

Editöre Mektup**Muş'ta Takip Edilen Bruselloz Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi***Letter to Editor*

Retrospective Evaluation of Brucellosis Cases Inhabiting in Mus Province

Dede ŞİT*, **Ali Kemal KADİROĞLU***
Hasan KAYABAŞI*, **Salih HOŞOĞLU****

ABSTRACT: The aim of this study was to evaluate the brucellosis patients inhabiting in Mus province, in Eastern Anatolia of Turkey, retrospectively. The mean age of the patients (n: 87) was 38.1 ± 12.4 years, and 45% of them were female. The transmission route was the consumption of unpasteurized fresh cheese (in 85%), and unboiled milk (in 45%). The most common symptoms were recorded as chills (89%), fever (87%), and arthralgia (81%). Splenomegaly (71%) and hepatomegaly (63%) were the predominant physical examination signs. Diagnosis was made based on the clinical features and positive Rose-Bengal test result (93%), however, blood cultures could not be performed due to insufficient laboratory equipment. In 92% of the patients at least one complication has been detected indicating delayed admission to the hospital, while the most common complications were sacroileitis (79%) and spondylitis (44%). Streptomycin+doxycyclin, streptomycin+doxycyclin+ ciprofloxacin, and streptomycin+doxycyclin+ rifampicin combination therapies were used in 62%, 24% and 14% of the patients, respectively, for six weeks, resulting with complete cure.

Sayın Editör,

Ülkemizde yaygın olarak görülen bruselloz, özellikle hayvancılıkla uğraşan bölgelerimizde hiperendemik özellik göstermektedir¹. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de her yıl ortalama 10.000 -15.000 yeni bruselloz olgusu bildirilmektedir. Sıklıkla taze peynir ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşan bu zoonotik enfeksiyonun tanısı, tipik klinik bulgular, çiğ peynir/süt tüketme öyküsü ile birlikte kan ve/veya kemik iliği kültürü ve serolojik testlerle konmaktadır^{1,2}. Ancak ne yazık ki ülkemiz şartlarında, özellikle de Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerimizin kırsal kesimlerinde birçok hastanede kültür olanakları mevcut değildir.

Bu çalışmada, gerekli laboratuvar desteğinin olmadığı Muş Devlet Hastanesinin İç Hastalıkları Polikliniğine 2002-2003 yıllarında başvuran, klinik bulgular ve Rose-Bengal tarama testi ile bruselloz tanısı konularak kısıtlı olanaklarla takip edilen 87 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 38.1 ± 12.4 yıl olup %45'i kadındır. Olası bulaş kaynağınının, taze peynir (%85) ve çiğ süt (%45) tüketimi olduğu tespit edilmiş, hastaların %39'unun hayvan beslediği öğrenilmiştir. En sık saptanan semptomlar, üşüme-titrete (%89), ateş (%87) ve eklem ağrısı (%81)'dir. Ancak yüksek ateş ($\geq 38.5^\circ\text{C}$) hastaların sadece %12'sinde izlenmiştir. Splenomegali %71 ve hepatomegali %63 oranlarında saptanmıştır. Olguların %92'sinde bir ya da daha fazla komplikasyon gelişmiş ve en sık rastlanılan komplikasyonların sakroileit (%79) ve spondilit (%44) olduğu görülmüştür. Erkek olguların 10'unda (%21) ise orşit ortaya çıkmıştır.

Olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde; hastaların %22'sinde lökosit sayısının $< 6.000/\text{mm}^3$ ve %24'ünde $> 10.000/\text{mm}^3$ olduğu, sedimantasyon hızının ise %85 hastada > 20 mm/saat olduğu saptanmıştır. Rose-Bengal testi 81 hastada (%93) pozitif bulunmuş, negatifliğin tespit edildiği altı hastada (%7) tanı, klinik bulgular ve hastaların özgül bruselloz tedavisine yanıtıyla konulmuştur.

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.

Tedavi için, olguların %62'sine streptomisin + doksisisiklin, %24'üne streptomisin + doksisisiklin + siprofloksasin ve %14'üne streptomisin + doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu altı hafta süreyle verilmiş ve tüm hastalarda şifa sağlanmıştır.

