

BRUSELLOZ

Mesut YILMAZ*

TANIM

Bruselloz, Brusella cinsi bakterilerle oluşan; koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanlardan insanlara geçebilen bir zoonozdur. Hastalık enfekte hayvanların etleri, süt, idrar gibi vücut sıvıları, enfekte süt ile hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın gebelik materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilir; titreme ile yükselen ateş, kas ve bükük eklem ağrıları ile seyrederek.

Hastalık ilk olarak Hippocrates tarafından "humma" olarak tanımlanmış olup, yıllar sonra farklı coğrafi bölgelerde görüldükçe "Akdeniz humması", "Malta humması", "Gibraltar humması", "Kıbrıs humması" gibi isimler almıştır. Bunun yanı sıra klinik seyirdeki tipik ateş trasesine göre "dalgalı humma (undulent fever)", B. melitensis'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı", hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de halk arasında "mal hastalığı" gibi isimler de alır. Etken 1886'da ilk kez Bruce tarafından "Malta humması" nedeniyle ölen hastaların dalak pulpasından izole edilmiş ve Micrococcus melitensis olarak adlandırılmıştır. Zammit 1905'de Malta'da bruselloz rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş ve o dönemde askeri personelin, pastörize edilmemiş keçi sütünü tüketmesi engellenerek hastalık insidansında önemli azalma sağlanmıştır. Veteriner hekim olan Bang 1895'de sığırlardan Brucella abortus'u, 1914'de Traum domuzlardan B. suis'i, 1966'da Carmichael köpeklerden B. canis'i izole etmiştir. Ülkemizde bruselloz ilk kez I. Dünya Savaşı sırasında askerlerde Abdülkadir Noyan tarafından tarif edilmiştir.

ETİYOLOJİ

Brusella bakterisi 0,6-1,5 um boyunda küçük, gram negatif kokobasil olup, sporsuz ve hareketsizdir. Sıvı besiyerinden hazırlanan preparatlarda zincir şeklinde bulunabilir. İnsanlarda hastalık etkeni olan brusella bakterilerinden; B. melitensis (brusellozun bütün dünyadaki en yaygın ve en virülen nedenidir) esas olarak koyun ve keçilerde, B. abortus daha çok sığır ve mandalarda, B. suis domuzlarda bulunur. Köpeklerde bulunan B. canis'in insanlarda hastalık yapması çok nadirdir. Brusella cinsi bakteriler aerop ortamda ürerken, B. abortus

üremek için CO₂ ihtiyacı gösterir. Brusella bakterileri aside dirençli değildir, çoğu ilk izolasyonda geç ürerler. B. abortus'u üretmek için ortamın %5-10 arasında CO₂ içermesi istenir. Bu nedenle bruselloz düşünülen hastalardan alınan kan kültürlerinde üreme olduğunda, pasajların %5-10 CO₂'li ortamda inkübe edilmesi tercih edilir. Brusella bakterilerini üretebilmek için Beyin-Kalp İnfüzyon (BHI) besiyerinin yanı sıra; karaciğer infüzyon agar, triptik soy agar, brusella agar gibi besiyerleri de kullanılabilir. Brusella bakterilerinin optimum üreme ısı 37°C'dır.

Brusella cinsi mikroorganizmalar 60°C'da 10 dakikada, %0,1'lik fenolde 15 dakikada tahrip olur. Bunun yanında hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, enfekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içerende ise 1 ay yaşayabilir. Bu nedenle salamura peynirlerin yapılış tarihleri tenekelerin üzerinde yazılı olmalı ve buna dikkat edilmelidir.

Brusella bakterisi; streptomisin, tetrasiklin, rifampisin, 3. kuşak sefalosporinler ve TMP/SMZ (Trimetoprim/Sulfametoksazol)'e duyarlı, penisilinlere dirençlidir. Brusella cinsi bakteriler bazı E. coli suşları, Francisella tularensis, Stenotrophomonas maltophilia, Vibrio cholerae ve Yersinia enterocolitica O9 ile serolojik çapraz reaksiyon verirler. Bu nedenle kolera enfeksiyonu geçiren veya kolera aşısı yapılanlarda brusellaya karşı düşük titrelerde serolojik pozitiflik saptanabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık bildiri ve kayıt sistemleri çoğu ülkede farklı yöntemlerle yapıldığı için insan brusellozunun dünyadaki insidansı tam bilinmemektedir. Tüm dünyada Norveç, İsveç, Finlandiya, Danimarka gibi bazı ülkelerde brusellozun olmadığına inanılsa da, bazı gelişmiş ülkelerde bile gerçek insidansın resmi rakamların gösterdiğinden 15-20 kat fazla olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bile her yıl 200 yeni olgu bildirilmesine karşın olguların ancak %4-10'unun tanı konulup bildiri yapıldığı tahmin edilmektedir.

