

infeksiyon hastalıklar

Brusellosis: Tanı ve Tedavi Prensipleri

*Tuncay Hasip SÖZEN **

Bruseilosis, Brucella grubu bakterilerle oluşan, koyun keçi, sığır, manda ve domuz gibi evcil hayvanların daha ziyade süt, süt mamulleri ve etleri ile insanlara bulaşan; titreme ile yükselen ateş, terleme, kas ve eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur. İnfeksiyon Malta humması, Akdeniz humması: Ondulant fever ve Orta Anadolu'da Mal hastalığı isimleri ile de tanınır. Etken olan mikroorganizma 0.5-2 mikron büyüklüğünde gram negatif kokobasillerdir. Klasik tanımlamada Brusella abortus (sığırlarda), Brusella melitensis (koyun ve keçilerde), Brusella suis (domuzlarda) olmak üzere üç tipi vardır. Son senelerde ayrıca Brusella rengiferi (rengeliklerinde), Brusella canis (köpeklerde), Brusella neotoma (çölgülerinde), Brusella ovis (koçlardan) izole edilen biotipler tesbit edilmiştir. Brusella abortus %10 CO₂ li ortamda daha iyi ürer. Bu nedenle etken izolasyonunda çift kültür yapıp kültürlerden birinin %10 CO₂ li ortama konması üretme şansını artırır (6,8,9,10).

Hastalık hayvanlar arasında süt, idrar, dışkı, enfekte materyelle ve kenelerle bulaşır. İnsanlarda ise daha çok hastalıklı hayvanların ifraz ve ifrağ maddeleriyle geçer. İnfekte sütlerden kafi derecede ısıya maruz kalmadan yapılan peynir ve kremler infeksiyonun insanlara geçmesinde önemli rol oynarlar. İnfeksiyon etkeni taşıyan süttten yapılmış salamura beyaz peynirlerde %7 oranında tuz ihtiva ettiklerinde 46 gün %17 oranında tuz ihtiva ettiklerinden 30 gün canlı kaldığı tesbit edilmiştir (7). Yoğurtla infeksiyonun bulaşması yok denecek kadar azdır. Yoğurdun yapılmasında süttün kafi miktarda ısıtılması, aynı zamanda yoğurt da bulunan Lactobacillus buigariusün meydana getirdiği lactic asit bakterileri öldürür. İnfeksiyonun etlerle bulaşması ancak; enfekte hayvanın kesiminde veya hazırlanmasında ciltteki açık kapılardan, veya etin çiğ veya pişmeden yenmesi durumunda doğrudan mukozalardan oluşabilir. Düşük yapan sığıra yardım eden hayvan bakıcısı, laboratuarda enfekte materyelle çalışan laborant, ciltteki herhangi bir sıyrıktan, konjunktiva veya mukozalardan infeksiyonu alabilir. Çok nadirde olsa insandan insana cinsi temas yoluyla da bulaştığı saptanmıştır (10,11).

Yurdumuzda son senelerde infeksiyonun Ankara, Konya, Eskişehir, Balıkesir, Bursa, Muğla, İskenderun, Elazığ çevrelerinde hayvanlar arasında yaygın olduğu müşahade edilmektedir. Muhtelif müesseseler tarafından yapılan 19 senelik araştırmada 130,735 manda ve sığır serumunda %8, 141.865 koyun ve keçi serumunda %3.2 oranında reaktör tesbit edilmiş, aynı zamanlarda hayvanların süt numunelerinde Ring testi ile yapılan araştırmada %12.5, güğüm tarzı sütlerde %42.2 pozitiflik bulunmuştu. Buna paralel olarak insanlarda yapılan çeşitli araştırmalarda 11.621 kişiyi kapsayan normal insan serumunda %2-9 oranında pozitiflik saptanmıştır. Ülkemizde insan ve hayvanlar arasında yüksek bir insidans tahmin edilen bu infeksiyon bir yandan tanı güçlükleri, klinik belirtilerin polimorf oluşu ve pekçok hastalıkla karışabilmesi laboratuvar yöntemlerinin belli düzeylerde yapılabilmesi, ihbar müesseselerinin iyi çalışır durumda olmayışı nedeni ile kesin tanı alan olgu sayısı oldukça düşük kalmaktadır. 1930-1962 yılları arasında toplam 671, 1961-1971 yılları arasında 796 (4 ölüm), 1979-1983 yılları arasında ise 2777 vaka tesbit edilmiş olup bunlardan 7 si ölümlerle sonuçlanmıştır. Bu istatistiksel veriler ışığında infeksiyonun toplum içinde reel dağılımının bilhassa son senelerde daha fazla olması muhtemeldir (2,5,11,13).

