

BRUSELLOZ: 151 OLGUNUN KLİNİK, LABORATUVAR VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

BRUCELLOSIS: RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL, LABORATORY AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF 151 CASES

**Y. Ziya DEMİROĞLU¹, Tuba TURUNÇ¹, Hikmet ALIŞKAN¹
Şule ÇOLAKOĞLU¹, Hande ARSLAN¹**

ÖZET: Bu çalışmada, Ocak 2003-Temmuz 2005 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 15-79 yaş arasındaki 89'u kadın 151 bruselloz olgusunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin, komplikasyonlarının ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olguların %66.2'si akut, %23.8'i subakut ve %9.9'u kronik bruselloz tanısı almış; %80'inin öyküsünde pastörize olmayan süt ürünleri tüketimi, %14'ünde hayvancılık ile uğraşma, %3.3'ünde mesleki risk (veteriner hekim, laboratuvar teknisyeni, kasap) varlığı tespit edilmiştir. Hastalarda en sık rastlanan yakınmalar; eklem ağrısı (%87.4), halsizlik (%86), ateş (%79.5), terleme (%78) ve bel ağrısı (%71) şeklinde sıralanmıştır. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; olguların %61.6'sında eritrosit sedimentasyon hızında yükselme, %60'ında C-reaktif protein pozitifliği, %51.7'sinde anemi ve %44.4'ünde lenfomonositoz varlığı belirlenmiştir. Hastaların 125'inden kan kültürü alınmış ve 64'ünde (%51.2) *Brucella* spp. üremesi tespit edilmiştir. Bakterinin izole edildiği diğer örnekler birer adet olmak üzere kemik iliği, sternoklavikular eklem, psöaz absesi, idrar ve plevral sıvısı olmuştur. Hastaların %1.3'ünde kan kültürü pozitif olduğu halde standart tüp aglütinasyon (STA) testi negatif sonuç vermiş; %20.5'inde 1/160, %14'ünde 1/320, %14.6'sında 1/640 ve %49.7'sinde 1/1280 ve üzeri titrede STA pozitifliği saptanmıştır. En sık saptanan komplikasyonun, %33.7 oranı ile kas-iskelet sistemi tutulumu olduğu izlenmiş (30'u spondilodiskit, 15'i sakroileit, beşi periferik artrit, biri tendinit), diğer komplikasyonlar ise %6 ile sinir sistemi (iki akut, yedi kronik menenjit), %5.3 ile genitoüriner sistem (beşi epididimoorşit, ikisi prostatit, birinde idrar kültüründe *Brucella* üremesi), %0.6 ile peritonit ve %0.6 ile deri tutulumu olarak belirlenmiştir. Hastaların tedavisinde komplikasyonlar ve hasta özellikleri dikkate alınarak yedi farklı protokol uygulanmış, en sık (%45) tercih edilen kombinasyon altı haftalık doksisisiklin+rifampisin tedavisi olmuştur. Olguların %8'inde relaps, %2'sinde ise tedaviye yanıtızlık gözlenmiştir. En sık görülen yan etkinin %6 oranı ile gastrointestinal intolerans olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak ülkemizde endemik olan bruselloz, farklı klinik tablolarla

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana ve Ankara. (hikmetuncu@hotmail.com)

karşımıza çıkabildiğinden tanıda zorlukların yaşanabildiği ve ciddi komplikasyonlarla seyredebilmesi nedeniyle de iş gücü kaybına yol açan bir enfeksiyon olup, pek çok hastalığın ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Bruselloz, klinik tanı, laboratuvar tanı, epidemiyoloji.

