

ABORTUSLA SONUÇLANAN İKİ İNSAN BRUSELLOZ OLGUSU

SPONTANEOUS ABORTION DUE TO BRUCellosIS: REPORT OF TWO CASES

Kamuran SAYILIR Selda SAYIN KUTLU Nurcan BAYKAM Şebnem EREN
Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ Başak DOKUZOĞUZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, gebelik, abortus
Key Words: Brucellosis, pregnancy, abortion

ÖZET

Brucella cinsi bakteriler hayvanlarda düşüklere neden olurken, insanlarda düşük etiolojisindeki yeri tartışmalıdır. Bu yazıda, klinikte izlenen brusellozlu iki gebe hastada ilk trimesterde gelişen spontan abortus tartışılmıştır. Her iki olguda *Brucella* Wright aglutinasyon titresi yüksek düzeylerde (1/2560) saptanmış olup kan kültürlerinde *Brucella* cinsi bakteri üredir. Birinci olguda tedavinin beşinci gününde, ikinci olguda 17. gününde spontan abortus gelişti. Takiplerinde bruselloza özgü relaps görülmedi.

SUMMARY

Although *Brucella* spp. cause abortion in animals, its role in the etiology of abortion in humans is still not clear. In this paper, two pregnant women with brucellosis who had spontaneous abortion in the first trimester are reported. In both patients the serum agglutinin titers were high (1/2560) and blood cultures were positive for *Brucella*. Spontaneous abortion occurred on the fifth day of treatment in the first case and on the seventeenth day of treatment in the second case. During the follow-up of these two patients no relaps of brucellosis was observed.

GİRİŞ

Bruselloz birçok organ tutulumu ile seyreden sistemik bir enfeksiyondür. Hastalığın inkübasyon süresi bir haftayla iki-üç ay arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama iki-üç haftadır. Semptomlar ani gelişebileceği gibi, bir haftadan fazla sürede de ortaya çıkabilir. Ateş, gece terlemesi, üşüme-titreme, kırgınlık, şiddetli baş ağrısı, miyalji, artralji, kilo kaybı ve depresyon bir çok olguda görülür (1-4). Zamanında ve etkili tedavi edilmediğinde komplikasyon ve relapslarla seyretmesi olasıdır (5). Hastalığın seyrinde osteo-artiküler, gastrointestinal, pulmoner, genito-üriner, nörolojik, kardiovasküler, oküler ve kutanöz komplikasyonlar görülebilir (2, 4) Genito-üriner sistem tutulumu %2-40 oranındadır (6, 7). Brusellozlu hastaların idrarlarında *Brucella* üretilebilir, ancak renal tutulum sık değildir. İntersitisiyel nefrit, pyelonefrit, eksüdatif glomerülofrit

ve IgA nefropatisi brusellozda görülebilen renal patolojilerdir. Erkek hastaların %20'sinden fazlasında brucella orşiti gelişir. Kadın hastalarda ise nadiren salpinjit, servisit ve pelvik apse geliştiği bildirilmiştir (2).

Brucella cinsi bakteriler hayvanlarda plasentanın koryo-amniotik zarına yerleşerek düşüklere neden olmaktadır. İnsanlarda ise, düşük etiolojisindeki yeri tam bilinmemektedir (1, 8, 9)

Kliniğimizde izlenen brusellozlu ve spontan abortus yapan iki gebe hasta sunulmuştur.

OLGULAR

Olgu 1: 25 yaşında, üç aylık gebe hasta, 20 gündür olar yüksek ateş, titreme, eklemelerde ağrı ve beş-altı gündür

devam eden sızıntı şeklinde vajinal kanama yakınması ile acil servise başvurdu.

Fizik muayenesinde; ateş, 39° C; nabız, 112/dakika; TA, 90/60 mm Hg olarak bulundu. Orofarenkste hiperemi, submandibuler lenfadenopati, hepatosplenomegali, taşikardi ve S3 galo saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde; hematokrit, %25; lökosit, 3500/mm³; sedimentasyon, 70 mm/saat; aspartat aminotransferaz, 86 (0-37) U/lit; alanin aminotransferaz, 39 (0-37) U/lit; Rose Bengal testi, pozitif; Wright aglutinasyon testi, 1/2560 pozitif; CRP, 125 (0-5) mg/lit bulundu ve kan kültüründe *Brucella* cinsi bakteri üredi.