* Mediana Hospitals, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Çamlıca - İstanbul

Ülkemizde bruselloz, morbiditesi oldukça yüksek ancak mortalitesi çok düşük bir enfeksiyon hastalığıdır. Her yıl binlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda sistemik yakınmalar nedeniyle fizik yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Sağlık Bakanlığına 1991-2000 yılları arasında, yıllık ? 9000 olgu bildirimini (insidans: 14/100000) yapılmıştır, ancak ülkemizde yapılan seroprevelans çalışmaları (Wright test: 1054/58707; %1.8) bu sayının çok daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Bruselloz bir yandan da hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda süt verimini azaltırken, hayvan düşükleri ile ekonomik kayba da yol açar. Ergin ve gebe dişi hayvanlar bruselloza daha duyarlıdır. Enfeksiyon etkeninin gebe hayvanlarda uterusu, erkeklerde testise yerleşme eğilimi daha fazladır. Gebe hayvanlarda kotiledonlarda yerleşen bakterinin meydana getirdiği enfeksiyon, yavrunun yeterli beslenmesini engeller ve anne karnında ölmesine, anenin düşük yapmasına neden olur. Brusella bakterisinin hayvan sütüne karışması hayvanda oluşturduğu mastit veya genital akıntidan karışma şeklindedir.

Gelişmiş ülkelerin bir kısmında bruselloz hayvanlar arasında tamamen eradike edilmiş olmakla birlikte, ülkemizde hayvanlar arasında oldukça yaygın bir hastalıktır. Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde hayvanlarda yaygındır. Ülkemizde en çok B. melitensis enfeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha çok B. abortus enfeksiyonuna da rastlanır. Ülkemizde B. suis enfeksiyonuna ait bildiri henüz yoktur.

Hayvanlarda yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz; hayvanlarla yakın teması olan insanlarda (veteriner, çiftçi gibi) veya süt ve süt ürünlerini taze tüketme imkanı olanlarda daha sık görülmektedir.

Ülkemizde hastalık her yaş ve cinsten görülmektedir. Hastalık görülme oranı 15-35 yaş grubunda en yüksektir. Bazı meslek grupları; veteriner hekim ve sağlık memurları; hayvan yetiştiriciler, mezbaha işçileri, et sanayisinde çalışanlar, veteriner araştırma laboratuvarında çalışan elemanlar bruselloz açısından riskli gruplardır. Yaz aylarında insanların kırsal kesime seyahat olanaklarının artması, süt ve süt ürünlerinden taze peynir ve krema tarzında yağları taze olarak elde etme imkanları, enfeksiyonun yaz mevsiminde 4 kat fazla görülmesine neden olur.

Brusella enfeksiyonu insanlara çeşitli yollardan bulaşmakla birlikte, ülkemizde en çok bulaşma çiğ süttten yapılan peynir ve krema yağlarla olur. Kırsal kesimde sütler pastörize edilmemektedir. Sıcak yaz günleri hayvanlardan sağılan sütlere, hiçbir ısıtma muamelesi uygulanmadan peynir

mayası ilave edilir veya santrifüj esasına dayanan yağ makinelerinden krema yağlar elde edilir. Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ilave edilen maya (yoğurt) sütü asidifiye eder. Sütün mutlaka pastörize edilerek tüketildiği yerlerde, direkt temas ile bulaşma oral yoldan daha ön plandadır. Direkt temasta; hayvanın genital akıntısı, düşük materyali veya idrarının hasarlı cilt ile teması yoluyla enfeksiyon alınmaktadır. İnhalasyon yolu ile de bulaş söz konusudur. Fransa'da yapılan bir araştırmada bruselloz olgularının %60'ının bu yolla olduğu saptanmıştır. Bruselloz nedeni ile düşük yapmış siğirin plasentası uterusu yapışık tır. Plasentayı çıkartmak için veteriner veya hayvan bakıcısının eli ile müdahale etmesi sırasında direkt temas ile bulaş meydana gelebilir. Enfekte hayvanın etinin, özellikle dalak, karaciğer gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarının yeterince pişirilmeden yenmesi ile de enfeksiyon alınabilir. İnsandan insana seksüel yolla bulaşma son derece nadirdir.