ABSTRACT: The aim of this study was to retrospectively evaluate the clinical and laboratory characteristics, complications and treatment outcomes of 151 brucellosis cases (age range: 15-79 years; 89 female), who were followed in our clinic between the period of January 2003-July 2005. Of them, 66.2% were diagnosed as acute, 23.8% as subacute and 9.9% as chronic brucellosis. Risk factors were detected as consumption of unpasteurized milk and dairy products (80%), stock-breeding (14%) and risky profession such as veterinary, laboratory technician and butcher (3.3%). Most common complaints were arthralgia (87.4%), malaise (86%), fever (79.5%), sweating (78%), and waist pain (71%). In view of laboratory findings, increased erythrocyte sedimentation rate was detected in 61.6%, C-reactive protein positivity in 60%, lymphomonocytosis in 44.4% and anemia in 51.7% of them. Blood cultures were performed from 125 of the patients, and 64 (51.2%) of them yielded *Brucella* spp. The other specimens in which bacterial growth were detected in one of each, were bone marrow, sternoclavicular joint, psoas abscess, urine and pleural fluid. Standard tube agglutination (STA) test was found negative in 1.3% of patients who were culture positive, while it was positive at 1/160 titer in 20.5%, at 1/320 in 14%, at 1/640 in 14.6% and $\geq 1/1280$ in 49.7 percent. The most common complication was found as musculo-skeletal system involvement (30 spondylodiscitis, 15 sacroileitis, five peripheric arthritis, one tendinitis) with a rate of 33.7 percent. Other complications were nervous system involvement in 6% (two acute and seven chronic meningitis), genitourinary involvement in 5.3% (five epididymo-orchitis, two prostatitis, one with *Brucella* positive urine culture), peritonitis in 0.6% and skin involvement in 0.6 percent. Seven different therapy protocols were applied to the patients according to complications and case specialty, however doxycycline+rifampicin combination during six weeks was the most preferred one. Relapse and unresponsiveness to the therapy were detected in 8% and 2% of the cases, respectively. Gastrointestinal intolerance was found as the most common side effect. In conclusion, since brucellosis which is endemic in Turkey, displays diagnostic difficulties due to the various clinical presentations and leads to labor loss due to serious complications, it should be considered in the differential diagnosis of numerous diseases.

Key words: Brucellosis, clinical diagnosis, laboratory diagnosis, epidemiology.

GİRİŞ

Bruselloz, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika ve ülkemiz de dahil olmak üzere pek çok Akdeniz ülkesinde halen endemik olan, sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. *Brucella* türleri tarafından oluşturulan hastalık, enfekte hayvanlarla direk temas ya da enfekte hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile insanlara bulaşır. Hastalık birçok organ ve sistemi etkileyebildiğinden değişik klinik tablolara neden olabilmekte ve tanı koymada güçlükler yol açabilmektedir. Bruselloz çok farklı bulgularla seyredebilmesine karşın, ateş, üşüme-titreme, bol terleme, kas ve eklem ağrıları en sık gözlenen semptomlardır. Birçok farklı komplikasyonla karşımıza çıkabilen brusellozda, en sık görülen komplikasyon kas-iskelet sistemi tutulumudur¹⁻⁵.

Brucella hücre içi yerleşim gösteren bir bakteri olduğundan tedavisi güçtür ve tedaviden sonraki bir yıl içinde relaps oranı yaklaşık %10 civarındadır^{6,7}. Bruselloz tedavisinde kombine ve uzun süreli antibiyotik tedavileri gereklidir⁸.

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen bruselloz olgularının klinik özellikleri, komplikasyonları, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin ilgili yayınlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Ocak 2003 - 31 Temmuz 2005 tarihleri arasında kliniğimizce takip edilen erişkin (≥ 15 yaş) 151 bruselloz olgusunun dosyası retrospektif incelendi. Hastanın başvuru şikayetleri, sistem sorgulaması, fizik muayene bulguları, tanı konulduğu dönemdeki tam kan sayımı, sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) değeri, karaciğer fonksiyon testleri, *Brucella* standart tüp aglütinasyon testi (STA) ve kültür sonuçları, ateşi, ateş düşme zamanı, komplikasyonları, yapılan radyolojik tetkiklerin sonuçları, tedavi rejimi ve takiplerinde hasta dosyasına kaydedilmiş olan ilaç yan etkileri ile tedavinin sonucu, hazırlanan bir forma aktarıldı. Daha sonra bu formlardaki veriler SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programına aktarıldı.

Bruselloz tanısı uygun klinik belirti ve bulguların varlığında, pozitif STA testi ($\geq 1/160$) ve/veya kan, kemik iliği veya herhangi bir vücut sıvısından *Brucella* spp. izolasyonu ile konuldu. Kan kültürleri Bactec 9050 (Becton Dickinson, Maryland, USA) sisteminde 21 gün inkübe edildi. Tüm olgulara PA akciğer grafisi, iki yönlü sakroiliak eklem grafisi, batin ultrasonografisi ve tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı.

Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının tanısı, uygun fizik muayene bulguları varlığında, statik tüm vücut kemik sintigrafisi (Teknesyum 99m) ve/veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile alınan bulgulara göre konuldu. Nörobruselloz tanısında, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde saptanan anormal bulgular (>10 lökosit/mm³, protein düzeyinin 45 mg/dl üzerinde olması, glukoz düzeyinin kan glukoz düzeyinin 2/3'ünden düşük olması) ve BOS'da herhangi bir titrede STA pozitifliği dikkate alındı. Gereken olgularda beyin BT ve/veya MRI incelemesi yapıldı. Genitoüriner komplikasyonlarda tanı, fizik muayene yanında, gereken olgularda skrotal ultrasonografi veya transrektal ultrasonografi ile konuldu.

Semptomların başlangıcı 8 haftadan kısa olanlar akut, 8-52 hafta olanlar subakut, bir yıldan uzun olanlar kronik olgu olarak değerlendirildi. Hastalara, klinik bulguları ve komplikasyonları da göz önüne alınarak, ikili ya da üçlü antibiyotik kombinasyonları verildi. Tedavide, doksisisiklin (200mg/gün), rifampisin (600mg/gün), siprofloksasin (1000mg/gün), streptomisin (1x1 g, im), ko-trimaksazol 80/400 (2x1) ve seftriakson (2x2 g, iv) antibiyotikleri kullanıldı.

Hastalar tedavi bitiminden sonra birinci, üçüncü ve altıncı aylarda ve tedavi sonrası birinci yılda kontrol edildi. Tedavinin sonunda semptom ve bulguları devam eden hastalar tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. Tedavi bitiminden

sonraki bir yıl içinde, herhangi bir dönemde benzer şikayet ve bulguların ortaya çıkması ve *Brucella* STA titresinde artış olması ya da rivanollü *Brucella* STA testinin $\geq 1/160$ olması ve/veya kan kültüründe üreme olması relaps olarak kabul edildi.

SPSS programına kaydedilen verilerin değerlendirilmesinde, kalitatif değişkenler için ki kare testi, kantitatif değişkenler için Student's *t*-testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada incelenen 151 hastanın demografik özellikleri ve risk faktörlerinin dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörleri

Özellik	Sayı (%)
Kadın	89 (58.9)
Erkek	62 (41.1)
Yaş aralığı	15-79 yıl
Yaş ortalaması	45.4±16 yıl
Klinik tanı	
Akut	100 (66.2)
Subakut	36 (23.8)
Kronik	15 (9.9)
Risk faktörleri	
Pastörize olmayan süt/süt ürünleri tüketimi	122 (80.8)
Büyük/küçük baş hayvancılık	21 (14.6)
Laboratuvar çalışanı	3 (2)
Veteriner hekim	2 (1.3)
Kasap	2 (1.3)
Daha önce (>1 yıl) bruselloz geçirme	24 (15.9)
Ailede bruselloz öyküsü	19 (12.6)

Hastalarda en sık görülen semptomların halsizlik, eklem ağrısı, ateş ve terleme olduğu, en sık izlenen komplikasyonun ise kas-iskelet sistemi tutulumu olduğu saptanmıştır (Tablo II, III).

Tablo II. Çalışmaya Alınan Hastaların Semptomları

Semptomlar	Sayı (%)
Eklem ağrısı	132 (87.4)
Halsizlik	130 (86.1)
Ateş	120 (79.5)
Terleme	118 (78.1)
Bel ağrısı	107 (70.9)
İştahsızlık	85 (56.3)
Baş ağrısı	78 (51.7)
Bulantı	22 (14.6)
Öksürük	2 (1.3)
Deri döküntüsü	1 (0.6)

Tablo III. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Bulguları

Bulgular	Sayı (%)
Ateş	47 (31.1)
Splenomegali	22 (14.6)
Hepatomegali	7 (4.6)
Kas-iskelet sistemi tutulumu	51 (33.7)
Sinir sistemi tutulumu	9 (6)
Genitoüriner sistem tutulumu	8 (5.3)
Deri tutulumu	1 (0.6)
Periton tutulumu	1 (0.6)