Bilindiği gibi ülkemizde Doğu ve Güneydoğu Anadolu'nun bazı bölgelerinde bruselloz yüksek endemisine göstermektedir. Özellikle taze süt ve süt ürünleri tüketiminin arttığı ilkbahar ve yaz aylarında olgu sayılarında ciddi artış izlenmektedir. Hastalık subklinik, akut, subakut ve kronik seyir gösterebilir; ancak olguların bir kısmında akut belirtiler hiç saptanmayabilir ya da hafif seyrettiği için atlanabilir. Dolayısıyla bu hastalar, hastalığın ilerlemiş dönemlerinde ve sıklıkla da komplikasyonlarla hastaneye başvurmaktadır. Bu gecikme, tedaviyi zorlaştırdığı kadar hastalığın kronikleşmesine de zemin hazırlamaktadır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde, çok farklı klinik bulgularla hekime başvuran hastalarda bir bruselloz komplikasyonu olasılığı akılda tutulmalıdır. Bizim olgularımızda saptanan yüksek komplikasyon oranının da, böyle bir gecikme ile ilişkili olduğu kanısındayız. İskelet sistemine ait komplikasyonlar brusellozun seyrinde sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Hastalarımızda saptanan sakroileit (%79) ve spondilit (%44) oranları, daha önce bölgemizde yapılan çalışmalardan^{3,4} daha yüksek bulunmuş ve bu farkın Muş'ta hastaların hastaneye daha geç başvurusundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Brusellozun seyrinde hematolojik komplikasyonlar ve merkezi sinir sistemi tutulumu da saptanabilmektedir⁵⁻⁷. Bizim olgularımızda hematolojik komplikasyon görülmemiş, ancak dört (%5) olguda menenjit, iki olguda (%2) ise psikoz tespit edilmiştir. Brusellozda en sık görülen genitouriner komplikasyon ise epididimoorsittir^{2,8}. Bizim de çalışmamızda, erkek olgularımızın %21'inde (10/48) orşit saptanmış ve olguların dokuzunda testiküler tutulumun tek taraflı olduğu belirlenmiştir. Bu komplikasyonun ortaya çıkışı da, yine hastaların başvurusundaki gecikme ile ilişkilendirilmiştir.

Brusellozun tedavisinde kombine antibiyotik rejimleri önerilmektedir^{1,7,9}. Bu tedavilerin birbirine üstünlükleri olmamakla birlikte, eklem ya da kemik tutulumu olan olgularda streptomisin içeren seçenekler tercih edilmektedir. Bizim serimizde kullanılan her üç farklı protokolde de benzer etkinlikler elde edilmiştir.

Sonuç olarak, tanı, takip ve tedavilerinin kısıtlı olanaklarla yapıldığı brusellozlu hastaların değerlendirildiği bu çalışmamızda, hastalarımızda saptanan yüksek komplikasyon oranlarının, bu bölgemizdeki popülasyonun eğitim eksikliği ve sosyoekonomik şartlar nedeniyle hastaneye geç başvurmalarının bir sonucu olduğu düşünülmüş ve endemik bölgelerimizde konu ile ilgili bilincin etkinleştirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sözen TH. Bruselloz, s: 486-93. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), İnfeksiyon Hastalıkları. 1996, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352: 2325-36.
3. Gur 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.
4. Geyik MF, Dikici B, Kokoglu OF, et al. Therapeutic effect of spiramycin in brucellosis. Pediatr Int 2003; 45: 31-4.
5. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of Brucellosis: a retrospective evaluation of 120 adult patients. Int J Clin Prac 2003; 57: 20-4.
6. Akdeniz H, İrmak H, Seçkinli T, et al. Hematological manifestation in brucellosis cases in Turkey. Acta Med Okayama 1997; 52: 63-5.
7. Akdeniz H, İrmak H, Anlar Ö, et al. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. J Infect 1998; 36: 297-301.
8. Khan MS, Humayoon MS, Al Mance NS. Epididymo-orchitis and brucellosis. Br J Urol 1989; 63: 87-9.
9. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinoza A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 1997; 53: 245-56.

YABANCI YAYINLARDAN ÖZETLER

Potent Antiretroviral Tedavi Döneminde PML Şüpheli Olguların BOS'nda JC Virus DNA Pozitifliğinin Azalmış Oranda Saptanması.

Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. J Clin Microbiol 2005; 43: 4175-7.