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Brusella bakterisi, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, aksiller, servikal, supraklaviküler) yapar. Bakterinin oral yoldan alınmasında; mide asidinin yetersizliği veya herhangi bir ilaçla ya da diyetle nötralize edilmiş olması, bakterinin geçişini kolaylaştırır.

Bakteri ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yaptıktan sonra hematojen yolla RES organlarına yayılır. Başlıca karaciğer, dalak kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemi, endokard, testis ve over gibi organlara yerleşir. Brusella cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenler olup, konağının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epitelioid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. Brusellozda karaciğer hemen daima tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle düşük düzeydedir.

Brusellalar büyük eklem ve vertebralarda da yerleşerek buralarda da bir dizi patolojik değişikliğe neden olur. En çok tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilite daha çok yaşlılarda rastlanır ve paraspinal apse gelişebilir.

Brusella bakteriyemisi sırasında, etken meninkslere ve endokarda yerleşebilir. Brusella endokarditi, önceden valvül lezyonu olan veya prostetik valvülü olan hastalarda daha sık oluşur.

İnsan plazentasında eritritol bulunmaması nedeniyle, insanlarda bruselloza bağlı düşük riski, diğer bakteriyel en-

feksiyonların seyri sırasında görülebilecek düşük riskinden fazla değildir. Overler ve endometriyumun tutulumu daha nadiren, genç-erişkin erkek hastalarda testis, epididim ve vezi-küloseminallere yerleşim sonucu akut orşit, epididimit gelişimi daha sıktır.

Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodosum ve çeşitli cilt döküntüleri, immun komplekslere bağlı olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Bazı hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır.

KLİNİK SEYİR

Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta arasındadır. Bazı durumlarda bu süre bir haftaya kadar indiği gibi bir aya kadar da uzayabilir. Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, etraf ağrıları ve subfebril ateşle, yani genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Hastalar hekime; akut belirtilerle, subakut veya fokal odak belirtileri ya da tüberküloza benzeyen lenfogradümatöz tipte kronik belirtilerle başvurabilirler. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, miyalji ve artralji bulguları ile birlikte intermittan veya remittan ateş olur. Ateş üşüme, titreme ile 40-41°C'a kadar yükselebilir. Ateş genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C'a dek iner. 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateşin tekrar yükseldiği görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, bruselloz için tipik ondulan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondulan ateşe sık rastlanmamaktadır. Brusellozda ateş genellikle remittan veya intermittan olarak seyredir.

Kas iskelet sistemi bulguları: Ateşle beraber en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, hareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların non spesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Hastaların bir kısmı nörotik olduğu düşünülerek psikiyatri kliniklerine dahi gönderilebilirler. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en sıktır. Spontan ağrı dışında hareketle de duyarlılık artar. Tedavi başlandıktan sonra kısa süre içerisinde şikayetler azalır veya kaybolur. Tedavinin erken kesildiği veya yeterli dozda uygulanmadığı durumlarda şikayetler tekrar ortaya çıkabilir. Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ve ayak bilekleri tutulur. Spondilit, brusellozlu hastaların %10-65'inde görülür. Hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet, apseleşmeye neden olabilir. Spondilitle beraber sakroilit, nörobruselloz, genç-erişkin erkek hastalarda orşit, epididimit görülebilir.

Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma

%90 vakada saptanabilir. İleri dönemlerde vertebralarda füzyon meydana gelebilir. Yine radyolojik olarak vertebra korpusu-nun ön üst köşesinde güve yeniği manzarası şeklinde osteoporoz görülebilir, osteofit ve sindesmotitler oluşabilir. Bazen subperiostal ve subkondral apseler oluşabilir.

Sakroilit, hastalarda erken dönemde başlayabildiği gibi, tek başına veya yaygın artrit ve ateş atakları ile birlikte de olabilir. Radyolojik olarak eklem aralığı düzensizleşebilir; Akdeniz koksalsisi' adı da verilir.