Temelde Retikulo endotelial sistemin (RES) infeksiyonu olan bruseilosis in patojenezinde geçerli mekanizma şöyledir. Etken giriş kapısında mevcut lenf kanalları ve rejyoner lenf düğümleri aracılığı ile Ductus torasikus'a buradan genel dolaşıma geçerek karaciğer, dalak, kemikiliği gibi parankimasi bol organlarda yerleşip üremekte, bununla paralel hastalık tablosu oluşmaktadır. Bu patolojinin oluşabilmesi için 6-20 günlük bir inkubasyon döneminden sonra hastalık nadiren akut olarak başlarsada, genellikle subkronik bir infeksiyon olarak seyeder. Böylece infeksiyon a) septisemi şeklinde akut belirtilerle b) subakut şekilde seyrederek lokal odaklar oluşturarak c) lenfagranulamatozis tipinde uzun süren kronik olgular şeklinde seyreden formları vardır. Genellikle akşama

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

doğru Urperme, veya titreme ile 38° - 39° C. dereceye kadar yükselen ateş, gece yansına doğru bol terleme ile kısmen düşer. Ateş 15-20 gün yavaş yavaş yükselip bilahare yine yavaş yavaş düşer. 5-10 günlük ateşsiz periottan sonra ateş tekrar yükselmeye başlar. Böylece hastalık ateşli ateşsiz dönemlerin yumuşak ondulasyonlarla birbirini izlediği periotlarda oluşur. Hastalarda ateşle beraber kas ve oynak ağrılarının da beraber bulunması enfeksiyonun önemli belirtilerindedir. Bazı olgularda baş ağrıları ile beraber menenji irritasyon belirtileride ortaya çıkar (3). Hastalığın seyri esnasında bazı şahıslarda orşit, ovarit, nefrit ve hepatit oluşabilir. Birçok bruselloz vakasında bakterilerin karaciğer parankimasında yerleşerek iltihabi infiltrasyonlara, parankim striktüründe az veya çok bozukluğa, bazan tuberkuloma benziyen granülomlar yaptığı, kronik hepatitler teşekkül ettiği müşahade edilmektedir (1,10,16). Brusellosiste hareket sistemindeki beürtiler çok yönlüdür. Hastalığın başlangıç döneminde ateş ve terleme yanında eklem ve kas ağrıları varken ileri dönemlerde ateşin yüksekliğine bağlı olmadan artrit, spondilit, spondilartrit ve osteomyelit belirtileri ortaya çıkabilir. Ağrılar kaslardaki fibrozitler, tendovajinitler veya sinir kökleri ile çevresel sinirlerin irritasyonu ile yorumlanır. Özellikle gençlerde sakroiliak eklemlerin tek veya çift taraflı tutulduğu hallerde ankiroz spondilit ile karışabilir. Tipik klinik belirtiler: geceleri, ayakta durmakla ve özellikle hastanın bacağının hareketi ile ortaya çıkar. Ağrılar eklem çevresindeki sinirlerin uyarılması sonucu gluteal alandan aynı yandan bacağa doğru da yayılır. Radyolojik olarak eklem aralığında genişleme veya düzensiz bir strüktür görülür (Şekil 1-2). Kalça eklemi tutması halinde belirtiler tüberküloz artiritine benzediğinden "Yalancı Akdeniz Koksalsjisi" adıda verilir. Bazan ileri dönemde eklem aralığında ankiroza kadar gidebilen ilerleyici daralma gözlenir. Brusella spondilitleri için spesifik gibi kabul edilen görüntüler radyolojik olarak da tesbit edilebilir. Lezyona uğrayan diskin hemen altındaki vertebranın ön üst köşesinde güve yeniği manzarası şeklinde "Pedro-Pons Arazi" olarak tanımlanan osteoporoz müşahade edilebilir (4,12,16).