ELISA ile test edilen sitomegalovirus (CMV), toksoplazma, rubella ve Herpes simpleks virus (HSV) için IgM grubu antikorlar negatif bulundu. Ekokardiyografide birinci-ikinci dereceden mitral yetmezliği, birinci dereceden triküspit yetmezliği vardı ve pulmoner arter basıncı 38 mm Hg olarak bulundu. Obstetrik ultrasonda 13 haftalık tek canlı intra-uterin fetüs, plasenta korpus posterior süperiorunda 25x12 mm hipo-ekoik retroplasental koleksiyon izlendi.

Hastanın tedavisi, seftriakson 2x2 g iv ve rifampisin 1x600 mg po şeklinde düzenlendi. Tedavinin beşinci gününde, halen ateş düşüşü gözlenmeyen hastada spontan abortus gelişti. Gönderilen düşük materyali kültüründe üreme olmadı. Histopatolojik incelemede ise kanamalı, nekrotik plasenta parçaları ve 13 haftalığa uyan fetüs saptandı.

Tedaviye rifampisin 1x600 mg po ve seftriakson 2x1 g iv şeklinde devam edildi. Bu tedavi ile klinik durumu düzelen hastanın ateşi abortus sonrası beşinci günde normale döndü. Tedavisi 45 güne tamamlanmak üzere doksisisiklin 100 mg 2x1 po ve rifampisin 300 mg 1x2 po şeklinde düzenlenerek hasta taburcu edildi. Takiplerinde nüks saptanmadı.

Olgu 2: 22 yaşında, üç aylık gebe hasta, bir aydır olan baş ağrısı, halsizlik, eklemlerde ağrı yakınması ile kliniğe başvurdu.

Fizik muayenesinde; ateş, 37.3° C; nabız, 88/dk; TA, 100/60 mm Hg olarak bulundu. Hepatomegali ve splenomegali saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde; hematokrit, %34; lökosit, 8400/mm³; sedimentasyon, 84 mm/saat; aspartat aminotransferaz, 18 U/lit; alanin aminotransferaz 31 U/lit; CRP, 66 mg/lit; Rose Bengal, testi pozitif ve Wright aglutinasyon testi 1/2560 titrede pozitif saptandı. Kan kültüründe *Brucella* cinsi bakteri üredi. ELISA ile test edilen CMV, toksoplazma, rubella ve HSV için IgM grubu antikorlar negatif bulundu.

Abdominopelvik ultrasonografik incelemede, splenomegali ve 13 hafta dört günlük büyüklükte tek canlı fetüs saptandı.

Hastaya seftriakson 2x2 g iv ve rifampisin 1x600 mg po başlandı. Başlangıçta 38° C civarında seyreden ateş altıncı gününden itibaren subfebril devam etti. Tedavinin 17. gününde spontan abortus meydana geldi. Düşük materyalinin kültürü yapılmadı. Fetüsün histopatolojik incelemesinde ise 15. hafta ile uyumlu olduğu saptandı. Tedavi 45 güne tamamlanmak üzere doksisisiklin 100 mg 2x1 po ve rifampisin 300 mg 1x2 po şeklinde düzenlenerek hasta taburcu edildi ve takiplerinde nüks görülmedi.

TARTIŞMA

Bruselloz, yüksek oranda morbiditeye neden olan, Türkiye'de yaygın görülen bir zoonozdur (10, 11). Organizma infekte hayvanların et, süt, idrar gibi vücut sıvılarında ve gebelik materyalinde bulunur. Bu nedenle çiftçiler, veterinerler, kasaplar ve laboratuvar çalışanları mesleki olarak risk altındadır (2). Türkiye'de yaygın görülen bulaş yolu; sütür kaynatılmadan veya pastörize edilmeden içilmesi, peynir, krema ve yağ şeklinde tüketilmesidir (12). İnfekte materyallerin bütünlüğü bozulmuş deri ile doğrudan temas etmesi, infekte aerosollerin solunması, konjuktivaya inokülasyonu ve hayvanlara canlı aşı uygulanması sırasında self-inokülasyon diğer bulaş yollarıdır (2, 3). İnsandan insana bulaş son derece nadirdir (3). Hastalığın insandan insana organ nakli ve cinsel temasla bulaştığı tam olarak belirlenmese de, bu konularda az sayıda bildiri vardır (13, 14). Yine saklanmış insan spermatozoalarında *Brucella* cinsi bakteri saptanmıştır (15). Bu makalenin yazarları (16) çalıştıkları klinikte izlenen bir olgunun ejakülat kültüründe *Brucella* cinsi bakteri izole etmişlerdir. Bu durum, brusellozun cinsel yolla bulaşabilen bir hastalık olduğunu desteklemektedir (16). Son zamanlarda intra-uterin geçiş düşünülen olgular rapor edilmiştir (2).

