



# Komplike Olmayan Bruselloz Olgularının Laboratuvar, Klinik ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Laboratory, Clinical and Treatment Results in Patients with Uncomplicated Brucellosis

Melda TÜRKEN<sup>1</sup>(iD), Serap Sevim PAMUKÇUOĞLU<sup>2</sup>(iD), Faruk KARAKEÇİLİ<sup>3</sup>(iD), Berivan TUNCA<sup>4</sup>(iD), Didem ÇELİK<sup>1</sup>(iD), Şükran KÖSE<sup>1</sup>(iD)

<sup>1</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>3</sup> Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

<sup>4</sup> Özel Mardinpark Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mardin, Türkiye

\* Bu çalışma BUHASDER 2017 kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

**Makale atfı:** Türken M, Pamukçuoğlu SS, Karakeçili F, Tunca B, Çelik D, Köse Ş. Komplike olmayan bruselloz olgularının laboratuvar, klinik ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. FLORA 2020;25(1):54-61.

### ÖZ

**Giriş:** Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen, tüm sistemleri tutabilen zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. Bu çalışmada çok merkezli olarak, komplike olmayan bruselloz olgularının klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Dört farklı ilde başvurusunda relaps gelişmemiş ve komplike olmayan bruselloz tanılı hastalar değerlendirildi. Çalışmaya alınan 101 hastanın takip ve tedavisi sırasındaki demografik verileri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları hasta takip formlarına kaydedildi. Bir yıllık izlemede klinik yanıt (şifa, tedavi başarısızlığı, relaps vb.), tedavi yan etkileri, uyumu ve varsa tedaviyi kesme sebepleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Bruselloz tanılı hastalarda en sık risk faktörü olarak sırasıyla taze peynir/süt ürünü tüketimi (%82.2), kırsal bölgede yaşam (%71.3), aile ve çevrede bruselloz tanılı hasta varlığı (%42.6), hayvancılık ile uğraş (%27.7) ve hayvanlarda bruselloz öyküsü (%24.8) saptanmıştır. Hastaların %80.2'si akut bruselloz olarak değerlendirilmiştir. Klinik olarak halsizlik, terleme, iştahsızlık, ateş, vücut ağrısı, artralji; laboratuvarında eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, anemi ve trombositopeni sırasıyla en sık saptanan bulgular olarak tespit edilmiştir. Bruselloz şüphesi ile kan kültürü alınan hastalardaki kan kültürü pozitifliği %68, Rose Bengal lam aglütinasyon testi pozitifliği %97.1, tüp aglütinasyon testi pozitifliği %96.8 olarak saptanmıştır. En sık (%90) tercih edilen tedavi rejimi 45 gün süreyle doksisisiklin ve rifampisin olmuştur ve %89 tedavi yanıtı sağlanmıştır. Hastaların beşinde doksisisikline bağlı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedavi değiştirilmiştir. Tüm hastaların %4.9'unda relaps görülmüştür.

Geliş Tarihi/Received: 03/12/2018- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 24/07/2019

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

**Sonuç:** Brusellozda tanının gecikmesiyle komplikasyon gelişme sıklığı ve kronikleşme eğilimi artar. Bu nedenle ateş, terleme, eklem ağrısı gibi yakınmalarla sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda ayırıcı tanıda bruselloz mutlaka düşünülmelidir. Bu çalışmada, komplike olmayan bruselloz olguları değerlendirildiği için hastaların çoğunun akut başlangıçlı olduğu ve tedavide yüksek yanıt alındığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Bruselloz; Bulaş; Tanı; Tedavi; Relaps; *Brucella melitensis*

## ABSTRACT

### Evaluation of Laboratory, Clinical and Treatment Results in Patients with Uncomplicated Brucellosis

Melda TÜRKEN<sup>1</sup>, Serap Sevim PAMUKÇUOĞLU<sup>2</sup>, Faruk KARAKEÇİLİ<sup>3</sup>, Berivan TUNCA<sup>4</sup>,  
Didem ÇELİK<sup>1</sup>, Şükran KÖSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

<sup>2</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Erzincan, Erzincan, Turkey

<sup>4</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Private Mardinpark Hospital, Mardin, Turkey

**Introduction:** Brucellosis is a zoonotic infectious disease endemic in our country and affects all systems. We aimed to evaluate clinical, laboratory findings and treatment outcomes of uncomplicated brucellosis in our study.

