

Çocukluk Çağında Brusellozis: 43 Vaka Çalışması

CHILDHOOD BRUCELLOSIS: A STUDY OF 43 CASES

Yard.Doç.Dr.Haydar Ali TAŞDEMİR, Uz.Dr.Rahmi ÖRS, Yard.Doç.Dr.Handan ALP,
Yard.Doç.Dr.Cahit KARAKELLEOĞLU, Dr.Ayhan Gazi KALAYCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ERZURUM

ÖZET

Brusellozisli 43 çocuk (1-13 yaş arasında) prospektif olarak klinik, laboratuvar bulgular ve antimikrobiyal tedavinin sonuçları açısından incelendi. Hastaların tamamında enfeksiyon kaynağı çiğ süt veya çiğ süttten yapılan ürünlerdi. Hastalarda en sık rastlanan bulgu ateşti. Çalışmamızda başlangıçtaki aneminin derecesi, eritrosit sedimentasyon hızı, ALT yüksekliği klinik şiddetle paralellik gösterdi. Hastalara 3-6 hafta süre ile Rifampisin- Trimetoprim Sülfametaksazol (TMP/SMX) (23 hasta) veya Streptomisin Tetrasiklin (19 hasta) tedavisi uygulandı. Relaps görülen hastalar başlangıçtakinden farklı antibiyotikle başarıyla tedavi edildi.

Seçilen antibiyotik kombinasyonu ile relaps görülme sıklığı arasında ilişki bulunamadı. Tedavi süresinin uzatılması ile şifa oranında farklılık görülmedi. Relaps görülen hastalarda, hepatomegali, artrit varlığı ve ALT yüksekliği dikkati çekti.

Anahtar Kelimeler: Brusellosis, Tedavi, Relaps

TKlin Pediatri 1992, 1:110-113

Brusellozis bütün dünyada görülen önemli bir halk sağlığı problemidir. Sadece insan sağlığını tehlikeye atmakla kalmayıp, süt endüstrisi ve hayvan yetiştiriciliği üzerine olumsuz etkileri ile büyük ekonomik kayıplara yolaçan bir zoonozdur. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre, yılda yaklaşık 500.000 kişiyi etkilemektedir (1).

Brucella'nın insanlara patojen olan dört ana türü vardır: Brucella melitensis (keçi ve koyunlarda), Brucel-

Geliş Tarihi: 29.6.1992

Kabul Tarihi: 8.10.1992

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Rahmi ÖRS

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ERZURUM

SUMMARY

43 children, aged between 1 and 14 years, with brucellosis were studied prospectively to illustrate clinical and laboratory findings and outcome of antimicrobial therapy. Consumption of raw milk or dairy products made from raw milk were the main sources of infection in all the patients. The most common presenting symptom was fever in the patients. In the present study, the degree of anemia, erythrocyte sedimentation rate, elevated ALT appeared to correlate with the severity of illness before diagnosis. Different durations (between 3-6 week) of rifampin plus trimethoprim sulfamethoxazole (23 patients) or streptomycin plus tetracycline (19 patients) were used for therapy. Relapsed patients were treated successfully with antibiotics different from the initially used. There was no correlation neither between the antibiotic combination and the relapse rate nor between the duration of therapy oral the cure rate. The presence of hepatomegaly and arthritis and elevated ALT were noted in patients with relapse.

Key Words: Brucellosis, Treatment, Relapse

Anatolian J Pediatr 1992. 1:110-113

la abortus (sığırlarda), Brucella suis (domuzlarda), Brucella canis (köpeklerde) (2). Brusellozis insanlara üç yolla bulaşır: Konjunktiva veya hasarlanmış deri ile infekte dokular, kan ve lenfin direkt teması; kontamine et, süt veya süt ürünlerinin yenilmesi; infekte damlacıkların solunması (1). İnsan brusellozisi geniş bir klinik spektrumla gözükür ve tanısı kolaylıkla atlanabilen bir multisistem hastalığıdır.