Bruselloz hayvanlarda hayat boyu devam eden kronik enfeksiyona neden olur. Bakteri sıklıkla hayvan üreme organlarına yerleşerek çoğunlukla abortus ve steriliteye yol açmaktadır. İnsanlarda ise abortus etiolojisindeki yeri tam olarak bilinmemektedir (2). İnsanda ve hayvanlarda abortif etkinin farklılığı birkaç faktöre bağlı olabilir. Birincisi, insan plasentasında eritriyol bulunmamasıdır. Eritriyol *Brucella*'nın üremesini arttırıcı etki gösteren ve besleyici olan bir karbonhidrattır. Koyun, keçi, sığır ve domuzda bulunur. İkincisi, insan amniyotik sıvısında *Brucella* bakterisini inhibe eden bir aktivitenin bulunmasıdır (17, 18).

Bazı yazarlar, brusellozun gebe kadınlarda abortus oluşturma oranının diğer bakteri enfeksiyonlarından farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (2, 7). Bununla birlikte, karşılaştırmalı çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, aktif brusellozla ilişkili abortus insidansı *Campylobacter*, *Salmonella* gibi diğer bakterilerden yüksek saptanmıştır (17). Akut brusellozlu gebelerin plasenta ve amnion sıvısında

Brucella izole edilmiş olması, hastalığın seyri sırasında abortus riskinin artmış olabileceğini düşündürmektedir (7).

Deneyisel olarak brusellozda abortusu indükleyen oksitosen benzeri bir endotoksinin uterus kontraksiyonunun frekansını ve şiddetini artırıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (17-19). Ayrıca endotoksin plasental glikojen sentezinin azalmasına, frajilite ve permeabilitenin artmasını içeren vasküler değişikliklere ve trombosit sayısının azalmasına neden olur (19). Kronik brusellozda habituel abortusu açıklamak için allerjik bir mekanizma savunulmaktadır. Tekrarlayıcı bakteriyeminin neden olduğu desensitizasyon ve antijen-antikor reaksiyonu, uterusu histamin deşarjına neden olarak uterus kasında spazma yol açmaktadır. Bu normalde gestasyonun ikinci ve beşinci ayları arasındaki lokal histamin artımından daha anlamlı düzeylerde (19).

Akut ya da kronik brusellozlu 227 gebe olgunun %10'unda intrauterin fetal ölüm, %8'inde preterm doğum, %7'inde abortus meydana geldiği bildirilmiştir (20).

Aktif brusellozlu gebe kadınlarda spontan abortus insidansı birinci ve ikinci trimesterde daha yüksektir. Bir çalışmada, brusellozlu gebelerde ilk ve ikinci trimesterde spontan abortus %43, üçüncü trimesterde intrauterin fetal ölüm %2 oranında bildirilmiştir (17). Bu makalede sunulan her iki olguda abortus ilk trimester sonunda meydana gelmiştir.

Bir çalışmada, *Brucella* spesifik immunoglobulin G ve M antikörlerinin titrelerinin erken doğum, abortus, intra-uterin fetal ölüm görülenlerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20). Burada sunulan her iki olguda Wright aglütinasyon titresi 1/2560'ın üzerinde bulundu. Ancak başka bir çalış-

mada, spontan abortusun gelişimi ile *Brucella* antikör titresinin yüksekliği arasında bir ilişki saptanmamıştır (17).

Literatürde bakteriyeminin spontan abortus için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş olmasıyla birlikte, Khan ve ark. (17) bakteriyemi ile spontan abortus arasında ilişki gösterememişlerdir. Her iki olguda kan kültüründe *Brucella* üremesi bakteriyemi ile spontan abortus arasında bir ilişki olabileceğini desteklemektedir.