Kas-iskelet sistemi tutulumu olan 51 hastanın 30'unda (%58.8) spondilodiskit, 15'inde (%29.4) sakroileit, 5'inde (%9.8) periferik artrit ve birinde de (%1.9) sağ suprasinatus tendiniti saptanmıştır. Hastaların 4'ünde nörobrusellozun, birinde de sağ epididimitin spondilodiskite eşlik ettiği belirlenmiştir. En sık tutulan periferik eklemlerin kalça ve omuz olduğu izlenmiştir. Spondilodiskitli olguların yaş ortalaması 59 ± 12.2 , sakroileitli olguların yaş ortalaması ise 41.2 ± 15.4 olarak saptanmış ve sakroileitin daha genç yaşlarda görülmesinin anlamlı olduğu belirlenmiştir (Student t testi, $p < 0.05$). Spondilodiskitli hastaların %60'ının (18/30) erkek olması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson ki-kare testi, $p < 0.05$). Ayrıca, spondilodiskiti olan 12 kadın hastanın yaş ortalamasının (63.6 ± 8.6 yıl), olmayanların yaş ortalamasına (42.6 ± 15.7 yıl) göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Mann-Whitney U testi, $p < 0.0001$). Sakroileitli olguların ise %93.3'ünün (14/15) kadın olması yine istatistiksel olarak anlamlıdır (Fisher's exact test, $p < 0.05$).

Sinir sistemi tutulumu olan 9 hastanın 2'si akut, 7'si kronik menenjitli hastalardır. Kronik menenjitli hastaların birinde serebellar abse, 2'sinde kraniyel sinir tutulumu (bir olguda n.abducens paralizi, bir olguda n.abducens paralizi ve optik nörit), birinde spondilodiskit ve epidural abseye bağlı paraparezi, üçünde ise spondilodiskit saptanmıştır.

Genitoüriner tutulum saptanan 8 olgunun 5'inde epididimoorşit, 2'sinde ise prostatit varlığı belirlenmiştir. Ayrıca böbrek taşı olan bir olguda da epididimoorşit ya da prostatit bulguları olmaksızın idrar kültüründe *Brucella* spp. üremesi sonucu üriner sistem tutulumu tanısı konulmuştur.

Peritonit tanısı konulan bir olguda hepatit C virus (HCV) enfeksiyonuna sekonder siroz mevcuttur ve olgunun hem asit hem de plevral sıvısından *Brucella* spp. izole edilmiştir.

Hastaların 125'inden alınan kan kültürlerinin 64'ünden (%51.2) *Brucella* spp. izole edilmiş, ayrıca birer olgunun olmak üzere kan+kemik iliği, sternoklavikular eklem, psöaz apsesi, idrar ve asit+plevral sıvısı örneklerinde *Brucella* spp. üremesi saptanmıştır. Hastalardan alınan BOS kültürlerinde ise üreme olmamıştır. İstatistiksel değerlendirmede kan kültür pozitifliği ile AST/ALT yüksekliği arasında korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$). Olguların laboratuvar bulguları Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV. Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulgusu	Sayı (%)
Anemi (erkek Hb<14mg/dl; kadın Hb<12mg/dl)	78 (51.7)
Lenfomonositoz	67 (44.4)
Lökopeni (<4000/mm ³)	10 (6.6)
Trombositopeni	3 (2)
ESR (>20mm/h)	93 (61.6)
CRP (>6mg/L)	90 (59.6)
ALP (>100 IU/L)	36 (23.8)
GGT (>60 IU/L)	29 (19.2)
AST (>50 IU/L)	24 (15.9)
ALT (>70 IU/L)	23 (15.2)
Kan kültüründe üreme	64 (51.2)

STA test sonuçlarının değerlendirilmesinde; olguların 2'sinin (%1.3) negatif (kan kültürü pozitif), 31'inin (%20.5) 1/160, 21'inin (%13.9) 1/320, 22'sinin (%14.6) 1/640 ve 75'inin (%49.7) 1/1280 ve üzeri titrede pozitif sonuç verdiği saptanmıştır. STA titresi $\geq$ 1/1280 olan 75 olgunun 43'ünde (%57.3) kan kültüründe üreme olduğu belirlenmiş ve Spearman's testi ile yapılan analizde, STA testi ile kan kültürü pozitifliği arasında korelasyon belirlenmiştir. Nörobrusellozlu olguların 3'ünün BOS örneğinde STA titresi 1/32, 2'sinde 1/64 ve birer olguda olmak üzere 1/256, 1/128, 1/16 ve 1/8 olarak tespit edilmiştir.