Brusellozisin tedavisi için çeşitli antibiyotikler tavsiye edilmiştir. Fakat hangi tedavi programının daha üstün olduğu konusu hala tartışmalıdır. Bu çalışmamızda, brusellozis tanısı ile tedavi gören 43 hastada Rifampisin-Kotrimaksazole ile Streptomisin-Tetrasiklin kombinasyonlarının sonuçları karşılaştırılmıştır. Yine ay-

ni hasta grubunda klinik ve laboratuvar bulgular ile relaps ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya Ekim 1984 ve Ekim 1991 tarihleri arasında Erzincan Devlet Hastanesine müracaatla değerlendirilen, 14 yaşın altındaki 43 çocuk alındı. Bütün vakalar çalışmaya brusellozisle uyumlu anamnez ve klinik tablo ve standart tüp aglütinasyonu pozitif olma koşulu ile dahil edildi. 1/160 ve üzeri «reler brusella enfeksiyonu açısından pozitif kabul edildi.

Tedavinin başlangıcında hemoglobin tayini, iökosit sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, AST, ALT, Brucella aglütinasyon testi yapıldı. 23 vakaya Rifampisin+Kotrimaksazol; 19'unda Streptomisin+Tetrasiklin; 2'sine sadece Streptomisin uygulandı.

Trimetoprim-Sülfometaksazol (TMP/SMX) 10/50 mg/kg/gün ve Rifampisin 20 mg/kg/gün oral iki dozda; streptomisin 20 mg/kg/gün intramüsküler tek dozda ve tetrasiklin 40 mg/kg/gün oral dört dozda verildi. Bütün hastalar başlangıçta yaşı da dikkate alınarak, randomize şekilde tedavi gruplarına ayrıldı. Tedavi süresi hastanın klinik durumuna göre 3 ilâ 6 hafta arasında değişti.

Hastalar tedavi boyunca klinik olarak değerlendirildi. Kontroller esnasında 3.-5. haftalarda Wright aglütinasyon testi tekrarlandı. Semptomların yeniden nüksetmesi, hastalıkla uyumlu bulgular ve brucella aglütinasyonunda artış relaps olarak değerlendirildi. Klinik ve serolojik olarak relaps düşünüldüğünde kombinasyon değiştirildi. Bölgenin sosyo-ekonomik özelliği dolayısıyla, hastalar tam şifa olarak değerlendirildikten sonra, herhangi bir şikayetin çıkması halinde müracaatı önerildi. Relaps görülen hastalarda başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmada karşılaştırmalar ki kare testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ önemli olarak kabul edildi. Sonuçların istatistiksel analizi Atatürk Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi'nde MINITAB paket program kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

43 hastanın 24'ü erkek (%55.8); 19'u kız (%44.2) olup, ortalama yaş 9.9 ± 2.6 yıl (dağılımı 1-13 yıl) idi. Erzincan ve çevresinden başvuran hastaların hepsinde çiğ süt ve çiğ süttten yapılmış peynir tüketimi anamnezi mevcuttu.

Hastaların başvuru anındaki klinik belirtileri Tablo 1'de gösterildi.

Hastalarda başlangıçta en sık olan bulgu ateş (%86.0) idi. Fizik muayenede ise splenomegali en fazla tesbit edilen bulgu idi. Artrit görülen 3 vakada da tek eklem tutulumu mevcut idi (2'si diz. 1'i kalça).

Hastaların başvurularındaki laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Brusella enfeksiyonlu 43 çocukta klinik belirtilerin dağılımı

Semptom veya bulgu	Hasta	
	Sayı	%
Ateş	37	86.0
iştahsızlık	19	44.2
Halsizlik	16	37.2
Artralji	13	30.2
«rterne	9	20.9
Kilo Kaybı	8	18.6
Baş ağrısı	6	13.9
Hepatomegali	16	37.2
Splenomegali	29	67.4
Hepatosplenomegali	14	32.5
Lentadenopati	9	20.9
Artrit	3	6.9

Tablo 2. Brusellozis'li 43 çocukta başlangıç laboratuvar bulguları

Laboratuvar testleri	Ortalama» SD	Dağılım
		Max-Min
Hemoglobin (gr/dl)	11.2+0.95	12.20-8.50
Lökosit(mm ³)	7102.33+2911.83	14400-3200
Sedimentasyon(mm/1 sa)	20.69+10.14	46-8
AST (IU/ml)	37.31+25.60	115-12
ALT (IU/ml)	42.80*25.06	100-16

Başlangıçta 5 hastada hemoglobin değeri 10 gr/dl'nin altında (%11.83); lökosit sayısı 6 hastada mm³ de 4000'in altında (%13.95) idi. Sedimentasyon 3 hastada 1 .saatte 40 mm ve üzerinde idi (%6.90). Karaciğer fonksiyon testleri 15 hastada yüksek olarak bulundu (%34.90).

