

BRUSELLOZ VE TEDAVİ SORUNU

BRUCELLOSIS AND DIFFICULTIES IN TREATMENT

Selçuk KAYA

Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Trabzon

Anahtar Sözcükler: Bruselloz , komplikasyon, tedavi

Keywords: Brucellosis, complication, treatment

Geliş: 21 Ağustos 2006

Kabul: 26 Ekim 2006

ÖZET

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerce oluşturulan primer olarak otçul hayvanların hastalığıdır. İnsanlar brusellozdan ikincil olarak etkilenmektedirler. Hastalık, özellikle Akdeniz ülkeleri, Orta ve Güney Amerika ve Türkiye'de endemik olarak görülmektedir. Hastalık çok çeşitli manifestasyonlarla ve kardiyovasküler, hematopoetik, iskelet sistemi, sinir sistemi, deri ve gastro-intestinal sistem gibi birçok sistem tutulumuyla belirebilir. Tedavide ana amaç, hastanın semptomlarının ve komplikasyonlarının azaltılması, relapsların önlenmesidir. Komplike bruselloz tedavisi için çok çeşitli tedavi rejimleri vardır. Buna rağmen bu hastalarda optimal tedavi biçiminin ne olacağı netlik kazanmamıştır.

SUMMARY

Brucellosis is primarily a disease of herbivorous animals. The humans are secondarily affected by bucellosis. Brucellosis is an endemic disease especially in Mediterranean countries, Middle and South America and Turkey. The disease may present with broad spectrum manifestations and involves many systems like cardiovascular, hematopoetic, skeletal, nervous, cutaneous and gastrointestinal systems. The main purpose of brucellosis treatment is to decrease symptoms, reduce complications, and prevent relapses. Although there are different treatment regimens in complicated brucellosis, optimal treatment regimen is not yet clear.

Bruselloz, *Brucella* bakterilerince oluşturulan, primer olarak otçul hayvanlardaki hastalıktır. Hayvanlardan insanlara bulaş, genellikle infekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş deri ile direkt teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı, infekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktival temas şeklinde olmaktadır. Türkiye gibi hastalığın endemik özellik taşıdığı ülkelerde bulaş sıklıkla pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimiyle olmaktadır.

Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle beraber Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika ve Akdeniz ülkelerinde endemik olarak görülmektedir. Dünyada yıllık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de sıklık sırasına göre en çok Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde görülmektedir (1).

İnsanlarda hastalık etkeni olan *Brucella* bakterilerinden *Brucella melitensis* esas olarak koyun ve keçilerde, *Brucella abortus* daha çok sığır ve mandalarda, *Brucella suis* domuzlarda bulunur. Köpeklerde bulunan *Brucella canis* insanlarda nadir bir hastalık etkenidir. Türkiye'de hastalık her yaş ve cinsiyette görülmekte olup, hastalık görülme oranı 15-35 yaş arasında en yüksektir. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı olarak belirgin bir fark görülmemektedir (2). Bazı meslek grupları; hayvan yetiştiricileri, veteriner hekim ve sağlık memurları, mezbaha işçileri, veteriner araştırma laboratuvarında çalışanlar, bruselloz açısından riskli gruplardır (3, 4).

Brusellozun özgün tanısı; kan, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi örneklerden etkenin üretilmesi veya standart tüp aglütinasyon testinde 1/160 ve üzerindeki titrelerin varlığı ile koyulmaktadır. Türkiye'de bildirilen

bruselloz serilerinde kültür pozitiflik oranları %12-70 olup, kültür örneklerinin uzun süreli inkübe edilmemesi, hastanın öncesinde antibiyoterapi alması gibi nedenlerle bu oranların etkilenebileceği unutulmamalıdır (5-7).

