

## BRUSELLOZLU VAKALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsrail ŞİMŞEK\*, Dr. Mehmet BİTİRGEN\*\*, Dr. Mustafa SÜNÜL\*\*, Dr. Hakkı POLAT\*\*\*

\*S.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehab. ABD, \*\*S.Ü.T.F. İnfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikr. ABD,

\*\*\*S.Ü.T.F. İç Hastalıkları ABD

### ÖZET

1990-1994 yılları içinde S.Ü.T.F. İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde teşhis ve tedavisi yapılan 63 Bruselloz'lu vaka retrospektif olarak araştırılmıştır. Bu vakaların klinik bulgularının sıklığı, türü, laboratuvar bulguları ve iskelet sistemi komplikasyonları gözden geçirilmiştir. Vakaların 40'ü kadın 23'ü erkektir. Klinik semptom olarak 51 hastada ateş (% 81), 42 hastada terleme (% 67), 39 hastada üşüme-titre (% 61), 39 hastada artrit (% 46), 2 hastada lökositoz (% 3), 7 hastada lökopeni (% 11), 42 hastada lenfomonositoz (% 67) bulundu. Vakaların 6'sında (% 9) kan kültürü pozitif. Klinik ve radyolojik değerlendirmelere göre 13 hastada spondilit (% 20.6), 8 hastada seakroileit (% 12), 4 hastada orşit (% 6) komplikasyonu bulunmuştur. Hastaların tamamında Wright aglutinasyon testi  $\frac{1}{160}$  'ın üzerinde pozitif.

160

### SUMMARY

**Brucellosis : Clinical presentation, laboratory findings and skeletal system complications.**

63 patients with Brucellosis were admitted to the infectious disease department of the medical school of Selçuk University in Konya between 1990-1994. These patients were studied retrospectively by clinical signs, incidence, types, laboratory findings and osteoarticular complications of brucellosis. Of the cases, 40 female and 23 male had fever (81 %), sweating 67 (%), chilling and cold 62 (%), arthritis 46 (%). In 11 (%) of the cases microorganisms were isolated from blood culture. Wright agglutination was positive in all cases titration more than 1/160 leucocytosis 3 blood culture. Wright agglutination was positive in all cases (titration more than 1/160). 2 (3 %) leukocytosis, leukopenia in 7 (11 %), lenfomonocytosis in 42 (67 per cent) was obtained. They had spondylitis in 20, 6 %, sacroiliitis in 8 (12 %) clinically and radiologically, and also orchitis 4 (6 %) in male.

### GİRİŞ

Bruselloz, bir çok organ ve sistemleri tutan bir enfeksiyon hastalığıdır. Brucella bakterilerinden 3 suş en fazla hastalık sebebidir. Bunlar B. melitensis, B. abortus ve B. suis'dir. B. Canis ve B. rangiferi hastalık oluştursa da ilk üç bakteri kadar önemli değildir. En yaygın enfeksiyon B. melitensis tarafından oluşturulur. Daha çok koyun ve keçilerden insanlara geçer. B. abortus daha çok sığırlardan, B. suis domuzlardan insanlara geçmektedir. B. canis kö-

peklerden, B. rangiferi ren geyiklerinden insanlara bulaşmaktadır. Etken mikroorganizmaların antijenitesi zayıf olduğundan vakaların 2/3'ü subakut ve kronik bir gelişim göstermektedir. Vakaların 1/3'ü akut belirtilerle seyrederek (1).

Bruselloz hayvanlardan insanlara 3 yolla bulaşır :

a) Infekte doku, lenf ve benzeri materyalle doğrudan doğruya temas etmeyle b) Kontamine süt ve süt ürünlerinin alımıyla, c) İnfeksiyöz toz ve aerosollerin inhalasyonu (1)

Bruselloz Kuzey ve Güney Amerika'dan Akdeniz Ülkeleri ve Ortadoğu'ya kadar birçok ülkede yaygın olarak görülen ciddi bir sağlık problemidir. Antibiyotiklerin tedavide etkin bir şekilde kullanılmaya başlanması ve hayvanların yaygın aşılanmalarından sonra, bazı ülkelerde sporadik hale gelmiştir. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerin, bu arada Türkiye'mizin önemli bir sağlık sorunu olma niteliğini sürdürmektedir (1- 9).