• JC virus, AIDS tanısıyla izlenmekte olan hastaların %5-8'ini etkileyen, merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan bir hastalığı olan progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) neden olan bir polyomavirustur. Beyinde, beyaz cevherde ve komşu alanlarda yaygın demiyelinizan plakların gelişimiyle karakterizedir. Virus oligodendrositlerde yüksek konsantrasyonlarda birikmekte ve sitoliz ile yıkımına neden olmaktadır. HAART'ın uygulanmaya başlanmasından önce, PML prognozu oldukça kötü bir hastalık özelliği taşımaktaydı. PML tanısı, klinik bulgular ile uyumlu MSS görüntüleme sonuçları, beyin dokusunda JC virusun saptanması ve karakteristik histopatolojik görünüm ile konmaktadır. Ancak, beyin biyopsisi önemli risk taşıyan ve maliyeti yüksek olan invaziv bir yöntemdir. Bu nedenle, PCR ile BOS'tan JC virus DNA'sının amplifiye edilmesi temeline dayanan ve tanıda kullanılabilirliği kabul görmüş bir yöntem geliştirilmiştir. PCR temelli yöntemlerin pozitiflik saptama oranlarının %17-90 arasında, özgülüğünün ise %92-100 arasında değiştiği bildirilmektedir. HAART'ın uygulamaya başlanmasıyla birlikte, BOS'tan JC virus DNA'sının temizlenebilme oranı arttığı için hastalığın seyrinde de buna bağlı bir düzelme gözlenmeye başlamıştır. Bu çalışmanın amacı, HAART döneminde BOS'ta JC virus DNA'sının pozitif saptanma oranında bir değişiklik olup olmadığının gösterilmesi ve PML şüpheli HIV pozitif hastaların BOS'larında JC virus DNA'sının saptanmasını etkileyen faktörleri ortaya koymaktır. HAART öncesi dönemde PML şüpheli 19 hastanın 17'sinde ve kontrol grubundaki 83 hastadan 1'inde pozitiflik saptanmıştır. HAART döneminde PML şüpheli 40 hastadan 23'ünde pozitiflik saptanırken, kontrol grubundakilerde pozitif sonuç elde edilmemiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mikrolitrede 100'ün üzerindeki CD₄ hücre sayılarının azalmış JCV-DNA saptanmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. HAART dönemindeki hastaların arasında, hastalık başlangıcından önce HAART uygulanmış olanların BOS'larında ölçülen JCV-DNA konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, BOS'ta PCR ile JCV DNA'sının pozitif saptanabilme oranının HAART döneminde azaldığını göstermiştir. HAART döneminde PML tanısı konulamayan hastaların sayıca artışı nedeniyle, PCR yönteminde BOS'ta JCV-DNA pozitifliğini, testin özgülüğünü koruyarak saptayabilecek değişiklikler yapılmasına gereksinim vardır. Yöntemde daha yüksek bir duyarlılığa erişilmedikçe, PML şüphesi olup, tekrarlanan BOS incelemelerinde negatiflik saptanan olgularda tedavi kararının verilmesinde histolojik incelemenin yapılabilmesi amacıyla beyin biyopsisi bir seçenek olarak tekrar düşünülmelidir.

Kan Lizatı Boyama: Periferik Kandan Fungemi Tanısında Yeni Bir Mikroskopik Metod.

Makimura K, Yamamoto K, Sugita C, Kazutoshi S, Yamaguchi H: Blood lysate staining, a new microscopic method for diagnosis of fungemia using peripheral blood. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 637-41.

- Hayatı tehdit eden invaziv fungal enfeksiyonlar bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemi giderek artan ortak bir sorundur. Bugün hala, derin mikozların antemortem tanısında başarısızlık söz konusudur. Konvansiyonel kültür yöntemlerinin düşük duyarlılıkta ve zaman alıcı olması nedeniyle, sistemik fungal enfeksiyonların erken tanısının sağlanabilmesi için çeşitli serolojik ve moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin ya duyarlılık, ya özgüllük veya her ikisi ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. *Candida* türleri, nadiren fungemiye neden olan *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* ve *Penicillium marneffeii* Gram, Giemsa veya Wright ile boyanmış periferik-kan yaymalarının mikroskopik incelemeleri sırasında saptanabilmektedir. Periferik kan yaymalarının hazırlanması ve boyanması kısa süren ve basit yöntemdir. Ancak, 2x4 cm'lik bir lamdaki tüm alanların incelenmesi zaman alıcıdır. Bu çalışmada, fungemi tanısında periferik kanın mikroskopik incelemesinde yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Kan lizati boyama adı verilen bu yöntemde yaklaşık 5x5 mm'lik nokta kan lizati kullanılmaktadır. Bu yöntemle, sıçan modellerinde sistemik fungal enfeksiyonlarda veya fungemi gelişen hastaların taze kan örneklerinde, -20 veya -80°C'de saklanmış tam kan örneklerinde *Candida* ve *Trichosporon* türlerini saptamak mümkün olmuştur.