Semptom ve Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi iki-üç hafta olup, bu süre bazen bir hafta kadar kısa veya bir ay kadar uzun da olabilir. Hastalık çoğunlukla halsizlik, iştahsızlık, vücutta ağrılar ve subfebril ateşle başlar. Vücutta tüm organları tutabilen bir hastalık olduğundan birçok değişik tablolara neden olabilir. Sıklıkla hastalar ateş yüksekliği (ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş olgularında ilk akla gelmesi gereken hastalıklardandır), halsizlik, terleme, eklem ağrıları ve iştahsızlık yakınmaları ile başvurmaktadır. Gözlenen klinik bulgular; ateş yüksekliği (%80-100), hepatosplenomegali (%20-40), artrit (%20-60), lenfadenopatidir (%10-20). Bunlardan farklı olarak kas-iskelet (sakroileit, spondilit, periferik artrit), hematolojik (anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni), gastro-intestinal sistem (kolit, ileit, kolesistit, pankreatit, spontan bakteriyel peritonit) genito-üriner sistem (epididimo-orşit, psoas apsesi), santral sinir sistemi (meninjit, ensefalit, psikoz), kardiyovasküler sistem (endokardit, ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, miyokardit, perikardit), solunum sistemi (bronşit, bronkopnomoni, tek ya da multipl nodüller, akciğer apsesi, plöral efüzyon, hiler lenfadenopati), deri tutulumu (eritema nodozum, papül, raş, ülser, peteşi, purpura ve kütanöz vaskülit) tutulumuna bağlı olarak bazı muayene bulguları olabilmektedir (2, 8, 9). Klinik olarak sublinik, akut (septomlar sekiz haftadan az), subakut (septomların süresi 8-52 hafta), ve kronik (septomların süresi 52 haftadan daha uzun) seyir görülebilmektedir (1, 10). Hastalarda genellikle lökositöz görülmez. Üçte bir olguda lökopeni vardır. Akut olup, tedavi görmeyen olgular, subakut döneme geçebilir; bu hastalarda ondulan ateşle birlikte hastalığın diğer belirtileri görülebilir. Hastaların yaklaşık %5'inde tedaviden sonraki bir yıllık sürede, bakterinin fagositler, granülomlar ve süpüratif odaklardaki varlığı nedeniyle relapslar görülebilir. Kronik olarak kabul edilen olgularda dört tip klinik söz konusu olup, sinsi başlangıç, akut hastalığı takip eden relapslar, lokalize hastalık, tedaviye yanıt vermeyen kalıcı hastalık şeklindedir. %85 olgu ise asemptomatiktir. Semptomlarsa genellikle nonspesifiktir (8, 11).

Komplikasyonlar

Bruselloz genellikle prognozu iyi olan bir hastalıktır; ancak morbidite ve mortalite nedeni olan osteo-artiküler

tutulular, menengial ve kardiyovasküler tutulumlar olabilmektedir. Komplike olan olgular içinde kardiyovasküler ve santral sinir sistemi infeksiyonları günümüzde en zor tedavi edilenlerdir (6, 8, 12).

Hastalığın en sık görülen komplikasyonu kemik-eklem tutulumu (%20-85) özellikle en sık sakro-iliak eklem tutulumu olarak görülmektedir. Kalça, diz, ayak bileği, vertebra tutulumu da sıktır. Bazen spondilitli hastalar paraparezi ve parapleji ile hekime başvurabilmektedirler. Eklem tutulumu dışında bursit, tenosinovit, septik artrit, periferik artrit, osteomyelit görülmektedir. Ülkemizde %20-85 oranında osteoartiküler tutulumundan söz edilmektedir. Özellikle ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması durumunda bu oranlar artmaktadır. Özellikle kemik sintigrafisiyle bu hastaların büyük çoğunluğu saptanabilmektedir.