Hastalığın kesin tanısı laboratuarcıların elindedir. Rutin laboratuvar tetkiklerinden, hastalığın başlangıcında hafif bir lökositoz: bilahare kısmi lenfositozla beraber lökopeni bulunuşu dikkat çekicidir. Kronik olgularda hipokrom anemi oluşabilir. Sedimantasyon orta derecede süratlidir. Yüksek ateşli dönemde görülebilen febril albuminuri ileri dönemlerde eğer böbrek lokalizasyonu da teşekkül etmiş ise idrarında bariz albuminuri, slendiruri ve eryrosituri oluşabilir. Hastalığın kesin tanısı hastalığın bilhassa başlangıcında, yüksek ateşle seyreden bakteriemi döneminde yapılacak kan kültürü ile olur. Eğer menenjit belirtileri oluşmuşsa liqorden, osteomyelit teşekkül etmiş ise sekestirden, böbrek lezyonu yapmış ise idrardan kültür yapılır. Yapılacak kültürler çift yapılmalı, biri %10 luk



Şekil- 1-2: Klinik ve laboratuvar tetkikleri ile brusellosis tanısı alınmış bir hastada pelvisin 2 yönlü grafisi: Her iki tarafta acetahuluni tavanları minimal düzensizlikler göstermektedir. Sağda eklem kapsülünün lateral tarafı çok iyi seçilememektedir. Halen iki Sakro-üiak ekleimde bariz düzensizlikler bulunmaktadır. Eklem yüzleri ve kenarları belirginliklerini kaybetmiş görünümündedir.

CO2 li ortama konmalıdır. Bu amaçla besi yeri içinde mum veya alkollü pamuk yakılarak kapalı bir fanusa konulması yeterlidir. Laboratuvar imkanları yerinde kliniklerde bile kan kültürü ile pozitiflik brusellosis vakalarında ancak %40 civarındadır (14).

Genellikle teşhise indirek yöntemlerle gidilir. Bunlardan en kolay ve her yerde yapılabilen Brusella aglutinasyon testidir. Hastalarda antikor ancak 3. haftadan sonra yükselmeye başlar. Bu nedenle reaksiyonun ilk haftalarda negatif olması değer ifade etmez. Pozitif aglutinyon değeri 12 ay yüksek seviyede kalır. Tedavi görmüş vakalarda 3. ve 4. ayda tekrar düşmeye başlar. 3. ve 4. ayda halen yüksek düzeyde devamı tedavinin yeterince yapılmadığı kanısına varılır. Bu va-

kalarda nüks ve reenfeksiyon oluşabilir. Aglutinasyonda kullanılan antijen standart olup (B.abortus S 99 suşu) ülkemizde Pendik Veteriner Bakterioloji ve Seroloji Enstitüsünde hazırlanmaktadır. 1/40 ++ reaksiyon veren serumun 1 ml sinde 100 internasyonal Ünite antikor olduğunu gösterir. Dünya Sağlık Teşkilatı (W H O) Brussella Eksperler Komitesi 1/100 titrasyonun üzerini pozitif kabul eder. 1/50-1/100 arası şüphelidir (14-15). Bazı serumlar düşük fitrelerde olumsuz, yüksek fitrelerde olumlu sonuç verebilir (Zon hadisesi). Aynı zamanda serum dilüsyonlan %5 lik tuzlu su ile yapılırsa, hasta serumu 56° C de 30 dakika veya 65° C de 15 dakika inaktive edilirse prozon olayının teşekkülü önlenir. Pastörelle, Vibrio ve spesifik kapsuler polisakarit ihtiva eden bazı bakterilerle infekte hastaların serumlarında düşük titrelerde brusella aglutinasyonu pozitif olabilir. Hemolizli serumla yapılan aglutinasyonda antijende bulunan fenolün serbest hemoglobin ile birleşip presipitasyon oluşmasına neden olur. Bu şekilde yanlış netice verilmesine sebep olunabilir.