Bruselloz, gebelikte intra-uterin fetal ölüm, spontan abortus, preterm doğum gibi komplikasyonlara neden olmakla beraber, konjenital bruselloz olguları nadir olarak bildirilmiştir (21, 22).

Gebe kadınlarda, vaginal kanama meydana gelmeden uygulanan erken antimikrobiyal tedavi ile bruselloza bağlı maternal ve neonatal morbidite ve mortalite oranının artmadığı ve çoğunlukla doğumun normal meydana geldiği bildirilmektedir (17, 18). Gebe hastaların tedavisinde rifampisin+seftriakson, rifampisin+ko-trimoksazol veya ko-trimoksazol+seftriakson kombinasyonları önerilmektedir (23-25). Her iki olguda rifampisin ile seftriakson kombine kullanılmıştır.

Spontan abortus, preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm, brusellozun nadir görülen komplikasyonları olmasına rağmen, Türkiye gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde bu tür olgularla karşılaşıldığında, bruselloz da araştırılmalıdır. Diğer taraftan, brusellozlu gebe olguların takibinde spontan abortus olabileceği akılda tutulmalıdır. Sunulan her iki olgunun da gebeliğin ilk trimesterinde olması ve bakteriyemi ile seyretmesinin abortus riskini artıran faktörler olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC . *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia Lippincott, 1997: 431-6.
2. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett EJ, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York Churchill Livingstone, 2000: 2386-93.
3. Slack MPE. Gram-negative coccobacilli. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. 1st ed. London: Harcourt Publishers, 1999: 8.20.1-18.
4. Black FT. Brucellosis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. 1st ed. London: Harcourt Publishers, 1999: 6.34.15-17.
5. Özer S, Oltan N, Gencer S. Bruselloz: 33 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg* 1998; 11: 82-4.
6. Yaylı G. Bruselloz. *Antimikrobiyal Tedavi Bülteni* 1999; 3: 66-72.
7. Tekeli E. Erişkin brusellozunda klinik tablo. *Bruselloz Simpozyumu*'nda. Ankara: Çağ Laboratuvarları Grubu Kültür Hizmetleri, 2000: 41-6.
8. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 283-9.
9. Figueroa DR, Rojas RL, Marciano TES. Brucellosis in pregnancy: course and perinatal results. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63: 190-5.
10. Hoşoğlu S, Kaya H, Çobaner A, Ayaz C, Yılmaz S, Özbek N. Brusellozda kemik sintigrafisinin önemi. *KLİMİK Derg* 1998; 11: 92-4.
11. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, et al. Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4163-6.
12. Sözen TH. Bruselloz. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 636-42.
13. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 213-21.

14. **Mantur MG, Mangalgi SS, Mulimani B.** *Brucella melitensis* - a sexually transmissible agent. *Lancet* **1996**; 347: 1763.
15. **Wandercam B, Zech F, De Cooman S, et al.** Isolation of *Brucella melitensis* from human sperm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1990**; 9: 303-4.
16. **Dokuzoğuz B, Baykam N, Aksaray S ve ark.** *Brucella* epididimoorşitinde ejakülattan bakteri izolasyonu. XXVIII. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya) Özet Kitabı*'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **2001**: 367.
17. **Khan MY, Mah MW, Memish ZA.** Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* **2001**; 32: 1172-7.
18. **Seoud M, Saade G, Awar G, Uwaydah M.** Brucellosis in pregnancy. *J Reprod Med* **1991**; 36: 441-5.
19. **Ferinough TJ, Munoz WP, Mahadeyo I.** The role of *Brucella abortus* in spontaneous abortion among the black population. *S Afr Med J* **1985**; 68: 379-80.
20. **Makhseed M., Harouny A., Araj G, Moussa MA, Sharma P.** Obstetric and gynecologic implication of brucellosis in Kuwait. *J Perinatol* **1998**; 18: 196-9.
21. **Shamo'on H, Izzat M.** Congenital brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* **1999**; 18: 1110-1.
22. **Chheda S, Lopez SM, Sanderson EP.** Congenital brucellosis in a premature infant. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 81-3.
23. **Sırmatef F.** Brusellozis. X. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, **2001**: 33-5.
24. **Gotuzzo E, Carillo C.** *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co **1998**: 1837-45.
25. **Ural O.** Bruselloz tedavisinde rastlanan sorunlar. *Flora* **2001**; 6: 5-11.