Bruselloz semptomlarını; ateş, titreme, terleme, iştahsızlık, kan tablosu değişiklikleri, hepatosplenomegali, lenfadenopati, artrit-artralji ve myalji gibi çeşitli belirtiler oluşturur. Bu semptomlardan bazılarının, kişiden kişiye geçmek üzere daha bas- kın ya da silik görünmesi mümkündür (1, 3).

Coğrafik lokalizasyona göre patojen mikroorganizmanın türü ve etkileri değişim göstermektedir (3). Buradan hareketle çalışmamızda bölgemizdeki bruselloz vakalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini bilhassa lokomotor sistem bulgularını retrospektif olarak irdelemeye çalıştık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 21.5.1990 ve 19.1.1994 tarihleri arasında S.Ü.T.F. İnfeksiyon Hastalıkları A.B.D. polikliniğine başvuran hastalardan, klinik ve laboratuvar değerlendirmeye akut brucellosis tanısı konan 63 hasta dahil edildi. Hastaların 40'ı kadın (% 63.5), 23'ü erkekti (% 36.5). Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 43.1, erkeklerde 34.6 idi.

Polikliniğimize başvuran ve klinik şikayeti, ateş, üşüme, titreme, gece terlemesi, eklem ağrısı ve/veya eklem şişliği, adale ağrısı olan hastalara rutin sistemik klinik muayene yapılarak, tam idrar, tam kan, sedimentasyon, periferik yayma, rutin biyokimya, Wright aglutinasyon testi, kan kültürü tetkikleri yapıldı. Periferik yaymalar Giemza ile boyandı. Periferik yaymada % 40'ın üzerindeki lenfosit; lenfositoz, % 8'in üzerindeki monosit; monositoz olarak kabul edildi (10). Tüm hastalardan tedaviye başlamadan önce, üç kez, steril şartlarda kan kültürü alındı. Kan kültürleri Brain - Heart besiyerine ekilerek 37 °C'de, etüvde 6 haftaya kadar enkübe edildi. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar, gram boyama ve biyokimyasal özelliklerine göre identifiye edildi. Sedimentasyon Westergren tekniğine

göre değerlendirildi. Kadın için saatte 20 mm. erkek için saatte 15 mm.'in üzeri yüksek sedimentasyon olarak kabul edildi (10).

Hastaların lokomotor sistem muayenesinde eklem ağrısı, hassasiyet ve/veya şişlik kızarıklık olup olmaması ve eklem hareket sınırları değerlendirildi. Bu bulguların mevcut olduğu eklem patolojisi artrit olarak değerlendirildi. Tüm hastalara iki yönlü lumbosakral, suprapubik pozisyonda sakroiliyak grafi ve gerektiğinde periferik eklemlere de iki yönlü grafiler çektilirdi. Lumbosakral grafilerde epifizit ve vertebra kenar erozyonlarının bulunması brucellosis lehine kabul edildi. Nonspesifik sakroileitis, direk grafilerden 1 ila 4° arasındaki New-York sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Epifizit görülmeyen olgular myalji olarak kabul edildi.

Hastaların yattıkları süre içinde ateşleri santigrad derece cinsinden ölçülerek ateş grafikleri çıkarıldı. Ondulan tipde olanlar ayrıca belirtildi.