Tedavi için, hastalardaki komplikasyonlar, ilacın yan etkileri ve hastaların özellikleri göz önüne alınarak 7 farklı rejim kullanılmış, en sık tercih edilen tedavi seçeneği hastaların 68'ine (%45) uygulanan 6 haftalık doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu olmuştur. İkinci sırayı, 22 olguda (%14.6) tedavinin ilk 3 haftasında streptomisin (1 g/gün, im) kullanımı ile birlikte 6 ay süreyle doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu almıştır. Bu tedavi rejimi daha çok spondilodiskitli olgularda tercih edilmiştir. Olguların 18'inde (%11.9) streptomisin (1 g/gün, im, 21 gün), doksisisiklin ve rifampisin tedavisi 6 hafta süreyle kullanılmış, bu tedavi rejimi ise genellikle sakroileit ve/veya periferik artriti olan olgularda tercih edilmiştir. Bu rejimleri, 15'er olguda (%9.9) siprofloksasin ve rifampisin kombinasyonlarının sırasıyla 30 gün ve 45 günlük kullanımları takip etmiştir. Nörobrusellozlu 9 olgunun 8'inde doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu ile birlikte ilk bir ay seftriakson (4 g/gün, iv) verilmiş ve toplam tedavi süresi 6 aya tamamlanmıştır. Nörobrusellozlu diğer olguda da ko-trimoksazol, doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu 6 ay kullanılmıştır. İlaç yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda gereğinde değişiklikler yapılmıştır.

Hastaların 12'sinde (%7.9) relaps ve 3'ünde (%2) tedaviye yanıtızlık gözlenmiş, en yüksek relaps oranı %11.7 (8/68) ile doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu alan grupta olmuştur. Ancak uygulanan farklı tedavi rejimleri arasında oluşan relaps oranları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (ki kare testi, $p>0.05$). Çalışmamızda, kan kültüründe üreme olan olgulardaki

relaps oranı (9/64), üreme olmayan olgulardaki orandan (2/61) yüksek bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$). Kas-iskelet sistemi tutulumu olan ve olmayan hasta grupları relaps oranları açısından karşılaştırılmış, ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki, 9 olgu (%6) ile gastrointestinal intolerans olmuştur. Bu etkinin daha çok doksisisiklinden kaynaklandığı gözlenmiş ve şikayeti olan hastaların protokolünden çıkarılmıştır. Üç olguda (%2) hepatotoksisite gelişmiş, bu olgularda tedaviye bir hafta ara verilmiş ve tedavi rejiminden rifampisin çıkarılmıştır. Bir olguda (%0.7) da doksisisikline bağlı fotosensitivite gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olarak görülen bruselloz, her yaş grubu ve cinsiyeti etkileyen bir enfeksiyondur. Yaklaşık bir buçuk yıllık süre içinde kliniğimizde bruselloz tanısı konulan 151 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada, yaş aralığı 15-79 yıl olarak saptanmış ve olguların yaklaşık %59'unun kadın olduğu izlenmiştir. Farklı çalışmalarda farklı cinsiyetlerin predominant olduğunun bildirilmesine rağmen, brusellozda herhangi bir cinsiyetin dominantlığı söz konusu değildir^{6,9,10}.

Çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi, hayvancılıkla uğraş ve laboratuvar çalışanı olmak bruselloz için başlıca risk faktörleridir¹. Bizim çalışmamızda da pastörize olmayan süt ve süt ürünleri tüketimi hastaların yaklaşık %81'inde, hayvancılıkla uğraş %14.6'sında mevcuttur. Bu durumun, ülkemizde halen hastalığın hayvanlardan eradike edilememiş olmasından ve şehirlerde bile yoğun olarak pastörize olmayan süt ve süt ürünleri tüketiminin devam etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca yedi olguda mesleki risk (3 laboratuvar çalışanı, 2 veteriner hekim, 2 kasap) saptanmıştır. Veteriner hekim olan olgulardan birinin öyküsünden, bir hayvana *Brucella* aşısı uygularken kaza sonucu yaralanma olduğu öğrenilmiş ve iki haftalık doksisisiklin + rifampisin kombinasyon profilaksisine rağmen hastalığın geliştiği belirlenmiştir. Ancak bu olgunun kan kültüründen izole edilen *Brucella* suşunun aşı suşu olup olmadığını ayırt edilememiştir.