**Materials and Methods:** Patients with uncomplicated brucellosis and with no relapse were evaluated from four different cities. Demographic data, clinical, laboratory and radiological findings of follow-up and treatment of 101 patients were recorded in forms. Clinical response (healing, treatment failure, relapse, etc.), treatment side effects, compliance and treatment discontinuation were evaluated at one-year follow-up.

**Results:** The most common risk factors for brucellosis were detected respectively as fresh cheese/dairy product consumption (82.2%), rural area life (71.3%), brucellosis in family and surroundings (42.6%), animal husbandry (27.7%), and brucellosis in animals (24.8%). 80.2% of the patients were evaluated as acute brucellosis. Clinically, fatigue, sweating, loss of appetite, fever, body aches, arthralgia; elevated erythrocyte sedimentation rate, elevated C-reactive protein, elevated liver function tests, anemia and thrombocytopenia were the most frequent findings in laboratory examinations, respectively. In patients with brucellosis, blood culture positivity was 68%, Rose Bengal slide agglutination test was 97.1%, and tube agglutinin test positivity was 96.8%. The most preferred treatment regimen (90%) was doxycycline and rifampicin for 45 days, and treatment response was 89%. In five of the patients, treatment was changed due to doxycycline-linked gastrointestinal side effects. Relapses were seen in 4.9% of all patients.

**Conclusion:** In brucellosis, delay in diagnosis increases the incidence of complications and the tendency to become chronic. For this reason, brucellosis must be considered in patients referred to health institutions with complaints such as fever, sweating and joint pain. Since uncomplicated brucellosis was evaluated in this study, it was seen that the majority of the patients were acute onset and had a high response rate to treatment.

**Key Words:** Brucellosis; Transmission; Diagnosis; Treatment; Relapse; *Brucella melitensis*

## GİRİŞ

Bruselloz, insanlarda tüm sistemleri etkileyebilen, zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. Etken *Brucella* cinsi bakterilerdir. İnsanlara infekte hayvanlardan veya onların ürünlerinden direkt veya indirekt yolla bulaşabilir. Ana bulaş yolu çiğ süttten yapılmış ürünlerin tüketimidir.

Hastalık, dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte Türkiye'nin de yer aldığı Akdeniz ülkeleri, kuzey ve doğu Afrika, güney ve orta Asya, Ortadoğu ülkeleri, orta ve güney Amerika'da hiperendemiktir<sup>[1]</sup>. Bruselloz olguları Türkiye'de özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde yoğunlaşmaktadır. Ülkemizde

bruselloz istatistiksel verilerine göre 2004 yılında 18.563 olan hasta sayısı, 2015 yılında 4173'e düşmüş ancak 2017 yılında yükselerek 6457 olarak bildirilmiştir. Prevalans yıllara göre gittikçe azalmasına rağmen, insan ve hayvan brusellozu henüz ülkemizde kontrol altına alınamamıştır. Hastalık bildirimlerinin hala yeterli düzeyde olmadığı dikkate alınır, olasılıkla gerçek bruselloz prevalansı sanıldığından daha yüksektir<sup>[2-5]</sup>.

Bu çalışmada, ülkemizin farklı bölgelerinde komplike olmayan bruselloz tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının ve bir yıllık izlemde tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, 2015-2016 yılları arasında farklı illerdeki dört hastaneye (Afyon, Erzincan, Mardin ve İzmir) başvuran bruselloz tanısı alan ve en az bir yıl süreyle takip edilen hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2, Tarih: 19.03.2015).

Gebe, 18 yaş altı, komplike (endokardit, spondilit, nörobruselloz vb.) ve başvurusunda relaps olan bruselloz olguları (farklı sürede ve/veya farklı tedavi protokolü uygulanabildiği için) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 101 hastanın takip ve tedavisi sırasındaki demografik verileri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları hasta takip formlarına kaydedildi.