Tüm hastalara Rifampicin 600 mg/gün (p.o) iki dozda, Doksisiklin 200 mg/gün (p.o) iki dozda olmak üzere 6 hafta süreyle verildi. Klinik belirtileri şiddetli olan ve bir hafta geçmesine rağmen semptomları önemli ölçüde azalmayan hastaların tedavisine Streptomycine 1 gr/gün (i.m.) eklendi. Klinik şikayetleri kontrol altına alınan hastalar taburcu edilerek tedavinin bitimine kadar ayaktan takip edildi. Tedavi süresince ortaya çıkan ilaç etkileşimi ve yan etkiler ayrıca kaydedildi. Elde edilen veriler Spearman'ın korelasyon testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 63 hastanın klinik muayene bulguları Tablo-1'de gösterilmiştir. Tablodan izlendiği gibi hastaların;

51 (%81)'nde ateş, (sırayla; erkek 16, kadın 35), 39 (% 62)'nda üşüme-titrete (erkek 12, kadın 27), 42 (% 66.6)'nde terleme (erkek 12, (kadın 30), 18 (% 28.5)'nde iştahsızlık (erkek 5, kadın 13), 34 (% 54)'nde halsizlik-yorgunluk (erkek 13, kadın 21), 12 (% 19)'nde başağrısı (erkek 2, kadın 10), 9 (% 14.2)'nda bulantı-kusma (erkek 2, kadın 7), 5 (% 8)'nde karın ağrısı (erkek 2, kadın 3), 29 (%46)'nda artrit (erkek 11, kadın 8) 16 (% 25.4)'nda ondulan ateş (erkek 5, kadın 11) olarak tesbit edildi.

Serimizi meydana getiren olguların patolojik laboratuvar bulguları da şöyledi (Tablo 2): Hastaların 39 (% 62)'nde yüksek sedimentasyon (sırasıyla; erkek 12, kadın 27), 42 (% 66.6)'nde lenfomonositoz (erkek 14, kadın 28), 33 (% 52.3)'nde anemi (erkek 14, kadın 19), 2 (% 3)'nde lökositoz (erkek 0, kadın 2), 7 (% 11.1)'nde Lökopeni (erkek 2, kadın 5) olduğu görüldü. Lenfomonositoz/Yüksek sedimentasyon ve lenfomonositoz/Wright aglutinasyon testi arasında tanıya anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ).

Olgularımızın klinik ve/veya radyolojik değerlendirilmesinde elde edilen artrit dağılımı da Tablo-3'de verilmiştir. Buna göre hastaların; 21 (% 33.3)'nde diz artrit, (sırasıyla, erkek 10, kadın; 11), 8 (%12.7)'nde el bileği tutulum (erkek 3, kadın 5), 5 (%8)'nde ayak bileği tutulumu (erkek 2, kadın 5), 2 (%3)'nde dirsek tutulumu (erkek 1, kadın 1), 22 (% 34.9)'nde myalji (erkek 8, kadın 14), (% 6)'nda omuz artrit (erkek 3, kadın 1) tesbit edilmiştir.

Tedavi sırasında hastalarımızın 7'sinde gastrik irritasyon, birinde reversibl işitme kusuru, 3 hastada ise, karaciğer enzimlerinde 2-3 hafta kadar süren yükselme oldu. İşitme kusuru odiyogramla doğrulanan hastanın tedavisinden streptomycine çıkarıldı. Rifampisin ve Doksisisiklin tedavisine devam edildi. Hastanın daha sonraki kontrolünde işitme kusurunu düzeldiği görüldü. Gastrik irritasyon şikayeti olan hastalara antiasit preparatlar verildi ve hastaların şikayetleri düzeldi. Üç hastada ilk kontrollerde dikkat çekici olmayan karaciğer enzimleri, tedavi esnasında 2-3 kata kadar yükseldi. Yükselen bu değerlerin günlük takiplerle giderek normale dönmesi sebebiyle tedavi şemasında değişiklik yapılmadı.

Alt bel ve kalça ağrısı şikayeti olan hastaların radyolojik değerlendirme ile birlikte 13'nde (% 20.6) spondilodiskitis (E: 5, K:8), 8'nde sakroileitis (% 12.7) (E: 0, K:8) tesbit edildi.

Olgularımızın birinde burselloz ile birlikte İTP, bir kadın hastamızda abortus, diğer bir kadın hastamızda intrauterin ölüm ve 4 erkek hastada orşit teşhis edildi.