Nörolojik bulgular: Hastaların bir kısmında kas ve eklem ağrılarının yanısıra baş ağrısı da bulunur. Bazı olgularda menenjitte ait klinik bulgular da tabloya ilave olur. Bu hastalarda beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesinde daha çok lenfositlerin hakim olduğu pleositoz, protein artışı vardır. Glukoz düzeyi normal veya hafif azalmıştır. BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür ve kesin tanı için gereklidir. Ancak tanı, BOS'da spesifik antikorların bulunması ile de konabilir. Nadiren menenjitte beraber ensefalit de oluşabilir. Kronik bruselloz vakalarında, hastanın yat-kınlığı da varsa psikoz eşlik edebilir.

Hematolojik bulgular: Bazen hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni oluşabilir; lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir.

Gastrointestinal sistem bulguları: Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem belirtileri görülebilir. Brusellozlu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. B. abortus granülatöz hepatit yaparken, B. melitensis enfeksiyonunda periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülebilir. Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir.

Cilt bulguları: Hastalığın yüksek ateşle seyrettiği toksik dönemde nadir olgularda makülopapüler veya eritematöz deri döküntüleri de görülebilir. Bazen düşük yapan hayvanların plasentasını çıkartmak için müdahale eden veteriner hekim, hayvan sağlık memurları veya hayvan bakıcılarının ön kollarında bruselloza bağlı dermatit görülebilir.

Kardiyovasküler sistem bulguları: Brusella endokarditinde daha çok aort ve mitral kapaklar tutulur. Endokardit gelişen vakalarda mortalite yüksektir. Endokardit şüphesi olan vakalarda ekokardiyografi ile valvüllerin durumu incelenmelidir. Literatürde bu vakalarda antimikrobiklerle tedavinin mümkün olabileceği bildirilmiş olsa da, endokarditin cerrahi endikasyonlarından birisinin de brusella endokarditi olduğu unutulmamalıdır. Diğer kardiyovasküler sistem bulguları arasında miyokardit ve perikardit de sayılabilir.

Pulmoner sistem bulguları: İnhalasyon yoluyla enfeksiyonun alındığı vakalarda; bronşit, bronkopnömoni, akciğerde

soliter veya multipl nodul, akciğer apsesi, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon meydana gelebilir.

Genitoüriner sistem bulguları: Erkeklerde en sık rastlanan bulgu unilateral epididimo-orşittir. Piyelonefrit ve renal apse nadir rastlanan komplikasyonlardır.

LABORATUVAR BULGULARI

İyi bir anamnez bruselloz tanısının konulmasına yardımcı olmakla birlikte, laboratuvar bulguları tanı için büyük önem taşır. Rutin laboratuvar tetkiklerinde; lökosit sayısı normal olmakla birlikte, bazen lökopeni bazen de lökositoz saptanabilir. Hastanın lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Bazı kronik vakalarda anemi, trombositopeni de görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır, akut eklem romatizmasındaki yüksek değerlere ulaşmaz. İdrar incelemesi sonucu normaldir veya hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde febril albuminüri bulunabilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman; idrar dansitesi düşebilir, proteinüri belirginleşir, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendir görülebilir. Akut belirtilerle başvuran hastalarda, etkenin izolasyonu için yapılacak en önemli işlem kan kültürlerinin alınmasıdır. Yakın tarihe kadar kan kültürlerinin en az 3-4 hafta süre ile takip edilmesi önerilirdi, ancak tam otomatize hemokültür sistemlerinde bu süre 5-7 güne indirilmiştir. Benzer şekilde yakın geçmişe kadar etkenin üretilebilmesi için ön planda kemik iliği kültürü önerilmekteydi ancak tam otomatize hemokültür sistemlerinde periferik kan kültürleriyle de etkeni üretme oranları yeterli düzeyde saptanmıştır. Özellikle kronik bruselloz vakalarında kan kültürleri her zaman olumlu sonuç vermeyebilir. Menenjitli olgularda BOS'dan, hepatit belirtileri ile seyreden vakalarda karaciğerden alınan kültürde etkeni üretme olasılığı vardır. Özellikle kırsal kesimlerdeki sağlık birimlerinde kültür alma olanaklarının bulunmaması veya hastaların, bruselloz tanısı almadan önce çeşitli antibiyotikler kullanmış olmaları nedenleriyle hastalığın tanısı büyük ölçüde dolaylı yöntemlere dayanır. Brusellozda başlangıç humoral immün cevap, IgM sınıfı antikorların artışı ile karakterizedir. Yaklaşık 7-14 gün sonra bunu IgG sınıfı antikorların artışı izler. İyileşme döneminde IgG sınıfı antikorların düzeyi birkaç ay içerisinde düşer, buna karşılık IgM sınıfı antikorlar enfeksiyondan yıllar sonra bile serumda düşük düzeyde kalabilir. IgG sınıfı antikorların kalıcı olması veya IgG düzeyinin düştükten sonra tekrar yükselmesi persistan enfeksiyonu veya relapsı düşündürür.