Nörobruselloz, nadir görülen (%2-5), ciddi bir komplikasyondur. Hastaların bir kısmında kas-eklem ağrısı yanında baş ağrısı da bulunur. Bazı olgularda meninjitte ait klinik bulgular tabloya eklenir. Bu hastalarda BOS incelemesinde daha çok lenfosit hakimiyetli pleositoz, protein artışı vardır. Glukoz normal veya hafif azalmıştır. BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür fakat tanı, BOS'ta spesifik antikorların bulunmasıyla da konur. Bazen ensefalit eşlik edebilir. Kronik olgularda hasta yatkınlığı varsa psikoz da olabilir (13-15). Bunların dışında; radikülit, kranial sinir tutulumu, meningomyelit, serebellar ataksi, beyin ve spinal apse, intrakranial hipertansiyon, transvers myelit, poliradikülönörit, Guillain-Barré sendromu şeklinde de görülebilmektedir. Özellikle endemik bölgelerde kronik zeminde gelişen olgularda erken tanı ve tedavide düşünülmalıdır.

Genito-üriner sistem komplikasyonları erkeklerde genellikle tek taraflı epididimo-orşit şeklinde olmakta bunun yanında prostatit, eksüdatif glomerülonefrit, interstisyel nefrit, IgA nefropatisi de bildirilmiş olup, pyelonefrit ve renal apse nadir raslanan durumlardır.

Hematolojik belirtiler; anemi, lökopeni, trombositopeni ve özellikle akut vakalarda pansitopenidir. Anemi %41-74 oranında hafif hipokrom-mikrositer ve pansitopeni %3-21 oranlarında görülür. Pansitopeni geçici olup uygun tedaviyle düzelir. Nadiren derin nötropeni görülebilir. Lokalize veya jeneralize lenfadenopati saptanabilir (16-18).

Deri belirtileri; özellikle hastalığın yüksek ateşle seyrettiği toksik dönemde nadir olgularda makülopapüler veya eritematöz deri döküntüleri görülebilir. İnfekte materyalle doğrudan teması olan kişilerde ekstremitelerde dermatit tablosu görülebilir. Ayrıca, eritema nodozum, papül, raş,

ülser, peteşi, purpura, kütanöz vaskülit de görülebilir. Genel olarak deri belirtileriyle %5 oranında karşılaşmaktadır (8).

Pulmoner sistem belirtileri; özellikle inhalasyon yoluyla etkenin alındığı olgularda, bronşit, bronkopnomoni, akciğerde soliter veya multipl nodül, apse, hiler lenfadenopati ve plöral efüzyon gelişebilir (8).

Kardiyovasküler komplikasyonlara gelince; endokardit bunların içinde ayrı bir öneme sahiptir. Olguların %2'sinde görülmekle beraber mortal olguların büyük çoğunluğundan sorumludur. Aort ve mitral kapaklar daha sık tutulmakta ve antimikrobiyal tedavi tek başına yetersiz kalabileceğinden cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir. Endokarditin yanı sıra, mikotik anevrizmalar, perikardit, miyokardit de nadiren görülebilmektedir.

Çok nadiren subakut tiroidit ve psoas apsesi gibi komplikasyonlara da yol açabilmektedir (17).

Tedavi

Sağaltımda, hastanın istirahatının sağlanması, intraselüler etkili kombine antibiyotik tedavisi ve ağrıların giderilmesi gereklidir. Brusellozda tedavi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün de önerdiği ikili ve bazı durumlarda üçlü antibiyoterapi uygulaması şeklindedir. Monoterapi, hızlı direnç gelişimi, bakterinin intraselüler çoğalabilmesi ve relapslar görülmesi nedeniyle önerilmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü 1971'de üç hafta tetrasiklin (4x500 mg, oral) ve iki hafta streptomisin (1 g, İM) kombinasyonunu önermiştir. Bu tedaviyle nüks oranı %15-26 saptanmıştır. Bunu izleyerek tetrasiklin tedavi süresinin üç haftadan altı haftaya çıkarılmasıyla bu oran %2.8-8.4'lere düşmüştür (8, 19, 20).

Streptomisin üç hafta kullanımı önerilmiş; ancak iki haftadan uzun kullanımın nüks oranını azaltmayıp, işitme kaybı riskini arttırdığı saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1986'da altı hafta doksisisiklin (2x100 mg, oral) + rifampisin (15 mg/kg/oral) kombinasyonunu önermiştir. Bu arada streptomisin yerine alternatif aminoglikozitler aranmaya başlanmıştır.