## TARTIŞMA

Bruselloz, belirti ve bulguları oldukça değişken karakterlidir. Hastalık bazı kimselerde subklinik sey-

retmekle beraber çoğunlukla klinik bulgularla kendini gösterir. Semptomlar hastaların 1/3'de akut, geri kalanlarda subakut ve/veya kronik bir şekilde ortaya çıkar. Semptomların şiddeti enfeksiyon etkeninin türüne ve konakçının kişisel özelliklerine göre değişir (1, 3, 7, 9). Semptomlar kadınlarda erkeklere göre daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (2, 7).

Brusellozda genel olarak görülen, klinik bulgular, üşüme-titreme, bazen ondulan ateş, terleme, kırıklık, iştahsızlık, başağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı, artralji ve/veya artrit ve kas ağrısıdır (1, 3, 7, 9, 11, 12). Bunlardan üşüme-titreme, ateş, terlemenin en sık olduğu, ateşin de % 90 oranında görüldüğü bildirilmiştir (3, 4, 7, 8, 9, 12). Tipik ondulan ateş daha çok melitensis enfeksiyonunda görülmekteyse de vakaların çoğunda ortaya çıkmaz (1).

Tablo-1'den izlendiği gibi, bu semptomların bizim olgularımızda da kaynaklarda verilen değerlere oldukça yakın oranlarda bulunduğu görülmektedir.

Çocuklarda görülme sıklığı %50 civarında olduğu bildirilen halsizlik, yorgunluk, semptomları, bazı hastalarda birinci grupta, bazan da ikinci sıralarda kaydedilmektedir (4, 7, 9, 13). Bizim olgularımızda halsizlik-yorgunluk belirtileri % 54 dolayında görülmektedir (Tablo-1). Bazı araştırmacılar tarafından ilk sıra semptomlarından sayılan myaljinin de çocuklarda % 18 oranında olduğu bildirilmiştir (11, 12, 13). Bizim olgularımızda myalji % 34.9 oranında görülmektedir (Tablo-1).

İştahsızlık, başağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı gibi semptomlar da birçok hastada ortaya çıkar. Genelde % 25-50 arasında görülen bu semptomlar, bizim serimizde (Tablo-1), sırasıyla % 28.5, % 19, % 14.2 ve % 8 oranında bulunmuştur (1.13).

Çeşitli araştırmacılar tarafından myalji, baş ağrısı ve bulantı-kusma gibi semptomlardan bildirilen oranlarla, bizim olgularımız arasındaki oransal fark, muhtemelen bölgesel olarak enfeksiyon etkenine ya da kişisel faktörlere bağlıdır. Ancak biz hastalarımızdaki enfeksiyon etkeninin tip tayinini yapmadığımızdan bu farkın hangi brucella türünden kaynaklandığı açık değildir.

Bruselloz vakalarında eklem tutulumu çeşitli serilerde % 20 ile 85 arasındaki oranlarda görüldüğü

Tablo 1. Brusellozlu hastaların klinik bulguları

	Vak'a Sayısı	Erkek Kadın	Toplam %
Ateş	51	E : 16 K : 35	%81
Üşüme-Titreme	39	E : 16 K : 35	%62
Terleme	42	E : 16 K : 35	%66.6
İştahsızlık	18	E : 16 K : 35	%28.5
Halsizlik-Yorgunluk	34	E : 16 K : 35	%54
Baş ağrısı	12	E : 16 K : 35	%19
Bulantı-Kusma	9	E : 16 K : 35	%14.2
Karın ağrısı	5	E : 16 K : 35	%8
Artrit	29	E : 16 K : 35	%46
Ondülan Ateş	16	E : 16 K : 35	%25.4
Myalji	22	E : 16 K : 35	%24.9

