

# BRUCELLOZİS

Dr.Gülay KILIÇ\*

**B**rucella cinsi bakteriler tarafından oluşturulan bu hastalık koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri ve sütlerinden, idrar gibi vücut sıvıları veya enfekte süt ile hazırlanmış süt ürünleri ile bulaşan bir zoonostur.

Brucella ilk olarak Hippocrates tarafından "Epidemics" olarak tanımlanmıştır. 1884'te Davide Bruce Malta'da bu organizmayı izole etmeyi başarmış ve "Brucella melitensis" olarak adlandırılmıştır.

**ETİYOLOJİ** : Brucella bakterisi 0,6-1,5 mikrometre boyunda, gram negatif kokobasil olup, sporsuz ve hareketsizdir.

İnsanlarda hastalık etkeni olan B.melitensis esas olarak koyun ve keçilerde, B.abortus sığır ve mandalarda, B.suis domuzlarda bulunur. Köpeklerde bulunan B. canis nadiren insanlarda hastalık yapar.

Brucella türü bakteriler 60 % C de 10 dakikada % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olurlar, pasteurizasyon ile aynı şekilde ölürler. Brucella 6 gün idrarda, 6 hafta tozlarda, 10 hafta toprakta ve suda canlı kalabilir. Enfekte süttten yapılmış dondurmada 30 gün, tereyağında boz dolabında 142 gün, salamura peynirde 45 gün canlı kalabilir.

**EPİDEMİYOLOJİ** : Günümüzde bruselloz olgularına özellikle hayvanlarda görülen enfeksiyonun tam olarak kontrol altına alınmadığı ülkelerde sık olarak rastlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada yılda 500.000 yeni olgunun ortaya çıktığı hasaplanmıştır.

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı raporlarına göre 1970-80 yılları arasında toplam 755 olduğu saptanmış, ancak bu verilerin gerçek insidansı yansıtmadığı, bildirilerin yetersizliği yanısıra subklinik seyreden olgular dikkate alındığında bu sayının çok yüksek olduğu varsayılır. Nitekim 1980-90 yılları arasında yapılan çalışmalar bu sayının 17.000-18.000 arasında olduğu şeklindedir.

Her yıl yüzlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe, işgücü kaybına neden olmaktadır.

Brucelloz, kaynağı olan hayvanlarda verimsizliğe, düşüklere neden olarak büyük bir ekonomik kayba yol açmaktadır. Ülkemizde özellikle Ankara, Konya yöresi, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa civarında yaygındır. Ülkemizde daha çok B.melitensis daha az B.abortus enfeksiyonuna rastlanır. Ülkemizde hayvanlarda yaygın olan brucelloz daha çok süt ve süt ürünlerini taze olarak tüketenlerde, hayvanlarla yakın teması olan hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler ve sağlık memurları, mezbaha ve et sanayisinde çalışanlar ve laboratuarda çalışan kişilerde görülür.



Brucella bakterilerinin insana bulaşması sindirim sistemi, deri, nadiren solunum yolu ile olur. Ülkemizde daha önce bahsettiğimiz gibi daha çok çiğ süttten yapılan peynir ve krema yağlar ile olur. Yoğurt ile bulaşma söz konusu değildir. Direkt temasla bulaşma hayvanın genital akıntısı, düşük materyali veya idrarının hasarlı cilt ile teması ile olmaktadır. Solunum yolu ile bulaşma daha azdır.

**PATOGENEZ** : Brucella bakterisi gastrointestinal sistem, deri ve solunum yolu ile alındıktan sonra ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yapar ve daha sonra hematogen yolla retiküloendotelial sistem organlarına yayılır. Yerleştiği başlıca organlar, karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemi, endokart, testis ve overlerdir. Brucella fakültatif intracellüler patojenler olup konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Özellikle karaciğer, dalak ve kemikiliğinde epitelooid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar brucellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluştururlar.

Brucelloz, büyük eklem ve vertebralarda yerleşerek bir dizi patolojik değişikliklere neden olurlar. En çok tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Bakteriyemi sırasında etken meninkslere ve endokarda yerleşebilir. İnsan plasentasında eritritol bulunmaması nedeniyle insanlarda brucelloza bağlı düşük riski fazla değildir.

**KLİNİK SEYİR** : Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta arasındadır. Bu süre 1 hafta olabildiği gibi 1 aya kadar uzayabilir. Hastalık ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, etraf ağrıları gibi genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. En sık rastlanan bulgular ateşe ilave olarak hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve artrittir.