Brusella serum aglütinasyon testi: Bruselloz tanısı için, etkene karşı oluşan antikorların serumda saptanması için çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte, en yaygın kullanılan ve yapılması en kolay olan serum aglütinasyon testi (SAT) dir. SAT'inde, antikorların total miktarı değerlendirilmektedir. Aktif enfeksiyonu olan kişilerde aglütinasyon titresini genellikle 1/80 veya üzerindedir. IgG sınıfı antikor-

ların zaman içerisinde azalması iyi prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır.

SAT'inde antijen olarak, B. abortus'un S99 standart, ısı ile öldürülmüş fenollü bakteri süspansiyonu kullanılır (Ülkemizde standart brusella antijenleri Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsünde hazırlanmaktadır). Hasta serumunun, 2-merkaptotanol gibi disülfid bağlarını çözen bir madde ile muamele edilmesi, serumdaki immunglobulin sınıflarının ayırılmasını sağlar. 2-merkaptotanol, IgM sınıfı antikorların aglütine olma özelliğini ortadan kaldırır; böylece saptanan aglütinasyon IgG sınıfı antikorlara aittir. Brusella aglütinasyon testi bazen düşük titrelerde negatif iken, 1/320'nin üzerindeki titrelerde pozitiflik saptanır. Prozon olayı nedeniyle düşük titrelerde meydana gelebilecek bu yalancı negatiflik nedeniyle, aglütinasyon titresini klinik kuşku durumunda 1/1280'e kadar uzatılmalıdır.

Rose Bengal testi: Küçük sağlık birimlerinde veya polikliniklerde bruselloz tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan, B. abortus 99S suşunun boyalı antijen olarak kullanıldığı bir lam aglütinasyonu testidir. Lam üzerine bir damla antijen ve aynı miktarda hasta serumu damlatılır. 3-4 dakika süre ile karıştırılıp aglütinasyon olup olmadığı değerlendirilir. ELISA (Enzimle işaretli immün deney), indirekt hemaglütinasyon, RIA (Radioaktif immün deney) gibi yöntemlerle de brusellozun serolojik tanısı mümkündür.

Brusellergen Deri Testi: Brusella cinsi bakterilerin proteinden elde edilerek saflaştırılan ekstraktlar, intrakutan olarak enjekte edilir. Test uygulanan ciltte 24 saat içerisinde eritem, ödem ve endurasyon oluşumu reaksiyonun pozitif olduğunu bildirir. Epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kulandan bir testtir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) klinik örneklerde Brusella DNA'sını doğrudan saptayabilecek başka bir duyarlı ve özgül yöntemdir. Klasik yöntemlerle kıyaslandığında çok kısa sürede yanıt alınması, ayrıca etkenin üretilmesinden kaynaklanabilecek laboratuvar içi bulaş gibi komplikasyonların olmayışı nedeniyle son zamanlarda başta ABD olmak üzere bazı merkezlerde ilk basamak yöntem olma özelliğini kazanmıştır.

TEDAVİ

Brusellozda tedavi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Günümüzde tek ajanla bruselloz tedavisi başarısızlık ve relaps oranlarının yüksekliği ve direnç gelişme olasılığı nedeniyle terk edilmiştir. Ayrıca bakterinin intrasellüler olarak çoğalabilmesi nedeniyle tek ilacın yetersiz kalarak relapsa yol açabileceği görülmüştür. 1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; tetrasiklin oral (6 hafta) + streptomisin im (3 hafta) süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir.

1986'da ise, uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklinin 200mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) + rifampisin tek

kurabilir. Renal tübüllerde hastalık oluşturmaksızın uzun süre kalabilir. Leptospiraların infekte hayvanın idrarı veya plasenta ve amniyotik sıvı gibi materyalle atıldığı saptanmıştır. Suda, toprakta haftalar, aylarca yaşayabilir. Konak serovar ilişkisi dinamiktir ve coğrafik alanlar arasında ve zamanla değişir.