Hastaların takiplerinde hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), biyokimyasal testler, Rose-Bengal lam aglütinasyon testi, Wright tüp aglütinasyon testi, Coombs'lu Wright tüp aglütinasyon testi, brusella ELISA IgM, IgG testi gibi laboratuvar testleri ve görüntüleme tetkikleri (direkt grafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi) değerlendirildi. Tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası bulgular formlara kaydedildi.

Hastalık semptomlarının süresi, sekiz haftadan az ise akut, 8-52 hafta arasında ise subakut, bir yıldan daha uzun ise kronik bruselloz olarak değerlendirildi.

Brusellozda tedavi başarısızlığı, akut olgularda; üçüncü haftanın sonunda hastanın semptomlarının ve kültür pozitifliğinin devam etmesi, subakut ve

kronik olgularda ise tedavi sonunda enfeksiyona ait semptom ve/veya bulguların artması, IgG sınıfı antikor, ESH ve CRP düzeyinde artış olması olarak tanımlandı. Tedaviden sonraki 12 ay içinde enfeksiyona ait belirti veya bulguların tekrarlaması, IgG sınıfı antikor düzeyinde artış olması, yeni patolojik radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edildi<sup>[6]</sup>.

Bir yıllık izlemde klinik yanıt (sifa, tedavi başarısızlığı, relaps vb.), tedavi yan etkileri, uyumu ve varsa tedaviyi kesme sebepleri değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\sigma$ ), Median (IQR) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi ile yapıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan, 101 hastanın %49.5'i kadın, tüm hastaların yaş ortalaması 42.6 (18-71) yıldır. Hastaların bruselloz yönünden risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık risk faktörleri sı-

**Tablo 1. Bruselloz olgularının risk faktörleri (n= 101)**

Risk faktörü	Riskli hasta sayısı n (%)
Taze peynir/süt ürünü tüketimi	83 (82.2)
Kırsalda yaşam	72 (71.3)
Hayvancılıkla uğraşma	66 (65.4)
Aile ve çevresinde bruselloz öyküsü	43 (42.6)
Hayvanlarda bruselloz öyküsü	25 (24.8)
Sağlık/laboratuvar çalışanı	3 (2.9)
Veteriner	2 (1.9)

rasıyla taze peynir/süt ürünü tüketimi (%82.2) ve kırsal bölgede yaşam (%71.3) olarak saptanmıştır. Sadece 2 (%2) hastada herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır.

Hastaların semptomlarının sürelerine göre bakıldığında (ortalama 35.9 gündü); 81 (%80.2) hasta akut, 18 (%17.8) hasta subakut, 2 (%2) hasta kronik bruselloz olarak değerlendirilmiştir.

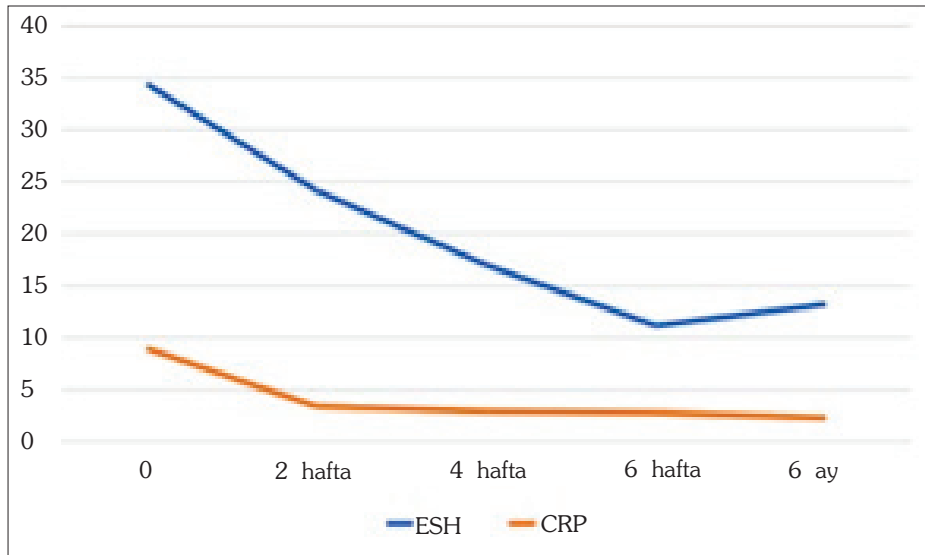
Bir yıl süreyle takip edilen 101 hastanın başvuru sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir. En sık bulgular sırasıyla halsizlik, terleme, iştahsızlık, ateş, yaygın vücut ağrısı, artralji, ESH ve CRP yüksekliği olarak saptanmıştır.