ŞEHNAZ ÖZYAVUZ ALP

Epstein-Barr Virus Enfeksiyonunun Tanısı İçin Rasgele bir Peptid Kütüphanesinden Peptid Mimotoplarının Seçilmesi.

Casey JL, Coley AM, Street G, Parisi K, Devine PL, Foley M. Peptide mimotopes selected from a random peptide library for diagnosis of Epstein-Barr virus infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 764-71.

- EBV enfeksiyöz mononükleozun primer etkenidir ve ciddi olgularda bazı tip lenfomalar, nazofaringeal karsinom ve posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalığının patogenezi ile ilişkilidir. Akut enfeksiyon serolojik olarak viral kapsid antijenine (VCA) karşı gelişen IgM'nin ölçülmesi ile konabilir. Ancak bunun başka testlerle birlikte yapılarak tanının güçlendirilmesi yaygın bir uygulamadır. VCA'ya, EBV nükleer antijenine (EBNA) ve erken antijene (EA-D) karşı gelişen IgM, IgG ve IgA'ya birlikte bakılarak hastalığın evresi ve ciddiyeti belirlenmeye çalışılır. Kullanımda olan ticari ELISA testleri genellikle hasta serumundaki antikorları yakalamak için EBV-üreten kültürlerden saflaştırılmış doğal antijenler kullanılmaktadır. Tüm protein yerine antikor bağlanma bölgesini temsil eden bir peptidin kullanılabilmesi hem maliyet hem de stabilite açısından avantaj sağlayacaktır. Bu çalışmada EBV'nin immün-baskın antijenik determinantlarına karşılık gelen bazı peptidlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu peptidlerin kombinasyonu, tanıda kullanılan kompleks antijenlerin yerini alabilecektir. Bunun için "phage-display" yöntemi

kullanılmıştır. Bu yöntemde antijenin ne olduğu bilinmese de, ona özgül antikorlara bağlanabilen peptidler seçilerek tanıda kullanılabilir. Bu yaklaşımın başarısı, peptidlerin doğal antijenin immün-baskın epitoplarını taklit edebilme yeteneklerine bağlıdır. Bu çalışmada, VCA'nın temel antijeni olan Gp125'e karşı ticari bir antikor ve laboratuvarımızda üretilen üç anti-EBV antikor kullanılarak peptidler taranmış, 4 peptid bulunmuştur. Elde edilen peptidler ELISA yönteminde antijen olarak kullanılmış; EBV seropozitif, EBV seronegatif ve çapraz reaksiyon verebilecek serum örneklerinde elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bir peptid kullanıldığında tanısız duyarlılık en fazla %88 iken, iki peptidin kullanımı ile %97.5'e çıkmıştır. Duyarlılık, peptidler sığır serum albüminine bağlandığında da artmıştır. Sığır serum albüminine bağlı iki peptid ile duyarlılık %99 bulunmuştur. Çapraz reaksiyon verebilecek (Sitomegalovirus, Varicella-Zoster virus, Parvovirus, Herpes simplex virus, romatoid faktör pozitif) serumlar çalışmaya eklenmiş ve özgüllük %100 olarak saptanmıştır. "Phage-display" yöntemi ile belirlenen taklitçi peptidlerin kullanımı, hem enfeksiyon hastalıklarının tanısında hem de aşı çalışmalarında gelecek vaat etmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, tanımlanan peptidlerin EBV tanısında kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Daha fazla pozitif ve çapraz reaksiyon verebilecek serumlarla denemeler yapılması testin güvenilirliğini gösterecektir.

DOLUNAY GÜLMEZ

Oral *Escherichia coli* Faj T4 Tedavisi Alan İnsan Gönüllüler: Faj Terapisinin Güvenliğinin Test Edilmesi

Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: A safety test of phage therapy. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2874-8.