Hastaların başlangıçtaki brucella aglütinasyon titreleri Tablo 3'de gösterildi.

Hastalar iki tedavi grubuna ayrıldı (23'ü Rifampisin+Kotrimaksazol; 21'i Streptomisin+Tetrasiklin). Ancak iki hasta tetrasiklini düzenli ve devamlı kullanmadığı için ayrı olarak değerlendirildi.

Tablo 4'de tedavi grupları, tedavi süresi ve relaps görülen hasta sayıları gösterildi.

Rifampisin-TMP/SMX ve Streptomisin-Tetrasiklin ile tedavi süresi 3-6 hafta arasında değişti. Başlangıçtaki hepatomegali mevcudiyeti ile ALT arasında çok önemli ($p < 0.001$); lökosit sayısı ile Wright aglütinasyon arasında az önemli ($p < 0.05$); 1.saatteki sedimentasyon değeri ile Wright aglütinasyon titresi arasında çok önemli ($p < 0.001$); ALT ile sedimentasyon arasında az önemli ($p < 0.05$) ilişki bulundu. Yine başlangıçtaki hemoglobin tayini ile Wright aglütinasyon titresi arasında çok önemli ($p < 0.001$) ilişki vardı.

Seçilen antibiyotik kombinasyonu ile şifa sağlanan süre ve relaps arasında ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Tablo 3. Brucella aglütinasyon litreleri

Titrasyon	Hasta	
	Sayı	%
1/160	4	9.30
1/320	19	44.18
1/640	7	16.28
1/1280	13	30.83

Tablo 4. Hastalarda uygulanan tedavi sonuçları

ilaç	Hasta sayısı	Tedavi süresi	
		Ort±SD(ht)	Relaps
Rifampisin*	23	4+1.2	5
TMP/SMX			
Streptomisin+	19	3.3:0.5	*
Tetrasiklin			
Streptomisin	2	3	0

Sayı itibarıyla RifampisinTMP/SMX kombinasyonunda relaps fazla görülmekle beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Relaps-hepatomegali arasında az önemli ($p<0.05$); relaps-artrit arasında önemli ($p<0.01$), sedimantasyon relaps arasında az önemli ($p<0.05$); ALT-relaps arasında çok önemli ($p<0.001$); hepatomegali-ALT relaps arasında çok önemli ($p<0.001$) ilişki görüldü.

Tedavinin seyri esnasında rifampisin+kotrimaksazol kullanan bir hastada hepatit nedeniyle tedaviye son verildi. Vakalarımızda ölüm olayı görülmedi.

FAR FIŞMA

Brusellozis bütün dünyada yaygın olan bir hastalıktır. Hasta hayvanların eradikasyonu ve pastörize sütün kullanımının yaygınlaşması ile sıklığı gittikçe azalmaktadır. Ancak VVHO raporlarına göre yılda yaklaşık 500,000 kişiyi etkilemektedir ve zoonozlar içinde ilk sırada yer almaktadır (1,2).

Vakalarımızda kaynak süt ve süt ürünleridir. Çalışmamızın yapıldığı Erzincan ve çevresinde brusellozisin görülmesi aslında şaşırtıcı bir olay değildir. Çünkü bölgede halen yaygın bir şekilde çiğ süttten yapılmış peynir "Erzincan peyniri" tüketimi alışkanlığı vardır. Gerçekten vakaların hepsinde bu anamnez alınmıştır. Çalışma şartları nedeni ile kan ve kemik iliği kültürü yapılamamıştır. Ancak kaynak düşünüldüğünde muhtemelen Brucella melitensis enfeksiyon sebebidir.

Vakalarımızda çoğunluğu erkekler (%55.8) ve okul çağındaki çocukların ortalama 6,9 yaş) oluşturması dikkati çekmektedir. Bazı serilerde erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmekle beraber, aslında bruselloziste cinsiyet farklılığı yoktur (3-6). Brusellozis açısından riskli meslek gruplarında erkeklerin çalışması dolayısıyla ortaya çıkabilecek farklılık çocukluk çağı için geçerli değil-

dir. Okul çağında daha sık görülmesi vakalarımızda olan buiaşma şekli nedeniyledir.