Hastaların tedaviye başladıktan sonra izlemlerinde ortalama CRP ve ESH değerlerinde ikinci haftada, aspartat aminotransferaz (AST) ortalama değerlerinde dördüncü haftada, alanin aminotransferaz (ALT) ortalama değerlerinde altıncı haftada anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşme olduğu saptanmıştır (Şekil 1, 2).

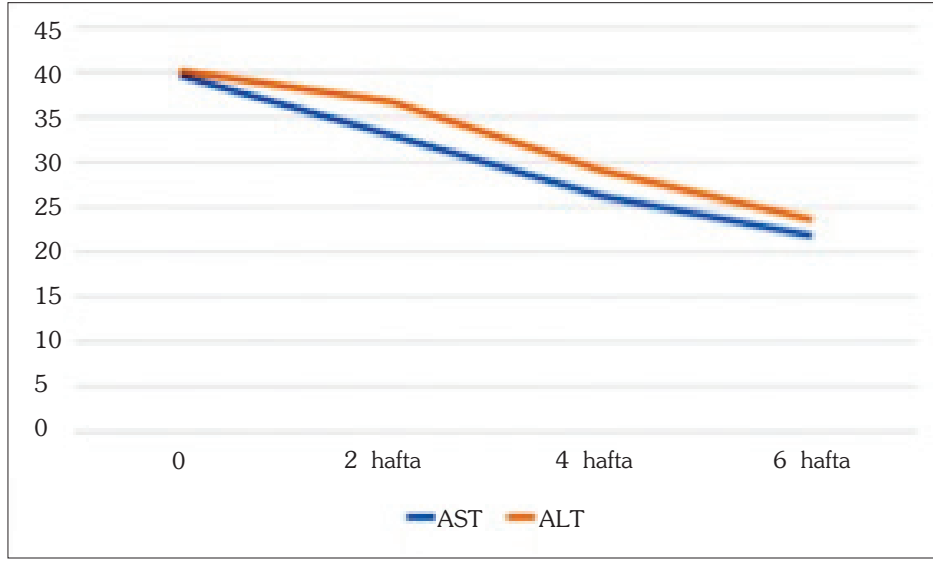
Tedavi öncesi çalışmaya alınan 101 hastanın 94'üne Wright tüp aglütinasyon, 69'una lam aglütinasyon, 35'ine Coombs'lu tüp aglütinasyon, 25'ine kan kültürü, ikisine ELISA IgM ve IgG testi yapılmıştır. Rose Bengal lam aglütinasyon testi, bakılan 69 hastanın 67 (%97.1)'inde pozitif saptanmıştır. Rose Bengal lam aglütinasyon testi

**Tablo 2. Bruselloz olgularının klinik ve laboratuvar bulguları (n= 101)**

Bulgular	Bulgu oranı n (%)
<b>Klinik bulgular</b>	
Halsizlik	95 (94.1)
Terleme	88 (87.1)
İştahsızlık	84 (83.2)
Ateş	83 (82.2)
Vücut ağrısı	76 (75.3)
Artralji	74 (73.3)
Bel ağrısı	38 (37.6)
Baş ağrısı	38 (37.6)
Artrit	20 (19.8)
Sırt ağrısı	32 (31.7)
Hepatomegali	11 (10.9)
Splenomegali	11 (10.9)
Orşit	1 (0.99)
<b>Laboratuvar bulguları</b>	
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği	58 (57.4)
C-reaktif protein yüksekliği	57 (56.4)
Karaciğer fonksiyonlarında yükseklik	34 (33.7)
Anemi	28 (27.7)
Trombositopeni	24 (23.8)
Lökositoz	18 (17.8)
Lökopeni	10 (9.9)