bildirilmiştir (3, 4, 7, 9, 14, 15). En sık tutulan eklem sıralaması, araştırmacılar arasında farklı oranlarla karşımıza çıkmaktadır (3, 7, 12, 13, 15). Tablo 2'de izlendiği gibi bizim olgularımızda en sık tutulan eklem diz eklemidir (% 33.3). Bunu sırasıyla spondilodiskitis, sakroileitis, el ve ayak bileği eklemleri izlemektedir. Çeşitli çalışmalar arasındaki bu farkın gerçekten hangi faktörlere bağlı olduğu belli değildir. Ancak bizim çalışmamızda ortaya çıkan oranlara yakın değerler gösteren Solera, Khateeb, Al-Rawi, Ariza ve Mousa'nın çalışmaları gözönüne alınır, Akdeniz-Ortadoğu kuşağındaki Bruselloz vakalarının klinik ve radyolojik özelliklerinin birbirine çok benzediği söylenebilir (5, 7, 12, 16, 17).

Bruselloz tanısında laboratuvar bulguları, çok önemli bir yer tutar. Kesin tanının, laboratuvar uz-

manlarının elinde olduğu kabul edilmelidir (1,18). Bir kısım hastada lökopeni ve lenfositöz bulunur. Eritrosit sedimentasyon hızının bazı çalışmalarda yüksek değerlerde seyrettiği bildirilmekteyse de genel kaniye göre orta derecede yükselir (2, 3, 4, 18, 19). Bizim çalışma sonuçlarımız literatür sonuçlarıyla önemsiz bazı farklar dışında uyumludur (Tablo-3).

Akut dönemde tanı, kan kültürü sonuçlarına göre konabilir. Ancak WHO kan kültürü ile pozitif brucelloz vakalarının % 40 civarında bulunduğunu bildirmiştir (18, 19). İndirekt teşhis için kullanılan aglutinasyon testinde yararlanılan antikorlar 3. haftadan sonra yükselmeye başlar (2,18).

Olgularımızın laboratuvar değerlerinden patolojik sınırlar içinde bulunanlardan; lenfomonositoz/yüksek sedimentasyon ve lenfomonositoz/Wright aglutinasyon testi oranları, Spearman'ın korelasyon testine göre anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar düşük titrasyonda aglutinasyon testi ile birlikte lenfomonositoz ve yüksek sedimentasyon bulgularının hastada brucelloz lehine karar vermeyi kolaylaştıracağını düşündürmektedir.

Yakın zamana kadar, tetrasiklin 500 mg cap 4x1 (p.o)/gün ve Streptomycine 1 gr/gün (i.m.), 21 günlük tedavi şeması brucellozde tercih edilmekteydi. Son gelişmeler doğrultusunda (20) Rifampisin 600 mg/gün (p.o) ve Doksisisiklin 200 mg cap/gün (p.o) şeklindeki 45 günlük tedavi şemasıyla, serideki tüm hastalarda klinik ve laboratuvar iyileşme sağlandı. Tedavi sonrasında nüks brucellozis vakası tesbit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmaya alınan olgularımızın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, başvuru kaynaklarıyla uyumludur. Laboratuvar değerlerden yüksek sedimentasyon hızı, lenfomonositoz ile Wright aglutinasyon testinin en az 1/160 titrasyonda (+) olması durumunda brucellozis tanısı daha emniyetle konulabilir.

Tablo 2. Brusellozlu olgularda patolojik laboratuvar bulguları

	E	K	Toplam	%
Sedimentasyon	12	27	39	% 62
Lenfomonositoz	14	28	42	% 66.6
Anemi	14	19	33	% 52.3
Lökositoz	0	2	2	% 3
Lökopeni	2	5	7	% 11.1

Tablo 3. Brusellozlu olgularda artrit dağılımı

	E	K	Toplam	%
Diz	10	11	21	% 33.3
Elbileği	3	5	8	% 12.7
Ayakbileği	2	3	5	% 8
Dirsek	1	1	2	% 3
Myalji	8	14	22	% 34.9
Omuz	3	1	4	% 6
Spandilodiskitis	5	8	13	% 20.6
Sakroileitis	0	8	8	% 12.7