- Bu çalışmada, 15 sağlıklı yetişkin gönüllüye içme suları içinde iki farklı dozda (10^5 pfu/ml ve 10^3 pfu/ml) *Escherichia coli* faj T4 ve plasebo verilmiştir. Gönüllülerin dışkı örnekleri toplanarak çıkardıkları faj ve *E.coli* miktarları saptanmıştır. Gönüllülerde aldıkları doza bağlı olarak fekal koli fajı saptanmıştır. Faj aldıktan bir gün sonra yüksek doza maruz kalan gönüllülerin hepsinde dışkıda koli fajı saptanırken, düşük dozda faj alanlarda bu oran %50 olarak bulunmuştur. İki günlük faj rejiminden bir hafta sonra hiçbir gönüllüde dışkıda faj belirlenmemiştir. Oral faj verilmesi, fekal *E.coli* sayısında anlamlı değişikliğe yol açmamış, ayrıca kalan *E.coli* popülasyonunda faj replikasyonu saptanmamıştır. Gönüllülerde tedaviye bağlı ciddi yan etki görülmemiştir. Serum transaminazları normal düzeylerde seyretmiştir. Çalışmanın sonunda gönüllülerin kanında T4'e karşı oluşmuş antikor belirlenmemiştir. Bu çalışmada, faj terapisinin güvenliğinin araştırılması için öncelikle virulan olmadığı bilinen T4 fajı kullanılmıştır. Yorumların daha güvenilir olması için daha yüksek dozda ve farklı *E.coli* serotiplerini kapsayan faj kokteylleri ile denemeler yapılmalı ve fajların kommensal *E.coli* barsak florası üzerine etkilerinin ayrıntılı çalışılması gerekmektedir.

DOLUNAY GÜLMEZ

Tedavi Edilmemiş Bir Hastadan İzole Edilen Nöraminidaz İnhibitörü Duyarlı ve Dirençli İnfluenza B Virusları.

Hurt AC, Iannello P, Jachno K, Komadina N, Hampson AW, Barr IG, McKimm-Breschkin JL. Neurominidase inhibitor-resistant and -sensitive influenza B viruses isolated from an untreated human patient. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1872-4.

• Zanamivir (Relanza) ve oseltamivir (Tamiflu) gibi nöraminidaz (NA) inhibitörü ilaçlar hem influenzae A hem de influenza B virusları için etkili replikasyon inhibitörleridir. NA inhibitörlerine karşı tedavi sonrası in vivo direnç gelişimi düşüktür. Ancak, kısa dönem oseltamivir tedavisi alan çocukların %18'inde dirençli virusların görüldüğü bildirilmiştir. Ekibimiz 2004'te akut respiratuvar hastalığı olan ve oseltamivir veya zanamivirle tedavi veya temas öyküsü olmayan 8 aylık bir kız çocuğunda NA inhibitörüne dirençli influenza B izolatı bildirmişti. Bu hastada enzim çalışmaları dirence işaret etse de dizi analizi ile dirence neden olan mutasyon saptanamamıştı. Bu çalışmada ise daha titiz bir uygulama yapılmış, plak saflaştırması ve moleküler klonlama ile izolat incelenmiştir. Saflaştırılmış bazı virus suşlarında 197. aminoasitte aspartik asit yerine glutamik asit bulunduğu ve bunun dirençle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma, duyarlı ve dirençli virus popülasyonlarının, tedavi almamış bir hastada bile birlikte bulunabildiğini göstermektedir. Bu durumun standart virus izolasyon ve dizi analizi teknikleriyle gözden kaçırılması mümkündür. Literatürdeki bulgular, dirençli suşların varlığı ve yayılımının daha net bir resmini elde etmek için NA inhibitörlerine karşı in vivo direncin belirlenmesinde yeni yaklaşımlara gerek olduğunu düşündürmektedir. Bildirilen izolatların klinik önemi bilinmese de bu dirençli varyantların ya in vitro pasajlarda sokak suşundan fazla üredikleri ya da karışımdaki ana oranları koruduklarının gözlenmesi kayda değerdir. Bu varyantların hastadan hastaya geçişinin test edilmesi, klinik önemlerinin anlaşılması için gereklidir. Buradaki izolatın tedavi görmemiş bir hastadan izole edildiği düşünülürse, hem tedavi görmüş hem de görmemiş popülasyonların incelenmesi zorunludur. Olası direnç gelişimi hakkındaki bilgimizi artırmak için, özellikle NA inhibitörlerinin bir pandemide ilk savunma hattı olarak kullanılmaları düşünüldüğünden, daha duyarlı teknikler kullanılmalıdır.

DOLUNAY GÜLMEZ