Brusellozda eklem ağrısı, ateş, halsizlik, terleme ve bel ağrısı en sık rastlanan semptomlardır^{6,9,11,12}. Bizim çalışmamızda sık görülen semptomlar da benzer şekilde saptanmıştır. Ateş, hastalarımızda sık rastlanan (%79.5) şikayet olmasına karşın, bulgu olarak hastaların ancak %31'inde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu duruma benzer şekilde Aygen ve arkadaşlarının⁶ 480 olguyu değerlendirdikleri çalışmada da, olguların %79.8'inde ateş semptom olarak bildirilmiş iken, %39'unda bulgu olarak saptanmıştır. Bu durumun, brusellozda gözlenen ateş paterninin dalgalı olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda olguların %14.6'sında splenomegali ve %4.6'sında hepatomegali saptanmış olup, bu oranlar diğer çalışmalarda bildirilenlerden daha düşüktür^{6,9-12}. Bunun nedeni, çalışmamızda splenomegali ve hepatomegali tanısının sadece fizik muayene ile değil ultrasonografi ile desteklenen olguları içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Brusellozda en sık kas-iskelet sistemi komplikasyonları görülür ve farklı serilerde %19-69 arasında değişen oranlar bildirilmiştir^{6,9-12}. Bizim çalışmamızda da, en sık saptanan komplikasyon %33.7 ile kas-iskelet sistemi tutulumu olmuştur. Kas-iskelet sisteminin tutulum yeri ve sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda ilk sırayı alan spondilodiskit (yaklaşık %59) literatürdeki bazı çalışmalarda da ilk sıradadır, ancak bazı araştırmacılar sakroileitin daha sık görüldüğü bildirmektedir^{6,9,10,13,14}. Geyik ve arkadaşlarının¹⁴ kas-iskelet sistemi tutulumu olan farklı yaş gruplarından 195 bruselloz olgusunu değerlendirdikleri çalışmasında, sakroileit saptanan 108 olgunun, 95'i (%88) 45 yaşın altındadır. Bizim çalışmamızda da, sakroileit daha genç yaş grubunda ve kadınlarda sık, spondilodiskit ise ileri yaşlarda ve erkeklerde sık olarak saptanmıştır. Çalışmalarda, radyolojik ya da sintigrafik görüntüleme yöntemlerinin tanıda kullanılıp kullanılmaması, yöntemlerin duyarlılığındaki farklar, çalışma yapılan hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımlarının farklı olması nedeniyle kas-iskelet sisteminin tutulum yeri ve sıklığı değişmektedir.

Brusellozda nörolojik komplikasyonlar %1.7-17.8 oranında bildirilmektedir^{6,9,11,15}. Bizim çalışmamızda hastaların %6'sında nörolojik tutulum saptanmıştır. Brusellozda nörolojik komplikasyonlar, akut veya kronik menenjit, ensefalit, myelit, poliradikülönörit, beyin absesi, beyincik absesi, epidural abse, demyelinizasyon ve meningovasküler tutulum şeklinde olabilir^{9,15-19}. Bruselloza bağlı kronik menenjit diğer kronik menenjitlere göre daha selim seyirli olmasına karşın ciddi nörolojik sekeller ve ölüm rapor edilmiştir^{6,9,19}. Bizim çalışmamızda tespit edilen nörobrusellozlu dokuz olgunun ikisi akut menenjit, yedisi ise kronik menenjittir. Kronik menenjitli olgulardan birinde beyincik absesi, ikisinde de kraniyel sinir tutulumları mevcuttur. Epidural absesi olan olgu dışındaki tüm olgularımız sekelsiz iyileşmiş, bu olguda ise epidural apsenin tamamen kaybolmasına ve BOS bulgularının düzelmesine karşın hastanın paraparezi tam olarak düzelmemiştir.