Doksisisiklin 45 gün+streptomisin 14 gün tedavisinin etkinliğiyle Doksisisiklin 45 gün + gentamisin / netilmisin yedi gün etkinliği spondilit gibi komplike olguların tedavisi hariç klasik bruselloz olgularının tedavisinde eş değer bulunmuş olup, böylece hastalarda aminoglikozit kullanım

süresi kısaltılarak, fiyat ve yan etkileri azaltılabilmektedir (21-23).

Sekiz yaşından büyük çocuklarda üç hafta süreyle doksisisiklin (30 mg/kg/gün) + ilk beş gün i.m gentamisin (5 mg/kg/gün) verilir. Sekiz yaşından küçük çocuklarda doksisisiklin yerine kotrimoksazol verilmelidir. Gebelerde kotrimoksazol (TMP-SMZ) (son trimestir hariç) tek başına veya rifampisin ile kombine edilerek verilebilir.

Son dönemlerde kinolon kullanımı gündeme gelmiş olup, relaps oranlarının yüksekliği nedeniyle ancak kombine terapi şeklinde önerilmektedir (23, 24).

Lökomotor sistem tutulumunda, tedavide spondiliti olan olgularda değişik kombinasyon terapilerinden streptomisin + doksosiklin + rifampisin ile olan üçlü kombinasyonla %100 başarı sağlanırken, bu hastalarda tedavinin sedimantasyon normale dönüncüye kadar ve radyolojik bulgularda iyileşme oluncaya kadar devamı gerektiğinden söz edilmektedir. Bu olgularda önerilen tedavi süresi 6-12 hafta arasında değişmektedir.

Endokardit olgularının çoğunda medikal + cerrahi yaklaşım gerekmekte olup; sıklıkla; doksisisiklin+ streptomisin+rifampisin veya doksisisiklin+streptomisin+TMP-SMZ kullanılmaktadır (25-27).

Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS'a iyi geçebilen ve tercihen bakterisidal ilaçlar olmalıdır. Çeşitli kombinasyonlar üzerinde net bir fikir birliği olmasa da doksisisiklinle birlikte, rifampisin, seftriakson, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, TMP-SMZ ikili veya üçlü kombinasyonların 3-9 ay süreyle kullanımı önerilmektedir. Steroitlerin tedavide kullanılmasının yararı kesin olarak gösterilmemekle birlikte beyin ödemi azaltmak ve yapışıklıkları gidermek amacıyla kullanılabilir (10, 28, 29).

Tedavi sonrası bir yıl içinde benzer semptom ve bulgularla ortaya çıkan relaps durumunda; kesin bir tedavi biçimi olmamakla birlikte; önceki kombinasyon, üçlü kombinasyon veya tedavi süresinin altı haftanın üzerine çıkarılması düşünülebilir (30, 31).

Tüm çalışmalara rağmen, relaps, kronik bruselloz, komplike bruselloz olgularında optimal tedavi süresi ve rejimin ne olacağı konusu net değildir ve bu konularda çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu şekilde bruselloza bağlı morbidite ve mortalitenin azalacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Slack MPE. Gram negative coccobacilli. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Disease*. London: Harcourt Publishers, 1999: 8.20.1-8.20.18.
2. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 1998; 12: 307-12.