## KAYNAKLAR

1. Mikolich DJ, Boyce JM: Brucella species in Mandell, Douglas, Bennett (Ed): Principles and practice of infectious diseases. Third ed. Churchill Livingstone. New York, Edinburg, London, Melbourne, 1990; pp. 1735-1742.
2. Sözen HT., Çetinyalçın İ: Bruselloz in Tuna N: Romatizmal Hastalıklar Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1982; pp. 677-684.
3. George HO., JR: Bacterial arthritis in Mc Carty DJ. (Ed): Arthritis and allied conditions. Lea and Febiger, Philadelphia, 1989, pp. 1908.
4. Burchard PA., Diserens K., Saudan Y.: Osteoarticular Manifestations of brucellosis. Rev. Med. Suisse. Romande, 1992; Aug 112 (8): 703-7.
5. Solera J., Paulino J., Rodriguez-Zapata M., Medrano F. Geijo P. et al. Brucellar sacroiliitis. Rev. Clin. Esp. 1992; Jun 191 (1): 13-8.
6. El-Desouki M.: Skeletal brucellosis. Radiology. 1991 Nov; 181 (52): 415-8.
7. Khateeb MI., Araj GF., Majeed SA., Lulu AR.: Brucella arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1990 Dec; 49 (12): 994-8.

8. Gomez Reino FJ., Mateo I., Fuertes A., Gomez Reino JJ.: Brucellar arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986 Mar; 45 (3): 256-8.
9. Gotuzzo E., Alarcon GS., Bocanegra TS., Carrillo C., Roland I. et al: Articular involvement in human brucellosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1982 Nov; 12 (2): 245-55.
10. Kjeldsberg, C: Normal Blood and Bone Marrow Values in Man in Lee GR, Bithell TC, Foerster J., Athens JW, Lukens JN (Ed): *Wintrobe's Clinical Haematology.* Ninth edition. Vol: 2 Philadelphia, London, 1993: pp. 2298-2309.
11. Al-Eissa YA., Kambal AM., Al-Rabeeah AA., Abdullah Am., Al-Jurayyan NA., Al-Jishi NM.: Osteoarticular brucellosis in children. *An-Rhem-Dis.* 1990 Nov; 49 (11): 896-900.
12. Mousa AR., Muhtaseb SA., Almudallal DS., Khodeir SM., Marafie AA.: Osteoarticular complications of brucellosis. *Rev. Infec. Dis.* 1987 May-Jun; 9 (3): 531-43.
13. Alvarez de Buergo M., Gomez Reino FJ., Gomez Reino JJ.: Brucellar arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1990 Nov-Dec; 8 (6) 609-12.
14. Benjamin B., Annobil SH, Khan MR.: Osteoarticular complications of childhood brucellosis. *J. Pediatr. Orthop.* 1992 Nov-Dec; 12 (6): 801-5.
15. Gotuzzo E., Seas C., Guerra JG., Carrillo C., Bocanegra TS., et al.: Brucellar arthritis. *Ann. Rhem. Dis* 1987 Jul; 46 (7): 506-9.
16. Al-Rawi Tİ., Thewaini AJ., Shawket AR., Ahmed GM.: Skeletal brucellosis in Iraqi patients. *Ann. Rheum. Dis.* 1989 Jan; 48 (1): 77-9.
17. Ariza J., Pujol M., Valverde J., Nolla Jm., Rufi G., et. all.: Brucellar sacroiliitis. *Clin. Infect. Dis.* 1993 Jun; 16 (6): 761-5.
18. Sözen TH, Brucellosis : Tam ve Tedavi Prensipleri, Türkiye Klinikleri 1984; Cilt 4 (3): 227-229.
19. Yorulmaz T, Sözen TH., Sepici V., Ergin M., Müftüoğlu O., Brucellosis'te Hareket Sistemi Bulguları in *Lepra Mecmuası* 1982; Cilt 13: Sayı (4): 185-188.
20. Joint FAO/WHO Expert committee on Brucellosis, Geneva: World Health Organisation, 1986.