Leptospiralar genellikle hasarlı deri ve muköz membranlardan vücuda girer. Mikroorganizma aşırı hareketliliği nedeni ile kan dolaşımına katılarak tüm vücuda yayılır. Beyin omurilik sıvısı ve göze de yayıldığı bildirilmiştir. İnkübasyon süresi 2-26 gün arasında değişir, ortalama 10 gündür. Etkenle karşılaştıktan 5- 10 gün içerisinde spesifik IgM antikorları oluşur. Leptospiralar kandan ve dokulardan fagositoz ile yok edilir. Defans mekanizması yeterli ise infeksiyon sonlanır, yetersiz ise konjonktival kızarıklık, yaygın vasküler genişleme, kaslarda fokal dejenerasyon, interstisyel nefrit, diğer organ tutulumları görülebilir. Lezyonun yayılımı infekte eden serotipe ve etkenin miktarına da bağlıdır. Leptospirozun patogenezi halen çok iyi anlaşılammıştır. Hücre duvarında endotoksine benzer bir madde tanımlanmıştır. Ölüm nedenlerinin başında renal yetmezlik yer alır. Diğer ölüm nedenleri karaciğer yetmezliği, nadiren de kalp yetmezliğidir. Renal yetmezliğin mekanizması iskemi, hipoksi, renal tübül hasarıdır. Renal hasardan, dolaşımdaki immun kompleksler sorumlu tutulur. Hipovolemi ve hipotansiyonun nedeni endotel hasarı sonucu intravasküler volüm kaybıdır. ARDS'nin fizyolojisi iyi anlaşılammıştır.

Leptospirozda klinik görünüm değişiktir. Ateşli hastalıktan böbrek ve akciğer tutulumu ile karakterize ikterik-hemorajik şiddetli forma kadar değişen klinik tablolara neden olabilir. Şiddetli formu Weil hastalığı olarak adlandırılmıştır.

Leptospira ile infekte olan kişilerde %90 oranında anikterik formu gözlenir. Hastalık hafif seyrettiğinde belirgin bir bulgu olmayabilir, ateşle seyreden diğer hastalıklarla karışabilir. Bu nedenle ancak seroepidemiolojik çalışmalarla ortaya konulabilmektedir. Sıklıkla L. hardjo, L. pomona, L. canicola gibi suşlar sorumlu bulunmuştur.

Özellikle endemik alanlarda asemptomatik infeksiyon sıklığıdır. Leptospiralı olguların çoğunda hafif şiddetli infeksiyon ya da subklinik hastalık belirlenmiştir. Antimikrobiyal tedavisiz, tipik olarak bifazik hastalık şeklinde seyreder. Başlangıçta akut septisemik faz 4- 7 gün sürer. Ani başlayan ateş, titreme, güçsüzlük, baş ağrısı, şiddetli kas ağrısı, konjonktival suffüzyon, karın ağrısı, anoreksi, bulantı, kusma, daha azında maküler, makülopapüler, ürtikeryal ya da purpurik deri döküntüsü belirtileridir. Ateş 3- 4 günlük bir remisyondan sonra tekrar ortaya çıkar, bifazik bir seyir gösterir. Bu dönemde mikroorganizma kanda, BOS'ta, humör aközde bulunur. Bunu leptospiraların idrarda atılması

ile immun faz (4- 30 gün) izler. Komplikasyonlar genellikle immun faz sırasında ortaya çıkar. Bu dönemde ateş düşer, ya da normaldir. Baş ağrısı karakteristiktir. Leptospirozlu olguların %25'inde aseptik menenjit görülür. Şuur bulanıklığı, baş ağrısı, kusma, menenjiyal irritasyon bulgularını içeren menenjizme karakterizedir. BOS basıncı proteini artmış, glukoz normal, lenfositik pleositoz vardır. Şiddetli hastalıkta kardiyak tutulum sıklığıdır.

Ayırıcı tanıda influenza, HIV, dang, tifo, ensefalit, poliomyelit, riketsiyoz, glandular ateş, bruselloz, infeksiyöz mononükleoz, sıtma, viral hepatit, pnömonit yer almaktadır.