**Şekil 1.** Brusellozlu hastaların tedavi ve izlemlerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinin seyri.



Şekil 2. Brusellozlu hastaların tedavi ve izlemlerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin seyri.

negatif iki hastadan birinin kan kültüründe üreme olmuş, diğer hastada Wright aglütinasyon titresi 1/1280 saptanmıştır. Bir hastada Rose Bengal lam aglütinasyonu pozitif, Wright aglütinasyon titresi sıfır, Coombs'lu Wright aglütinasyon titresi 1/640 saptanmıştır. Kan kültürü alınan 25 hastanın 17 (%68)'inde üreme saptanmış, hepsi *Brucella melitensis* olarak tiplendirilmiştir. Bruselloz tanısında kullanılan spesifik tetkiklerin duyarlılığı Tablo 3'te değerlendirilmiştir.

Hastalara uygulanan tedavi rejimi, süreleri ve klinik sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tüm hastaların %13.9 (n= 14)'unda; relaps (%4.9), tedavi yan etkisi (%5.9) ve uyumsuzluk (%2.9) nedeniyle tedavi yanıtı alınamamıştır.

Doksisiklin + rifampisin tedavisi alan hasta-

lardan dördünde relaps gelişmiş, bu hastaların ikisinde tekrar aynı tedavi protokolü, ikisinde ise doksisiklin ve streptomisin tedavisiyle yanıt alınmış; beş hastada doksisikline bağlı gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle tedavi değişikliği (dördü siprofloksasin + rifampisin, biri seftriakson + trimetoprim-sülfametoksazol) sonrası yanıt alınmış; bir hastada ise uyumsuzluk nedeniyle tedavi süresi uzatılmıştır.

Doksisiklin + streptomisin alan hastalardan birinde, relaps nedeniyle siprofloksasin ve rifampisin tedavisi verilerek yanıt alınmıştır.

Doksisiklin + rifampisin + streptomisin tedavisi alan bir hastada gastrointestinal sistem yan etkisi nedeniyle, iki hastada uyumsuzluk nedeniyle tedavi süresi uzatılmıştır.

Tablo 3. Brusella tanı testleri

Tanı testi	Hasta sayısı	Pozitiflik, n (%)
Lam aglütinasyon (Rose-Bengal)	69	67 (97.1)
Wright tüp aglütinasyon	94	91 (96.8)
Coombs'lu Wright	35	35 (100.0)
ELISA IgM	2	2 (100.0)
Kan kültürü	25	17 (68.0)

Tablo 4. Bruselloz hastalarının tedavi rejimleri ve klinik sonuçları

Tedavi rejimi	Doksisiklin + Rifampisin	Doksisiklin + Streptomisin	Doksisiklin + Rifampisin + Streptomisin (21 gün)	Siprofloksasin + Rifampisin	Seftriakson + Trimetoprim/ sülfametoksazol	Toplam n (%)
<b>İlk tedavi (45 gün)</b>						
Hasta sayısı n (%)	91 (90.1)	4 (3.9)	4 (3.9)	2 (1.9)		101 (100)
Şifa n (%)	81 (89.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (100.0)		87 (86.1)
<b>İkinci tedavi (45 gün)</b>						
Hasta sayısı (n)	3	2	3	5	1	14 (100)
Aynı tedavi tekrarı (n)	2	-	3	-	-	5 (35.7)
Şifa n (%)	3 (100)	2 (100)	3 (100)	5 (100)	1 (100)	14 (100)

## TARTIŞMA

Bruselloz ülkemizde tüm bölgelerde endemik olarak görülen, hem hayvan endüstrisi hem de insan sağlığını etkilemesi yönünden önemli bir hastalıktır. Çalışmamızda da saptandığı gibi özellikle taze süt ve süt ürünleri tüketimi, kırsal bölgelerde yaşam, hayvancılıkla uğraş buluşta en önemli risk faktörleridir<sup>[2]</sup>. Ülkemizde 1028 hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışmada %3 hastada herhangi bir risk faktörü saptanmazken çalışmamızda bu oran %2 bulunmuştur<sup>[7]</sup>.