Brucellozun klinik şekilleri :

Subklinik brucelloz,

Akut ve subakut brucelloz,

Lokale hastalık ve kronik brucelloz,

**SUBKLİNİK BRUCELLOZ** : Hastalık bazen asemptomatik seyir gösterir veya klinik bulgular tam olarak ortaya çıkmadığı halde serolojik testler pozitif bulunabilir. Bu seyir özellikle mezbaha işçilerinde, çiftçilerde ve veteriner hekimlerde bildirilmiştir.

**AKUT VE SUBAKUT BRUCELLOZ** : 2-3 haftalık inkübasyon dönemini takiben çok hafiften ağır seyirli toksik tabloya kadar değişik bir spektrum gösterebilir. Akut başlangıçlı ağır brucelloz tıpkı bir sepsis tablosu gibi üşüme, titreme ile birlikte daha çok öğleden sonra yükselen intemittan veya remittan 38-39 dereceye çıkan ateş olur, hergün artarak 40-41 dereceye 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 dereceye kadar iner, 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateş tekrar yükselmeye başlar. Bu ateş şekli

\* TCDD Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

brucelloz için tipik olan ondulan ateş trasesidir, ancak günümüzde uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olarak bu ateş tipine sık rastlanmamaktadır. Bu dönemde sık rastlanan fizik muayene bulguları, ateş, terleme, kas eklem ağrılarının ilave olarak splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrılarıdır.

Akut brucelloz vakalarının tedavi edilmeyen bir kısmı subakut döneme geçebildiği gibi subakut şeklinde de ortaya çıkabilir ve genellikle sistemleri tutan klinik bulgularla, en sık artrit ile ortaya çıkabilir.

**KRONİK BRUCELLOZ** : 4 şekilde ortaya çıkabilir.

- 1- Hastalık sinsi seyir gösterebilir,
- 2- Akut hastalığı izleyerek nöks atakları olabilir,
- 3- Hastalık lokalize organ tutulumları gösterebilir,
- 4- Hastalık antimikrobik tedaviye yanıtız olabilir,

Kronik seyirli vakaların % 85'i asemptomatiktir, asemptomatik vakalarda bulgular genellikle nonspeksiftir. Halsizlik, yorgunluk, emosyonel, labilite, belli belirsiz etraf ağrıları ve baş ağrısı gibi depresyon belirtileri ön plandadır.

Brucellozun bütün klinik tiplerine eşlik eden hemen her sistemi tutan lokalize hastalık belirtileri görülebilir.

**KAS VE İSKELET SİSTEMİ BULGULARI** : Ateşle beraber en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Brucelloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte en çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ve ayak bileklerini tutar.

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU** : En çok görülen nörolojik bulgu baş ağrısıdır. Bazı olgularda menenjit, meningoensefalit, myelit, parazi, parestezi, depresyon ve psikozdur.

**KARDİOVAKSÜLER SİSTEM TUTULUMU** : Kalpte endokardit, myokardit ve perikardite yol açabilir. Brucellozun en sık ölüm nedeni endokardittir, en çok aort ve mitral kapağı tutar ve kapak replasmanı kaçınılmazdır.

Brucellozun diğer organ tutulumlarını özetlersek; Ürogenital sistemde epididimoörşit, interstisyel nefrit ve pyelonefrite yol açar. Gastrointestinal sistemde, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare ve konstipasyon gibi belirtiler görülebilir. Karaciğer ve dalak büyüklüğü genellikle birlikte görülür. Hematolojik bulgular hafif anemiden hipersplenizme bağlı pansitopeniye kadar geniş spektrum gösterir. Ateşin yüksek seyrettiği toksik dönemde makülopapüler veya eritomatoz deri döküntüleri görülebilir.

**LABORATUAR BULGULARI** : Rutin laboratuvar tetkiklerinde spesifik olmayan bazı değişiklikler olabilir. Lökositöz veya lökopeni, anemi, trombositopeni görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında orta derecede artış olur. Akut belirtilerle başvuran hastalarda etkenin izolasyonu kan kültürü ile mümkün olabilir. Subakut veya kronik vakalarda kemikiliği kültürü, menenjitli olgularda beyin omurilik sıvısı kültürü etkenin izolasyonunda kullanılabilir.

Hastaların brucelloz tanısı almadan çeşitli antiyotikler kullanmış olmaları, kültür alma olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle hastalık tanısı büyük ölçüde indirekt yöntemlere dayanır.

Brucella tüp aglütinasyon testi: Brucelloz tanısı için etkene karşı oluşan antikorların serumda saptanmasında en yaygın kullanılan ve yapılması en kolay olan serum aglütinasyon testidir. Aktif enfeksiyonu olan kişilerde aglütinasyon titresi genellikle 1/160 in üzerindedir.

