olgularımızda deri döküntüsü iki hastada gözlemlendi. İkisinde de alt ekstremitelerde yaygın peteşi tarzında idi. Bu hastalarda trombositopeni olması ve antitrombosit antikorların da pozitif olması peteşinin trombositopeniye bağlı olabileceğini düşündürmekle birlikte brusella infeksiyonlarında çoğu geçici ve özgül olmayan peteşi, purpura, eritema nodosum, papüllü ülserler ve vaskülit gibi cilt bulgularının olabileceği dikkate alınmalıdır^[1,8,31].

Brusellozda tedavinin amacı hem akut hastalığı kontrol altına almak hem de komplikasyon ve relapsların önlenmesidir. Brusellozun başarılı tedavisi kombinasyonlu antimikrobiklerin uzun süre kullanımı ile mümkün olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk tercih olarak doksisisiklin + rifampisin kombinasyonunun altı hafta süre ile kullanımını önermektedir. Fokal tutulumlu bruselloz olgularında tedavi süresi klinik bulgulara göre altı haftadan daha uzun süre olabilir. Doksisisiklin + streptomisin kombinasyonu diğer bir seçenek olup, streptomisin yerine bir hafta süre ile netilmisin ya da gentamisin kullanılabilir^[1]. Bizim hastalarımızın %75'i doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu aldı. Uygulanan tedaviye ateş yanıtı değerlendirildi. Bizim olgularımızda tedaviye başladıktan sonra ateşte düşme en erken birinci günde, en geç dokuzuncu günde meydana gelirken, ortalama 4.14 ± 0.31 gün olarak saptandı. Doksisisiklin-rifampisin kombinasyonu ile doksisisiklin-streptomisin kombinasyonu arasında fark saptanmadı. Her iki tedavi rejimi de yeterli süre kullanıldığında klinik başarı oranı yüksektir^[1,2,6,9]. Hastalarımızın %62'sinde relaps değerlendirilmesi yapabildik. İki hastada bir yıl sonra relaps gelişti (%4.7). Bu sonuç hem ülkemizde hem de yurt dışında yapılan çalışmalarla benzer görünmektedir^[2,3,6,7,9]. Doksisisiklinin rifampisin ya da streptomisin ile kombinasyonu dışındaki tedavi kombinasyonlarını alan hastaların sayıları az olduğu için farklı tedavi rejimleri ile relaps oranı değerlendirmesini yapamadık. Bu konuda yapılacak karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları özellikle relaps olgularında ve fokal tutulumlu olgularda tedavi seçimini kolaylaştırabilecektir.

Brusella infeksiyonlarının birçok sistemi tutmasına bağlı komplikasyonları mortal olmasa da morbiditeyi önemli ölçüde etkilemektedir. İki komplike nörobruselloza bağlı gelişen parapleji tablosu dışında sistem tutulumlarına bağlı önemli bir komplikasyon gelişmedi ve mortalite gözlemlenmedi. Beş yıllık sürede kliniği-

mizde yatırılarak izlenen bruselloz olgularını sistem tutulumları ve bunlara bağlı oluşan komplikasyonlar açısından irdeleyerek brusella infeksiyonlarında nadir olmayan tutulum bulguları bakımından uyanık olup, erken tanımlanmasının gerekliliğini ve bu şekilde önemli komplikasyonların gelişiminin önlenebileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2386-92.
2. 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;44:33-44.
3. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Med* 1996;75:195-211.
4. Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, Buzgan T, Demiröz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998;52:63-5.
5. Crosby E, Liosa L, Miro Quesada M, Carrillo P, Gottuzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150:419-24.
6. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 1995;8:13-6.
7. Çolak H. Brusellozis: 40 olguda klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçları. *Mikrobiyoloji Bül* 1987;21:110-6.
8. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: Report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2000;31:904-9.
9. Arabacı FE. Retrospective study of 73 cases of brucellosis in the eastern region of Turkey. *İnfeksiyon Dergisi* 2002;16:291-5.
10. Çağatay AA, Küçükkoçlu S, Berk H ve ark. Otuzaltı bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2002;15:19-21.
11. Ariza J, Pujol M, Valverde J, et al. Brucellar sacroiliitis: Findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis* 1993;16:761-5.
12. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Ibanez D, Garcia-Paris MJ. Osteoarticular complications of brucellosis in an Atlantic area of Spain. *Clin Infect Dis* 1999;28:399-400.
13. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HS. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999;18:214-9.
14. Zaks N, Sukenik S, Alkan M, Flusser D, Neumann L, Buskila D. Musculoskeletal manifestations of brucellosis: A study of 90 cases in Israel. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:97-102.
15. Rajapakse CN. Bacterial infections: Osteoarticular brucellosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:161-77.
16. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franguelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:23-6.
17. Sankaran-Kutty M, Marwah S, Kutty MK. The skeletal manifestations of brucellosis. *Int Orthop* 1991;15:17-9.
18. Memish ZA, Venkatesh S. Brucellar epididymo-orchitis in Saudi Arabia: A retrospective study of 26 cases and review of literature. *BJU Int* 2001;88:72-6.
19. Balık İ, Akpınar S, Sözen TH, Tekeli E, Onul M. İkiz bruselloz olgusunun retrospektif incelenmesi. 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Nisan 1991) Kongre Kitabı. Antalya, 1991:309.
20. Coskun E, Suzer T, Yalcin N, Tahta K. Spinal extradural compression caused by granuloma of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 1998;30:311-3.
21. Ozates M, Ozkan U, Bukte Y, Cevis A, Sarı A, Simsek M. Lumbar epidural brucellar abscess causing nerve root compression. *Spinal Cord* 1999;37:448-9.
22. Kochar DK, Agarwal N, Jain N, Sharma BV, Rastogi A, Meena CB. Clinical profile of neurobrucellosis-a report on 12 cases from Bikaner (north-west India). *J Assoc Physicians India* 2000;48:376-80.
23. Cakaloglu C, Keser N, Alhan C. Brucella-mediated prosthetic valve endocarditis with brachial artery mycotic aneurysm. *J Heart Valve Dis* 1999;8:586-90.
24. al Jubair K, al Fagih MR, Asmeg A, Belhaj M, Sawyer W. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:487-90.
25. Doganay M, Aygen B, İnan M, Ozbakir O. Brucella peritonitis in a cirrhotic patient with ascites. *Eur J Med* 1993;2:441-2.
26. Uwadah M, Khalil A, Shamsuddine N, Matar F, Araj GF. Brucella-infected ovarian dermoid cyst causing initial treatment failure in a patient with acute brucellosis. *Infection* 1998;26:131-2.
27. Guven MB, Cirak B, Kutluhan A, Ugras S. Pituitary abscess secondary to neurobrucellosis. Case illustration. *J Neurosurg* 1999;90:1142.
28. Cokça F, Azap A, Meco O. Bilateral mammary abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1999;31:318-9.
29. Usluer G, Çolak H, Yıldırım N, Koçoğlu T, Özgüneş İ, Başbüyük N. Lokalize bruselloz: Bir olgu nedeniyle. *İnfeksiyon Dergisi* 1991;5:75-77.
30. Akritidis N, Pappas G. Ascites caused by brucellosis: A report of two cases. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:110-2.
31. Ariza J, Servitje O, Pallares R, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989;125:380-3.

Yazışma Adresi:

Dr. Elif DOYUK KARTAL

Büyükdere Mahallesi Millet Caddesi

Tıp Sitesi B Blok No: 8/14

ESKİŞEHİR

e-mail: edoyuk@ogu.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 25.05.2004

Kabul Tarihi: 23.02.2005