Weil hastalığı olarak bilinen ikterik formu tüm olguların %10'unu oluşturur. Sarılık, ateş, konjonktival suffüzyon, hemoraji, proteinüri önemli bulgularıdır. Bilurubin seviyeleri yüksektir, trombositopeni, orta şiddette transaminaz yüksekliği, hafif ALP yüksekliği, üre, kreatinin yüksekliği, steril pyüri, hematüri, silendirüri gözlenir. Böbrek tutulumu sıklığı, interstisyel ödem, tübüler nekroz görülür. Akciğer tutulumu olguların %20-70'inde bildirilmiştir. Solunum bulguları öksürük, nefes darlığı, hemoptiziden ARDS'ye kadar değişebilir.

Hastalığın yönetiminde erken tanı önemlidir. Belirtileri spesifik olmadığı için öncelikle hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Leptospiraların herhangi bir klinik örnekten izolasyonu ile direkt olarak ya da serolojik tanı yöntemleri ile indirekt tanı konulur. Karanlık alan mikroskopisinin genellikle duyarlılığı düşüktür, yanılıya yol açabilir. Hastalığın ilk 10 gününde etken kan ve BOS'tan, ikinci haftasında idrardan saptanır. Örnek alınırken kesinlikle sıratlı tüpe kan alınmamalıdır. Spesifik besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Etkenin izole edilemediği durumlarda leptospiroz genellikle serolojik olarak doğrulanır. Klinik bulguların varlığı ile yüksek titrede antikor pozitifliği ya da 2 hafta ara ile alınan örneklerde antikor titre artışının gösterilmesi tanıyı destekler. Canlı antijenlerin kullanıldığı mikroaglutinasyon testinin sensitivitesi ve spesifitesi güvenilirliği makroaglutinasyondan yüksektir. Makroaglutinasyon testinde 1/400ün üzerindeki antikor testleri anlamlıdır, ancak bu test daha çok geçirilmiş infeksiyonların tanısı için daha uygundur, erken tanı için çok duyarlı değildir. ELİSA ya da dot-ELİSA gibi yöntemler de tanıda kullanılır. PCR referans laboratuvarlarda yapılabilmektedir.

Leptospirozda biyokimyasal testler de tanıya yardımcıdır. ALT, AST (100-200mg arası) bilurubin, ALP, serum kreatinin fosfokinaz, üre, kreatin, sedimantasyon, lökosit artışı saptanır. Trombositopeni sıklığıdır. Weil olgularında bilurubin 20-40mg/dL, serum kreatini 8 mg/dl, üre 100mg/dL ye yükselebilir.

Leptospirozun tedavisi, hastalığın şiddeti ve başvuru zamanındaki semptomların süresi ile ilişkili olarak farklı

doz 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerildi. Doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu ile doksisisiklin + streptomisin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış; ancak spondiliti olan hastalarda doksisisiklin + streptomisin kombinasyonu daha etkili bulunmuş. Streptomisin kullanılan kombinasyonda streptomisine bağlı ototoksisite, rifampisin kullanılan kombinasyonda ise rifampisine bağlı hepatotoksisite açısından hastalar yakından takip edilmelidir. 8 yaşın üzerindeki çocuklarda; oral doksisisiklin (5mg/kg/gün) veya oksitetrasiklin (30mg / kg / gün) 3 hafta süre ile + gentamisin im (5mg/kg/gün) ilk 5 gün kombine tedavisinin verilmesi önerilir. 8 yaşın altındaki çocuklarda; TMP/SMZ (Trimetoprim/Sulfametoksazol) 3 hafta + gentamisin ilk 5 gün verilmesi önerilmiştir. Tetrasiklini tolere edemeyen kişilerde veya gebelerde TMP/SMZ + rifampisin veya TMP/SMZ + gentamisin kombinasyonları önerilebilir. Nörobruselloz, endokardit gibi komplikasyonlar özel durumlardır ve tedavide kullanılacak rejimler konusunda görüş birliği yoktur. Çoğu araştırmacı, içerisinde doksisisiklinin bulunduğu ikili veya üçlü kombinasyonların, hastanın verdiği cevap dikkate alınarak en az 3-4 ay gibi uzun süre uygulanmasını önermektedir. Doksisisiklin kan-beyin bariyerini, diğer tetrasiklinlerle kıyaslandığında daha iyi geçer ve TMP/SMZ veya rifampisin ile kombine edilerek brusella menenjitisi veya endokarditinde kullanılabilir. Brusella menenjitisi tedavisinde, bakterinin duyarlı olduğu belirlenen 3. kuşak sefalosporinler, beyin-omurilik sıvısına iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler. Bazı brusella endokarditi olguları, antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilebilmekle birlikte, çoğu olgu medikal tedaviye ek olarak cerrahi girişimi de gerektirir. İn vitro çalışmalar florokinolonların brusella bakterilerine etkili olduğu göstermekle birlikte, bu ajanlar tek başına kullanıldıklarında relaps saptanmıştır. Bruselloz tedavisinde, antimikrobiyal tedaviye ilaveten hastanın semptomlarına yönelik olarak analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan da yararlanılabilir. Kortikosteroidler nörobruselloz vakalarında, antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek, yapışıklıkları önlemek amacıyla önerilebilir.