Brusellozisin semptomları ve bulguları değişken olup patognomonik değildir. Bizim çalışmamızda, en dikkat çekici bulgu ateşti. Gerçekten brusellozis açıklanamayan uzamış ateş etyolojisinde düşünülmesi gereken nedenler arasındadır (7). Diğer şikayetlerin görülme sıklığı literatüre göre daha az sıklıkta idi. Vakalarımızda en sık rastlanan fizik muayene bulgusu hepatosplenomegali literatürle karşılaştırıldığında, oldukça sık bulundu (3-5,7). Yine başlıca kalça veya dizi içine alan monoartiküler tutulumlu artrit literatürle uyumlu idi, ancak daha az sıklıkla rastlandı (8,9). Küçük eklem ve axial iskelet tutulumu görülmedi. Klinik özellikler başlıca brucella türlerine bağlıdır; B. melitensis ile daha fazla ve şiddetli belirtiler olabileceği bildirilmektedir (4).

Laboratuarda lökopeninin tanı açısından herhangi bir önemi yoktur. Hastalarımızda %13.95 oranında görülen lökopeni erişkin ve çocuklardaki diğer serilerden daha az oranda idi (11). Anemi B. melitensis enfeksiyonu ile daha sıklıkla dikkati çekmektedir (4,11). Aneminin derecesi ile hastalığın tanı öncesi süresi ve şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir. Bizim hastalarımızda da, hemoglobinin değeri ile hastalığın şiddeti çok önemli derecede paralellik gösterdi ($p<0.001$). Ancak lökosit sayısı ile ilişki az önemli idi.

Hastalarda kontrollerde tekrarlanmamakla beraber, başlangıçtaki sedimantasyon hızı klinik şiddet ile çok önemli derecede ($p<0.001$) paralellik gösterdi. Hepatomegali ile ALT yüksekliği arasındaki bu çok önemli ilişki, hepatic tutulumu yansıtmaktadır. Bu özelliklere literatürde dikkat çekilmiştir (4).

Brusellozisin kesin tanısı olan kan, sıvı ve doku örneklerinden kültürle organizmanın elde edilmesi, çalışma şartlarımız dolayısıyla yapılamadı. Kan ve kemik iliği kültürlerinin en azından 6 hafta inkübe edilmesi gereği de, pratik açıdan ayrı bir güçtür (1). Tanıda en çok kullanılan ve en faydalı test olan standart tüp aglütinasyon metodudur (2). Hastaların %90.7'sinde titrasyon 1/320 ve üzerindedir.

Brusellozisli hastaların tedavisinde birçok tedavi programı uygulanmıştır. Tetrasiklin, Streptomisin, Rifampisin veya TMP/SMX gibi tek bir ajanla tedavide %10-40 relaps oranı vardır (1). Bu nedenle çoğu merkez kombinasyon tedavisini tercih eder. VVHO'ya göre 6 hafta için Tetrasiklin 2 gr/gün ve 3 hafta için Streptomisin 1 gr/gün'lük kombinasyon düşük relaps oranına sahiptir (12). Ancak Streptomisin Intramüsküler uygulanması ve tetrasiklin çocuklarda kullanılmaması bazı şartlarda bu tedaviyi uygulamayı güçleştirir. Bugün Doksisiklin 200 mg/gün ve Rifampisin 600-900 mg/gün (6 hafta) tavsiye edilen kombinasyondur (13). Bununla birlikte farklı kombinasyonlar da uygulanmaktadır. Hangisinin en etkili olduğu ve optimal süresi konusunda uzlaşma yoktur.

Bizim kullandığımız kombinasyonlar içinde farklı sonuçlar mevcuttur, L Lorens-Terol ve Busquet tek başına %85'lik tedavi oranına rağmen rifampisin'in TMP/SMX*la verilmesini tavsiye etmektedir (5), Shehabi ve arkadaşları ise rifampisin'in tek başına venlmeside relapsın fazla olduğunu TMP/SMX ve tetrasiklin ile daha iyi sonuç **verdiğini** bildirmektedir (14). **Rifampisin'in tek başına kullanılması hızla direnç gelişmesine neden olur.** Çok merkezli bir çalışmada tek başına TMP/SMX ile %30'luk bir relaps görülmüştür. Aynı çalışmada, aminoglikozidlerin (gentamisin veya streptomisin) rifampisin veya **TMP/SMX** veya **tetrasiklin**'le **kombinasyonu** ile relaps oluşmadığı bildirilmiştir (3). Çalışma grubumuz küçük olmakla beraber, rifampisin-TMP/SMX kombinasyonu ile sayısal olarak relaps fazla görülse de bu **istatistiki** olarak önemsizdi ($p>0,05$). TMP/SMX-rifampisin ile tetrasiklin-streptomisin arasında fark yoktu. Bu **özellikle** intramüsküler tedaviye uyum **zorluğu ve** yaş sözkonusu olduğunda TMP/SMK ile rifampisin kombinasyonunun tercih edilebileceğini göstermektedir.