Brusellozlu erkek olguların %20'sinde epididimoorşit oluşabilmektedir¹. Pappas ve arkadaşları³ da brusellozlu erkek hastalarda genitoüriner sistem tutulumunun ikinci sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda genitoüriner sistem tutulumu %1-8 oranında bildirilmiştir^{6,11-13}. Bizim çalışmamızda genitoüriner sistem tutulumu, %5.3'lük oran ile üçüncü sıklıkta saptanan komplikasyondur. Ancak sadece erkek olgular değerlendirildiğinde bu oran %13'e yükselmekte ve erkek olgularda kas-iskelet sistemi tutulumundan sonraki en sık ikinci komplikasyon olmaktadır. Afşar ve arkadaşları²⁰, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen üç hastaya orşiektomi yaptıklarını bildirmektedirler. Bizim olgularımızın hiçbirine cerrahi gerekmemiş, hepsi tıbbi tedavi ile iyileşmiştir. Ayrıca böbrek taşı olan bir olgumuzda epididimoorşit ya da prostatit bulgusu olmadan idrar kültüründe üreme olmuştur. Bu durum endemik bölgelerde idrar kültürlerinin değerlendirilmesi sırasında *Brucella* türlerinin de akılda tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Brusellozda kütanöz tutulumun %0.4-17 oranlarında ortaya çıktığı ifade edilmektedir^{1,6,11}. Hastalık sırasında deri tutulumu özgün değildir ve makülopapüler ya da papüler tipte olabildiği gibi apse, eritema nodosum,

peteşi, purpura ve vaskülit şeklinde de olabilir^{21,22}. Çalışmamızda bir olguda makülopapüler döküntü saptanmış, tedavinin yedinci gününde lezyonlar tamamen kaybolmuştur.

Brusellozda solunum sistemi bulguları çok yaygın değildir. Buna karşın Papas ve arkadaşları²³, %8.2 gibi yüksek sayılabilecek bir oran bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, kan kültüründe *Brucella* spp. izole edilen iki hastada öksürük yakınması mevcuttur, ancak bu olguların akciğer grafilerinde patoloji saptanmamıştır. Bruselloza bağlı peritonit de nadiren bildirilmektedir²⁴. Çalışmamızda da HCV'ye bağlı siroz tanısı konulan bir olgunun hem asit sıvısı hem de plevral sıvısından *Brucella* spp. izole edilmiştir.

Brusellozun seyri sırasında sıklıkla anemi, lökopeni, lenfomonositoz gibi hematolojik değişiklikler ve nadiren de trombositopeni, pansitopeni ve yaygın damar içi koagülasyon görülür²⁵. Çalışmamızda anemi %51.7, lenfomonositoz %44.4, lökopeni %6.6, trombositopeni %2, ESR yüksekliği %61.6 olarak saptanmıştır. *Brucella* fakültatif hücre içi yerleşim gösteren ve retiküloendotelial sistemi etkileyen bir patojen olduğundan karaciğer tutulumu sık olarak ortaya çıkar. Buna karşın karaciğer enzimleri normaldir ya da orta derecede yükselmektedir¹. Bizim çalışmamızda da yaklaşık %15 oranında ALT ve AST yüksekliği saptanmıştır. Kan kültür pozitifliği ile karaciğer enzim yüksekliği arasında korelasyon saptanması ise, brusellozun retiküloendotelial sistemi tutan bir patojen olması ile uyumlu bir veri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ALP yüksekliğinin daha fazla (%24) olmasının nedeni, kas-iskelet sistemi tutulumundan kaynaklanıyor olabilir.