KORUNMA

İnsanlarda brusellozun önlenmesi, evcil hayvanlarda brusellozun kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır. Bu açıdan veteriner hekimlerin doktorlarla işbirliği halinde çalışması önem taşır. Brusella bakterisi ile enfekte olmamış süt danaları *B. abortus* 19 suşu, süt kuzuları *B. melitensis* Rev 1 suşu aşısı ile aşılanır. Özellikle kırsal kesimde yaşayan halk bilinçlendirilmeli, çiğ sütte peynir ve yağ yapımı önlenmelidir. Sütün pastörize edilerek tüketilmesi, peynirlerin salamura yapılıp teneke üzerinde ve satış yerlerinde yapılış tarihlerinin belirtilmesi, enfeksiyonun epidemik olduğu yörelerde kaşar ve tulum peynirinin tüketilmesi önerilir. Hastalığın temas yoluyla bulaşını önlemek için; mezbaha işçileri, veterinerler, hayvan sağlık memurları, hayvan ba-

cıcuları, et paketleyicilerinin, hayvanların atıkları ile temas etmemeleri ve eldiven giymeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Black FT. Brucellosis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious diseases, vol. 6. London: Mosby, 1999:15-9.
2. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. Scand J Infect Dis 2003;35: 94-7
3. Cetin ET, Coral B, Bilgic A, Bilgehan E, Sipahioğlu U, Gurel M, et al. Türkiye'de insanda bruselloz insidansinin saptanması. Doga- Tr J Med Sci 1990; 14: 324-34.
4. Colmenero J de D, Valdivielso P, Camps MT, Porras JJ, Trujillo J, Juarez C. Brucellosis: estudio clinico-epidemiologico de 139 casos. Med Clin (Barc) 1983;80:748-51
5. Günay O. Brusellozun epidemiyolojisi ve korunma yolları. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kayseri 26-28 Haziran 1990.
6. Kasab S, Fagih MR, Yousef S, Khan MA, Ribeiro PA, Nazzal S, Zaibag M. Brucella infective endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:862.
7. Ozturk R, Mert A, Kocak F, Ozaras R, Koksall F, Tabak F, Bilir M, Aktuglu Y. The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002 ;44 :133-5.
8. Perez MAH, Rodriguez BA, Garcia AF, Tecedor ED, Telia PB. Treatment of nervous system brucellosis with rifampin and doxycycline. Neurology. 1986; 36:1408.
9. Purwar S, Metgud SC, Darshan A, Mutnal MB, Nagmoti MB. Infective endocarditis due to brucella. Indian J Med Microbiol. 2006 ;24 :286-8.
10. Sözen TH. Bruselloz. İnfeksiyon Hastalıkları. In Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) İnfeksiyon Hastalıkları İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,1996: 486-91
11. Sözen TH. Brusellozis tanı ve tedavi prensipleri. Türkiye Klinikleri. 1984; 1:3.
12. Trujillo IZ, Zavala AN, Caceres JG, Miranda CQ. Brucellosis. Infect Dis Clin North Am 1994; 8: 225-41.
13. Yılmaz M, Ozaras R, Mert A, Ozturk R, Tabak F. Abducent nerve palsy during treatment of brucellosis. Clin Neurol Neurosurg. 2003;105(3):218-20.
14. Yılmaz M, Ozaras R, Ozturk R, Mert A, Tabak F, Aktuglu Y. Epileptic seizure: an atypical presentation in an adolescent boy with neurobrucellosis. Scand J Infect Dis. 2002;34(8):623-5.
15. Young EJ. An overview of Human Brucellosis. Clinical Infectious Diseases 1995;21:283-90
16. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000: 2386-93.
17. Young EJ. Utility of the enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosing neurobrucellosis. Clin Infect Dis 1998; 26:1481.