Rose Bengal testi : Küçük sağlık birimlerinde brucelloz tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan bir lam aglütinasyon testidir.

Son yıllarda ELİZA (Enzim işaretli immün deney), indirekt hemaglütinasyon, RİA (Radioaktif immün deney) gibi yöntemlerle brucellozun serolojik tanısı mümkündür.

**TEDAVİ** : Brucella tedavisi Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda üçlü kombine antibiyotik uygulaması şeklindedir. Hızlı direnç gelişimi, bakterinin intracellüler olarak çoğalabilmesi nedeniyle tek antibiyotik yetersiz kalarak relapsa yol açmaktadır.

1981 yılında DSÖ'nün önerdiği brucella tedavisi, tetrasiklin 2gr/gün oral (6 saat arayla 500) 6 hafta+strep-tomisin 1 gr/gün IM 3 hafta süreyle kullanılmasıdır.

1986 da ise uzun etkili, gastrointestinal irritasyonu daha az olan doksosiklin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) + rifampisin tek doz 600 mg/gün 6 hafta kombinasyonu önerildi. Ancak rifampisine çabuk direnç geliştiğinden ülkemiz gibi tüberkülozun yaygın olduğu ülkelerde bu ilacın tüberküloz için saklanması ve ağır komplikasyonlu vakalarda kullanılması uygundur. Günümüzde en çok tercih edilen kombinasyon doksisisiklin+streptomisin'dir.

8 yaşın üzerindeki çocuklarda oral doksisisiklin (30 mg/kg/gün) 3 hafta+gentamisin IM (5 mg/kg/gün) ilk 5 gün kombinasyonu önerilir.

8 yaş altındaki çocuklarda TMP-SM 3 hafta+ gentamisin ilk 5 gün verilebilir.

Tetrasiklini tolere edemeyen kişiler veya gebelerde TMP-SM+rifampisin veya TMP-SM+gentamisin kombinasyonu önerilir

Brucellada antibiyotik tedavisine ilave olarak hastanın semptomlarına yönelik olarak analjezik, antienflamatuar ilaçlar kullanılabilir.

**KORUNMA** : İnsanlarda brucellanın önlenmesi, evcil hayvanlarda brucellozun kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır, bu da hayvanların aşılması ile mümkündür. Diğer taraftan özellikle kırsal kesimde yaşayan halk bilinçlendirilerek çiğ süttten peynir yapımı önlenmeli, sütün pastörize edilerek tüketimi, salamura peynir yapımı sağlanmalıdır. Hayvancılık sektöründe çalışan kişilerin korunma tedbirleri gözden geçirilmelidir.

#### KAYNAKLAR :

- 1-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, Ank; 1996; 486 491
- 2- Onul B. Brucellozis İnfeksiyon Hastalıkları. Ank.Ün.Yayınları, Ank; 1983; 715
- 3- Bilgehan H. Brucella, Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakterioloji ve Bakteri enfeksiyonları. Bilgehan Basımevi Bornova, İzmir, 1986; 186
- 4- Sözen TH. Brucellozis Tanı ve Tedavi Prensipleri. Türkiye Klinikleri 1984; 1:3
- 5- Doğanay M. Brucelloziste Tedavi 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kayseri, 26-28 Haziran 1990.
6. Günay O.Brucellozun Epidemiyolojisi ve Korunma Yolları, 24, Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kayseri 26-28 Haziran 1990.
7. Koneman EW, Allen SD Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnostik Microbiology. Fourth Edition, Philadelphia. 1992; 334 338
8. Mandell Douglas, Bennett. Principles and Practice of infectious Diseases. Fourt Edition. 1995.2053-60

eritema multiform çocuklarda bildirilmiştir. Sülfonamide bağlı ciddi hipersensitivite reaksiyonları arasında akut hepatosellüler nekroz, ağıranülositoz, aplastik anemi ve diğer kan tablosu bozuklukları yer alır.

**2- İlaç Etkileşimleri:** Warfarin, epdantoin, oral antidiabetikler, metotraksat ve diğer hepatotoksik ilaçlarla etkileşebilir.

**3- Laboratuvar Etkileşimleri:** BUN, bilirubin, kreatinin, ALT, AST testleri ile etkileşebilir.

**4- Hamilelikte Kullanım:** Plasentayı geçer, folik asit metabolizmasıyla etkileşebilir. Bu nedenle hamile kadınlarda kullanımına karar vermek için risk/yarar oranı değerlendirilmelidir. Sülfonamidler, yeni doğanda kemikterusa neden olabildiklerinden, doğum sırasında kullanılması önerilmez.