Brusellozun kendine özgü, diğer infeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. En sık saptanan komplikasyonlar osteoartiküler sisteme ait olanlardır. Ayrıca menenjit, endokardit gibi yaşamı tehdit eden klinik tabloların da yer aldığı çok farklı tutulum ve komplikasyonlar da görülebilir. Çalışmamızda farklı sürede tedavi protokolleri uygulanabildiği için komplike bruselloz olguları değerlendirilmemiştir.

Akut brusellozda yüksek ateşe diğer sistemik semptomlar eşlik eder ve hastalık bakteremik seyrederken; kronik brusellozda semptomlar daha hafiftir, kan kültür pozitiflik oranı oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda en sık akut bruselloz olguları görülmekle beraber, sıklık sırasına göre halsizlik, bulantı, artralji, ateş yüksekliği ve sırt ağrısı semptomları ve hepatomegali, osteoartiküler bulgular, splenomegali ve sinir sistemi bulguları saptanmıştır. Çalışmalarda saptanan lenfositoz, anemi, trombo-

sitopeni, lökopeni, lökositoz ve ESH yüksekliği sık saptanan laboratuvar bulguları olmakla beraber hematolojik malignitelerle ayırımı önemlidir<sup>[7-12]</sup>. Bizim hastalarımızın %80.2'sinde akut bruselloz saptandı ve bulgular yapılan çalışmalarla benzerdi. Diğer çok merkezli çalışmalarla karşılaştırıldığında kronik olgular %5-27.5 oranında saptanırken, akut ve subakut bruselloz olgularının çoğunlukta olduğu görülmektedir<sup>[7,8,13-17]</sup>.

Brusellozun özgün tanısı, kan, kemik iliği, BOS, eklem sıvısı, periton ve plevra sıvısı, sperm gibi örneklerde etkenin üretilmesi veya uygun klinik tablo varlığında standart tüp aglütinasyon testinde 1/160 ve üzerindeki titrelerin varlığı ile konulmaktadır<sup>[18]</sup>. Ancak akut infeksiyonlu olgularda antikor titresinin hastalığın erken dönemde düşük veya negatif olabileceği unutulmamalı ve bu durumda 2-3 hafta sonra test tekrarlanmalıdır. Brusellozda kan, kemik iliği gibi klinik örneklerden etkenin izole edilmesi kesin tanı koydurur. Literatürde bakteriyel izolasyon oranları %15-90 arasında bildirilmektedir. Önceden antibiyotik kullanımı etkenin izolasyon şansını azaltmaktadır<sup>[6-8]</sup>. Ülkemizde en sık üretilen etken *B. melitensis* olarak bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre *B. melitensis* ve *Brucella suis* suslarının *Brucella abortus* ve *Brucella canis*'e göre daha virüldür<sup>[1,2,8]</sup>. Çalışmamızda kan kültürü alınan hastaların %68'inde *B. melitensis* üremesi oldu. Ayrıca lam aglütinasyon testinde negatif saptanan bir hastada kültür pozitifliği ile tanı konuldu. ELISA

testinin Brusella aglütinasyon testi ve bakteriyolojik kültür ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; kültür pozitif olguların hepsinde ELISA testinin de pozitif olduğu ancak %10'unda aglütinasyon testinin 1/160 titrenin altında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca özellikle akut enfeksiyonu saptamada Brusella ELISA IgM testinin merkaptotanol ve/veya Coombs'lu aglütinasyon testi yerine kullanılabilceği bildirilmiştir<sup>[19]</sup>. Çalışmamızda lam aglütinasyon testi negatif saptanan bir hastada tüp aglütinasyon testi ile tanı konuldu. ELISA IgM bakılan hasta sayısı az (iki hasta) olduğu için yorum yapmak doğru olmasa da Coombs ve ELISA IgM testi iki hastada pozitif saptandı. Buzgan ve arkadaşları, standart tüp aglütinasyon testi ve Coombs testi pozitifliğini %98.8, kültür alınanlarda kültür pozitifliğini %41.2 oranında saptamışlardır<sup>[7]</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü, komplike olmayan brusellozda erişkinlerde altı hafta süreyle doksisisiklin ve streptomisin (2-3 hafta) ya da doksisisiklin ve rifampisin kombinasyon tedavilerini önermektedir<sup>[1]</sup>. Özellikle osteoartiküler komplikasyonların varlığında doksisisiklin ile streptomisin kombinasyonunun daha başarılı olduğu gösterilmiştir<sup>[20,21]</sup>.