Luboni ve arkadaşları çok merkezli **bir çalışmada tedavi süresi ile** relaps oranlarında önemli **fark** bulmuşlardır (3). **Daha** sonra Al-Eissa ve arkadaşları ise tedavi en **azından 8 haftaya çıktığında** relaps'da önemli **derecede** azalma olduğunu **bilmiştir** (8). **Çalışma grubumuzdaki hasta** sayısı az olmakla beraber, **antibiyotik tedavisinin süresini uzatmanın tedavi sonucuna etkisi olmayacağı kanaatindeyiz.**

Relaps **görülen** hastalar değerlendirildiğinde; artrit önemli, hepatomegali ile az **önemli**, hepatomegali ve ALT **yükseklği** arasında **çok** önemli olarak **bulunan** ilişki pratik **açılardan anlamlı** olabilir. **Literatürde bu tür** bir bilgiye **rastlanmadık.** Ancak bu ilişki artrit ve hepatomegali ve başlangıçta ALT yüksekliği olan hastaların relaps **açısından dikkatle takibi ve relapsın daha fazla** olacağı **düşüncesiyle mutlaka kombine tedavi uygulanması açısından faydalı olabilir.**

Sonuç olarak, özellikle açıklanamayan uzamış ateş etyolojisi araştırılırken brusellozis'de ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Başlangıçtaki aneminin derecesi, eritrosit sedimentasyon hızı ve ALT seviyesi, klinik şiddetle paralellik gösterir. Bu çalışmadaki bulguların ışığında, başlangıç muayenesinde hepatomegali ve artrit ile ALT yüksekliği olan hastalarda relaps yönünden dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz. Yaş grubuna göre rifampisin-TMP/SMX ile streptomisintetrasiklin kombi-

nasyonlarının 3 hafta süre ile kullanılması yeterli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mikolich DJ, Boyce JM. Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE, eds. Basic Principles in the Diagnosis and Management of Infectious Diseases, New York: Churchill Livingstone, 1990:1735-42.
2. Fuing RD, Groshek MA. Brucellosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 14th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:741-2.
3. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:75-8.
4. Sharda DC, Lubani M. A study of brucellosis in childhood. *Clin Pediatr* 1986; 25:492-5.
5. Llorens-Terol J, Busquets RM. Brucellosis treated with rifampicin. *Arch Dis Child* 1980; 55:486-8.
6. Kambai AM, Mahgoub ES, Joom GA, Chowdhury MNH. Brucellosis in Riyadh, Saudi Arabia. A microbiological and clinical study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77(6):870-4.
7. Mouaket AE, el-Ghanim NM, Abd el-ALYK, al-Quod N. Prolonged unexplained pyrexia: a review of 221 pediatric cases from Kuwait. *Infection* 1990; 18(4):226-9.
8. Al-Eissa YA, Kambai AM, Al-Nasser MN, et al. Childhood brucellosis: a study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9:747-9.
9. Alvarez de Buergo M, Gomez Reino FJ, Gomez Reino JJ. A long term study of 22 children with brucellar arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8(6):609-12.
10. Al-Eissa YA, Kambai AM, Alrabeeah AA, et al. Osteoarticular brucellosis in children. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(11):896-900.
11. Crosby E, Llosa L, Quesada MM, et al. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150:419-24.
12. Elberg SS. A guide to the diagnosis, treatment and prevention of human brucellosis, WHC document VP/II/81 31. Geneva: World Health Organization 1981.
13. Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis. Geneva: World Health Organization 1986.
14. Shehabi A, Shakir K, el-Khateeb M. Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis. *J Infect* 1990; 20(1):5-10.