Brusella aglutinasyon testinin çeşitli modifikasyonları da yapılabilir. Bunlar: Bloking test, Surface Fiksasyon testi (Castenade test), spot test, Brusella Coombs testi (Antiglobulin test), Merkaptotanol ve Rivanol test, Ring-Seririn testidir (6,8,14). Brusella Plate Testi ise en ufak sağlık merkezinde bile ve en kolay yapılabilen bir test olup % 12 lik tuzlu su ile hazırlanmış boyalı bakteri süspansiyonu ile hasta serumunun lamda muayyen oranda karşılaştırılması esasına dayanır. Birkaç dakikada netice alınabilir. Brusellosis te Komplemen Birleşme reaksiyonu birçok ülkede resmi test olarak kabul edilmektedir. Kronik ve aglutinasyon reaksiyonu şüpheli vakalarda bu teste müraaat edilmelidir. 1/5 ++ dilisyonda şüpheli, 1/10 dilisyonunun üstü müsbet kabul edilir. Aynı şekilde prespitin veya jel difüzyon testi, floresans antikor testi teşhiste yüksek derecede spesifik olup kronik olgularda iyi sonuç vermektedir. Epidemiyolojik taramalarda deri testlerinden de istifade edilebilir. Hastalığın 2. haftasından itibaren pozitif olur.

İnfeksiyonun tedavisinde, kombine tedavi tercih edilir. Bu amaçla kombinasyona sokulan antimikrobik kemoterapotikler temelde Tetrasiklin, Streptomisin ve sulfonamidlerden oluşur. Tetrasiklin derivelereinden tetrasiklin, oksitetrasiklin veya kloratetrasiklin veyahutta doksasiklin'den biri verilmelidir. Tetrasiklinler doksasiklin hariç diyerleri günde kg başına 30-50 mg. olarak ve 4 eşit doza bölünerek oral veya pa-

renteral verilir. Doksasiklin verilecek ise başlangıçta 100 mg lik kapsüllerden 12 saat aralıklarla günde iki defa bilahare ileri günlerde 100 mg lik tek doz kapsül yeterlidir. Streptomysin çocuklarda kg başına günde 15 mg., erişkinde 1 g verilmelidir. Gerekirse günlük tedavi dozu ikiye bölünüp tatbik edilebilir. Bazı olgularda 3. ilaç olarak Trimetopnm sulfamethoxazole verilebilir. Antibiyotik tedavisine en az 3 hafta devam edilmelidir. Bazı olgularda daha uzun süreli uygulamalar gerekir. Tedavi süresi vakaya göre değişmelidir.

Kronik ve tedaviye güç cevap veren olgularda hastalarda izole edilmiş suşla hazırlanmış aşı tatbikatı da yapılabilir. 0.25 ml den başlanıp her 3 günde bir 0.25 ml artırılarak 1 ml ye çıkılır, bu doz 5-8 defa tekrarlanır. Semptomatik etkili analjezik ve antipiretik ilaçlar hastaları rahatlatmak için verilebilir. Hareket sistemi bulguları ağır olan olgularda, spesifik tedavi ile beraber steroidler kullanılabilir. Başlangıçta 20-30 mg prednizolon veya eşdeğer diğer bir kortizon derivativesi ile başlanılır (5 mg prednizolon = 0.75 mg dexametazona muadildir.) vakanın durumuna göre 2 veya 3 günde bir 5 mg düşülerek tatbik edilir.