Brusellozda bakteriyolojik relaps çoğunlukla tedavinin kesilmesinden 3-6 ay sonra gerçekleşir. Tedavi başarısızlığı ve relaps genellikle antibiyotik direncine bağlı değildir. Relaps için predispozisyon oluşturan durumlar; yetersiz tedavi, etkinliği az olan antibiyotik tedavisi, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürü, erkek cinsiyet ve trombosit sayısının  $\leq 15 \times 10^3/\text{mm}^3$  olmasıdır<sup>[3]</sup>. Relaps oranı Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında %5.4, Buzgan ve arkadaşlarının çalışmasında %4.7 olarak saptanmıştır<sup>[7,8]</sup>. Bizim çalışmamızda tüm hastaların %4.9'unda relaps görülmüş, ancak bu hastalarda, kültür pozitifliği ve bulgularla ilgili bir bağlantı saptanmamıştır.

Brusella cinsi bakteriler için rutinde antibiyotik duyarlılık testi önerilmemektedir. Tedavi başarısızlığında, son yıllarda özellikle kronik hastalarda moleküler teknikler serolojik ve kültür gibi tetkiklere göre daha yararlı bulunmuştur<sup>[22]</sup>. Relaps gelişen hastalarda tedavide aynı veya farklı tedavi protokolleri uygulanabildiği gibi kesin bir öneri yoktur. İn vitro çalışmalarda birçok antibiyotiğin *Brucella* suşlarına etkili olduklarının belgelendirilmesine karşın bu bakterilerin makrofaj ve retikuloendotelial

sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle in vivo tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücreler içinde yüksek konsantrasyona ulaşamayan antibiyotiklerle tedavi başarısız kalmakta, uygun antibiyotikler kullanılsa bile hücre içinde saklı kalabilen bakterilere bağlı nüksler görülebilmektedir<sup>[23]</sup>.

İran'da yapılan bir çalışmada brusellozda ilk seçenек tedavi rejimi olan doksisisiklin-streptomisin yanı sıra doksisisiklin-rifampisin ve ofloksasin-rifampisin rejiminin de ikinci sırada etkili olduğu belirtilmiştir<sup>[24]</sup>. Akova ve arkadaşları altı hafta ofloksasin-rifampisin ve doksisisiklin-rifampisin tedavisine yanıtı sırasıyla %97 ve %100 olarak saptamışlar; yan etki görülme sıklığı doksisisiklin-rifampisin kombinasyonunda %46.7, ofloksasin-rifampisin kombinasyonunda %9.7, relaps oranı iki tedavi grubunda da %3 olarak rapor etmişlerdir<sup>[25]</sup>. Bizim çalışmamızda komplike olmayan bruselloz hastaları değerlendirilmiş olup çoğunluğunda (%90) 45 günlük doksisisiklin ve rifampisin tedavisiyle yüksek oranda (%89) klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır. Hastalara oral tedavinin kullanımındaki kolaylık nedeniyle sıklıkla tercih edildiği düşünülmüştür. Diğer tedavi rejimlerini alan hasta sayısı az olduğu için yanıt oranları anlamlı bulunmamıştır. Ancak doksisisikline bağlı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle beş hastada siprofloksasin ve rifampisin tedavisi tercih edildiği ve yanıt alındığı görülmüştür.