Brusellozda kan ve kemik iliği ya da diğer dokulardan etkenin izole edilmesi kesin tanı koydurur¹. Brusellozda kültür pozitifliğini Colmenero ve arkadaşları⁹ %68.8, Aygen ve arkadaşları⁶ %41.1, Demirdağ ve arkadaşları¹² %22.6 oranında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kan kültürü alınabilen 125 hastanın 64'ünde (%51.2) üreme saptanmıştır. Ayrıca, ateşin 37°C'nin altında olduğu 17 hastadan alınan kan kültürlerinde üremenin olması dikkat çekici bulunmuş ve bu durum uygun klinik bulguları olan hastalardan ateş gözlenmese bile mutlaka kan kültürü alınması gerektiğini vurgulamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından bruselloz için önerilen tedavi, altı hafta süreyle doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampisin 600-900mg/gün ya da altı hafta tetrasiklin veya doksisisiklin ve 3 hafta süreyle streptomisin uygulamasıdır²⁶. Aygen ve arkadaşlarının⁶ çalışmasında, en düşük relaps oranının doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu alan grupta gözlemlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların %45'ine doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu verilmiş, bu kombinasyonu alan hastaların %11.7'sinde relaps gözlenmiştir. Ağalar ve arkadaşlarının²⁷ çalışmasında da, altı hafta süreyle doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu alan grupta %10 oranında relaps gözlenirken, siprofloksasin ve rifampisin kombinasyonunu 30 gün süre ile kullanan grupta %15 relaps saptanmıştır. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır²⁷. Çalışmamız tedavi rejimlerini karşılaştırmak amacıyla planlanmadığından gruplar homojen değildir, buna rağmen yapılan değerlendirmede tedavi rejimleri ve relaps arasında ilişki belirlenmemiştir.

Solera ve arkadaşları⁷, semptomların başlangıcının 10 günden kısa olması, ateşin 38.3°C'nin üzerinde olması ve kan kültüründe üreme olmasını relaps için bağımsız risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Colmenero ve arkadaşları⁹ da tedavi başarısızlığı, relaps ve mortaliteyi birlikte değerlendirdiklerinde komplikasyonlarla seyreden grupta istenmeyen sonuçların komplikasyonsuz gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise kan kültüründe üreme ile relaps arasında ilişki saptanırken, kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının varlığı ile relaps arasında ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak, halen ülkemizde endemik olan bruselloz, farklı klinik tablolarla seyreterek tanı güçlüğü yaratan, ciddi komplikasyonlarla seyreterek iş gücü kaybına yol açan bir hastalıktır. Bu nedenle birçok enfeksiyonun ayırıcı tanısında akılda tutulmalı, erken tanı konularak hızla tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella* species, pp: 2669-74. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Sözen TH. Bruselloz, s: 636-42. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2002, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
3. Papas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Epameinondas T. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352: 2325-36.
4. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283-90.
5. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, et al. Osteoarthricular complications of brucellosis. Ann Rheum Dis 1991; 50: 23-6.
6. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Medecine et Maladies Infectieuses 2002; 32: 485-93.
7. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodriguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. J Infect 1998; 36: 85-92.
8. Ariza J. Brucellosis. Curr Opin Infect Dis 1996; 9: 126-31.
9. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection; a study of 530 cases. Medicine (Baltimore) 1996; 74: 195-211.
10. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HS. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. Clin Rheumatol 1999; 18: 214-9.
11. 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 J 2003; 44: 33-44.
12. Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik I, Kılıç SS: Bruselloz: 146 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Flora 2002; 7: 120-5.
13. Aydemir H, Yalçı A, Pıksin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Bruselloz: 72 olgunun incelenmesi. Flora 2005; 10: 185-90.
14. Geyik MF, Gür A, Nas K, et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss Med Wkly 2002; 132: 98-105.
15. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Çolpan A, Çevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in endemic area of brucellosis. Scand J Infect Dis 2003; 35: 94-7.
16. Kızılkılıç O, Turunç T, Yıldırım T, Demiroğlu YZ, Hürcan C, Uncu H. Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. J Infect 2005; 51: 77-80.

17. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998; 36: 297-301.
18. Bouza E, Garcia de la Torre M, Parras F, Guerrero A, Rodriguez-Creixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 810-22.
19. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-90.
20. Afşar H, Baydar I, Sirmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis. *Br J Urol* 1993; 72:104-5.
21. Ariza J, Servitje O, Pallares R, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989; 125: 380-3.
22. Mazokopakis E, Christias E, Kofteridis D. Acute brucellosis presenting with erythema nodosum. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 913-5.
23. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L. Brucellosis and respiratory system. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e95-99.
24. Doganay M, Aygen B, Nan M, Ozbakir O. *Brucella* peritonitis in a cirrhotic patient with ascites. *Eur J Med* 1993; 2: 441-2.
25. Crosby E, Liosa L, Miro Quseda M, Carillo P, Gottuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24.
26. Joint FAO/WHO Expert Committee on brucellosis. Sixty Report Technical Report Series. World Health Organization, Geneva, 1986.
27. Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 535-8.