3. **Altındış M.** Afyon Bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği. *İnfek Derg* **2001**; 15: 11-5.
4. **Büke ÇA, Çiçeklioğlu M, Erdem İ ve ark.** Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz prevalansı ve brusellozu bilme durumu. *İnfek Derg* **2000**; 14: 321-5.
5. **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 Medical Journal* **2003**; 44: 33-44.
6. **Aygen B, Sümerkan B, Kardeş Y ve ark.** Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg* **1995**; 8: 13-6.
7. **Çapar Y, Demir P, Yüksel O ve ark.** Brusellozlu olguların incelenmesi [Özet]. XXX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program Kitabı*'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **2002**: 294.
8. **Young EJ.** *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2005**: 2669-73.
9. **Heper Y, Yılmaz E, Akalin H, Mistık R, Helvacı S.** Nörobruselloz: 9 olgunun irdelenmesi. *KLİMİK Derg* **2004**; 17: 99-102.
10. **Sözen HS.** Bruselloz. Topçu - Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları*'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **1996**: 486-90.
11. **Gotuzzo E, Carillo C, Guerra J, Llosa L.** An evaluation of diagnostic methods for brucellosis. The value of bone marrow culture. *J Infect Dis* **1986**; 153: 122-5.
12. **Dilmener M.** Brusellozun klinik prezentasyonları. *KLİMİK Derg* **1990**; 3: 23-5.
13. **Willke A, Palabıyıkoglu İ, Gültan K.** A case with neurobrucellosis. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*. İstanbul: Turkish Microbiological Society, **1991**: 179.
14. **Bouza E, Torre M, Parras F.** Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* **1987**; 9: 810.
15. **Durusu Z, Gültan K, Sözen TH.** Brusella menenjitleri. *Mikrobiyol Bül* **1973**; 7: 4.
16. **Namiduru M, Karaođlan I, Yılmaz M.** Guillain-Barre syndrome associated with acut neurobrucellosis. *Int J Clin Pract* **2003**; 57: 919-20.
17. **Sirmatel F, Akarsu E.** Olgu raporu: Subakut tiroiditle seyreden bir brusellozis olgusu. *Mikrobiyol Bül* **2004**; 38: 149-53.
18. **Tur BS, Suldur N, Ataman S, Öztürk EA, Bingöl A, Atay MB.** Brucellar spondylitis: a rare cause of spinal cord compression. *Spinal Cord* **2004**; 42: 321-4.
19. **WHO.** World Health Organization Expert Committee on Brucellosis. Fifth Report. World Health Organization Technical Report Series. Geneva: WHO, **1971**: 464.
20. **Daıkes GK, Papapolyzos N, Marketos N, Mochlas S, Kastanakis S, Papasteriadis E.** Trimethoprim-sulfamethaxazole in brucellosis. *J Infect Dis* **1973**; 128: 731-3.
21. **Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, et al.** Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamycin. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41: 80-4.
22. **Solera J, Espinosa A, Geijo P, et al.** Treatment of human brucellosis with netilmicin and doxycycline. *Clin Infect Dis* **1996**; 22: 441-5.
23. **Pechere JC.** Quinolones in intracellular infections. *Drugs* **1992**; 45: 29-36.
24. **Quadri SM, Akhtor M, Ueno Y, al-sibai MB.** Susceptibility of brucella mellitensis to fluoroquinolones. *Drugs Exp Clin Res* **1989**; 15: 483-5.
25. **Chan R, Herdman RP.** Endocarditis caused by brucella melitensis. *Med J Aust* **1993**; 158: 631-2.
26. **Cakalođlu C, Keser N, Alhan C.** Brucella mediated prosthetic valve endocarditis with brachial artery mycotic aneurysm. *J Heart Valve Dis* **1999**; 8: 586-90.
27. **Ying W, Nguyen MQ, Jahre JA.** Brucella canis endocarditis: a case report. *Clin Infect Dis* **1999**; 29: 1593-4.
28. **Orainey IO, Laajam MA, Al-aska AK, Rajapakse CN.** Brucella meningitis. *J Infect* **1987**; 14: 141-5.
29. **Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP.** Central nervous system brucellosis: Presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* **1998**; 36: 297-301.
30. **Pappas G, Seitaridis S, Akritidis N, Tsianos E.** Treatment of brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analyses and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 24: 502-7.
31. **Kizilkilic O, Turunc T, Yildirim T, Demiroglu YZ, Hurcan C, Uncu H.** Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. *J Infect* **2005**; 51: 77-80.

İLETİŞİM

Dr. Selçuk KAYA
Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi
TRABZON
e-posta: eselkaya@yahoo.com