Sonuc olarak; brusellozda tanının gecikmesiyle komplikasyon sıklığında artış olması, hastalığın kronikleşme eğilimi olması gibi nedenlerden dolayı ateş, terleme ve eklem ağrısı gibi yakınmalarla sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda ve nedeni bilinmeyen ateş olgularında ayırıcı tanıda bruselloz mutlaka düşünülmelidir. Çalışmamızda, bu tür spesifik olmayan klinik ve laboratuvar bulguların varlığında, bruselloz tanı testleriyle tanı alan, komplike olmayan hastaların çoğunun (%80.2) akut bruselloz olduğu ve dolayısıyla tedavi yanıtının da yüksek olduğu, relaps gelişen hastalarda daha çok yan etkiye bağlı tedavi değişikliği yapıldığı görülmüştür.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada istatistiksel analizdeki katkılarından dolayı Dr. Recep Balık'a teşekkür ederiz.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**YAZAR KATKISI**

Anafikir/Planlama: ŞK, MT

Analiz/Yorum: MT, DÇ

Veri sağlama: MT, SSP, FK, BT, DÇ

Yazım: MT

Gözden Geçirme ve Düzeltilme: SSP, FK, BT, ŞK

Onaylama: MT, SSP, FK, BT, DÇ, ŞK

**KAYNAKLAR**

1. Corbel MJ, Alton GG, Ariza J, Banai M, Cosivi O, Diaz R, et al. *Brucellosis in Humans and Animals*. Geneva: World Health Organization, 2006.
2. Yüce A, Alp Çavuş S. Türkiye’de bruselloz: genel bakış. *Klinik Derg* 2006;19(3):87-97.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Zoonotik Hastalıklar, Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü. Ankara, 2011.
4. Yazıcıoğlu N. Brusella eradikasyon programı. V. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 24/25 Ekim 2014, Erzurum.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bruselloz İstatistik Verileri. Erişim tarihi: Haziran 2019. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-bruselloz/istatistik>
6. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:897-909.
7. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Barar Aİ, Karsen H, Evirgen Ö, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:469-78.
8. Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002;32:485-93.
9. 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.
10. Guler S, Kokoglu OF, Ucmak H, Gul M, Ozden S, Ozkan F. Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *JIDC* 2014;8(5).
11. Uluğ M, Uluğ NC. Brusellozlu 78 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2010;23(3):89-94.
12. Ataman Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N, Tekin Koruk S, Arslan S, Tuncer Ertem G ve ark. Bir eğitim hastanesinin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klinik Derg* 2005;18(3):94-8.
13. Akdeniz H, Irmak H, Demiröz AP. Evaluation of brucellosis cases in Van region of Eastern Anatolia: a-3 year experience. *Nagoya Med J* 1998;42:101-10.
14. 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;66:39-54.
15. Mantur BG, Biradar MS, Bidri RC, Mulimani MS, Veerappa, Kariholu P, et al. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years’ experience in an endemic area. *J Med Microbiol* 2006;55:897-903.
16. Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, 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.
17. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Solemani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* 2004;132:1109-14.
18. Alp Meşe E. İnsanlarda bruselloz. Doğanay M, Altıntaş N (editörler). *Zoonozlar: Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:85-98.
19. Gad El-Rab MO, Kambal AM. Evaluation of a Brucella enzyme immunoassay test (ELISA) in comparison with bacteriological culture and agglutination. *J Infect* 1998;36(2):197-201.
20. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999;29:1440-9.
21. Doganay M, Alp E. Brucellosis. In: Rakek RE, Bope ET (eds). *RAKEL&BOPE: Conn’s Current Therapy* 2006. Philadelphia: Elsevier, 2006:83-6.
22. Nimri LF. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. *BMC Infect Dis* 2003;3:5.
23. İnce D, Dilmener M. Bruselloz tedavisi: ülkemizde hangi kombinasyonu tercih etmeliyiz? *FLORA* 1997;1(2):12-5.
24. Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, Mamani M, Hajilooi M, Janbakhsh A, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis* 2012;16(4):e247-51.
25. Akova M, Uzun Ö, Akalın E, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampicin versus doxycycline-rifampicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1831-4.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Uzm. Dr. Melda TÜRKEN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
İzmir-Türkiye

E-posta: meldaulusoy@gmail.com