Bu arada hastalar hastalıkları süresince yatak istirahatına alınmalıdır. Sindirimi kolay, kaloriden zengin protein ve karbonhidratlar yeterince verilmelidir. Gerekli durumlarda vitaminlerle takviye edilir. Kronik durumlarda hastalarda psikolojik bozukluklar oluşabilir. Bu nedenle müdavi hekim gerekli durumlarda psikoterapide yapmalıdır.

Hastalığın prognozu erken tanı konmuş ve yeterli sürece ve yeterli dozda antibiyotik verilmiş vakalarda genellikle iyidir. Teşhisi gecikmiş ve tam tedaviye alınmamış olgularda ciddi hareket sistemi komplikasyonları, brusellosa bağlı kronik hepatitler, kronik böbrek hastalıkları oluşabilir.

Korunma, hastalığın bir ülkeden eradike edilebilmesi için Doktor-Veteriner sıkı işbirliği gerekmektedir. İnfekte hayvanlar tesbit edildikten sonra Hıfzı-sihha Kanununa göre bunlar devlet tarafından satın alınmalı ve imha edilmelidir. Sağlıklı hayvanlar infeksiyona karşı aşılmalıdır. Halk, bilhassa kırsal alanda hayvancılıkla meşgul olanlar infeksiyonun çıktığı bölgelerde hekim, veteriner ve sağlık memurları tarafından hastalığın bulaşma yolları hakkında aydınlatılmalı, özellikle çiğ süttten yapılan peynir ve tereyağların kaynamış süttten yapılması yönünde eğitilmelidir. İnsanlarda brusellosa karşı koruyucu bir aşı tatbikatı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Boran P. The Clinical Picture of Hepatitis in Chronic Brucellosis. WiewMed. 49: 144, 1968.
2. Doğuer M. Türkiyede Brucellosis. Etlik Vet.Bak.Ens. Der. 2: 1,1963.
3. Durusu Z., Guitar. K.,Sözen T.H. Brucella Menenjitleri. Mik. Bült. 7:4,1973.
4. Fenollosa J. Spondylites Melitocociques. Rev.Chir.Ortop. 2: 214,1974.

5. Golem S.B. Brucellosis'in memleketimizdeki Durumu. Türk İj. ve Tec.Biol. Der. 9: 30,1949.
6. Gradwohl R.B.VV. Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. The C.V. Mosb Co.SaintLouis (5.Bas) 1956.
7. Karasoy M.H. Brucellozis'li koyunlardan elde edilen sütlerle yapılan peynirlerde B.Melitensis'in dayanma süresi. A.O.Vet.Fak. Der. 8:1,1961.
8. Lennete H.E. (Third Edition) Manual of Clinical Microbiology American Society For. Micr. Washington D.C. 1980.
9. Onul B. İnfeksiyon Hastalıkları A.O. Yay. (6. Baskı) 1980.
10. Spink W.W. The Nature of Brucellosis. 1956.
11. Sözen T.H. Hayvanlarla temasta Olan Şahıslarda Brucella İnsidansı. Diyarbakır Tıp Fak. Mec 1:1,1977.
12. Y'orulmaz T., Sözen T.II., Sepici V., Ergin M., Müitüoğlu O.Brucellosis'de Hareket Sistemi Bulguları. Lepra Mec 13: 4,1982.
13. Tezek ü. F., Sağlam M., Gümrükçü F., Sözen T.II., Tiirkiyede İnsan Brusella Enfeksiyonları. Mik.Bült.7:4.1973.
14. WHO BullLaboratory Diagnosis of Brucellosis in Men. 24:73,1961.
15. WHO Technical Raport Series: Joint FAO/WHO Expert Committee on Brusellosis "fourth Report" 289,1964.
16. Williams E. Subclinical Brucellosis. Br.Med.J.2: 717, 1973.