**5- Laktasyonda Kullanımı:** Süte geçer. Folik asit metabolizması ile etkileştiğinden süt veren annelerde kullanımından önce risk/yarar oranı değerlendirilmelidir. Sülfonamidler, iki aylıktan küçük bebeklerde kemikterusa neden olduklarından süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

**6- Çocuklarda Kullanım:** İki aylıktan küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

**7- Yaşlılarda Kullanım:** Ciddi advers etki riskinin yaşlılarda artabileceği dikkate alınmalıdır.

#### 8- Diğer uyarılar:

- Sülfonamidlere ve trimetoprime aşırı duyarlılık halinde kullanılmamalıdır.
- Kan tablosu düzenli olarak kontrol edilmeli, birkaç gün içinde düzelme görülmezse doktora başvurulmalıdır.
- Fotosensitiviteye yol açabileceğinden UV ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.
- Yeterli sıvı ile alınmalıdır.
- Dozlar zamanında alınmalı, alınması unutulmuş doz en kısa zamanda alınmalı, bir sonraki doz zamanı yakınsa doz iki katına çıkartılmamalıdır.

#### DOKSİSİKLİN:

Genel olarak ait oldukları tetrasiklin grubu antibiyotiklerin özelliklerini taşır.

#### 1- Advers Etkiler:

\* Ortaya çıkması halinde tıbbi gözetim gerektiren advers etkiler şöyle sıralanabilir:

Çocuklarda ve infantlarda dişlerde renk değişikliği, fotosensitivite (güneş ışığına hassasiyetin artması).

Daha seyrek olarak nefrojenik diabetes insipidus (idrara çıkma sayısında ve idrar miktarında artma, susama hissinin artması, yorgunluk veya güçsüzlük).

Çok nadir olarak, benign kranial hipertansiyon (iştahsızlık, baş ağrısı, kusma, papiller ödem, infantlarda bingıldakta şişme), hepatotoksisite (karın ağrısı, bulantı, kusma ve deride sarılık), pankreatit (karın ağrısı, bulantı, kusma).

\* Aşağıda belirtilen durumlar eğer devam ederse tıbbi gözetim gereklidir.

Santral sinir sistemi toksisitesi (baş dönmesi, sersemlik, huzursuzluk), gastrointestinal rahatsızlıklar

(midede yanma veya kramp, diyare, bulantı ve kusma) fotosensitivite (güneş ışığına duyarlılığın artması).

Daha nadir olarak mantar gelişmesi (rektal ve genital bölgede kaşıntı, ağızda ve dilde ağrı), papillada hipertrofi (dil renginde koyulaşma veya değişme).

**2- İlaç Etkileşimleri:** Antiasitler, kalsiyum bileşikleri, kolin ve mangezum salisilatlar, demir bileşikleri, Mg içeren laksatifler, NaHCO<sub>3</sub>, barbituratlar, karbamazepin, fenitoin, kolestiramin, kolestipol, östrojen içeren oral kontraseptifler, penisilinler ve Vit. A ile etkileşebilir.

**3- Laboratuvar Etkileşimleri :** İdrarda kateşolamin tayin testleri, ALT, AST, alkalen fosfataz, amilaz, bilirubin değerleri ile etkileşebilir.

**4- Hamilelerde Kullanım:** Doksisiklin, diğer tetrasiklinler gibi plasentaya geçer. Fetal toksisite ile diş gelişiminde ve iskelet oluşumunda gecikmeye, diş reklenmesinde sarı-griden kahverengiye değişen renklenmeye ve diş minesini oluşumunda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle hamileliğin son yarısında kullanılmamalıdır. Hamilelerde intravenöz yolla ve yüksek dozda verilmesi karaciğer toksisitesine neden olabilir. Kullanılması gerektiğinde risk/yarar oranı dikkatle gözönünde bulundurulmalıdır. Anne sütüne geçtiği için benzer durumlar oluşturacağından ilacın kullanıldığı süre içinde süt verme önerilmemektedir.

**5- Çocuklarda Kullanım:** İnfantlarda ve 8 yaşın altındaki çocuklarda dişte renk bozukluğu, diş minesini ve iskelet oluşumunu geciktirebilmesi gibi nedenlerle kullanılması önerilmemektedir.

#### 6- Uyarılar:

- Özafagal ülserasyonlar ve gastrointestinal iritasyonunu azaltmak için en az bir bardak su ile oturur pozisyonda veya besinlerle birlikte alınmalıdır.
- Dozlar zamanında alınmalı, alınması unutulmuş doz en kısa zamanda alınmalı, bir sonraki doz zamanı yakınsa doz iki katına çıkarılmamalıdır.
- Antiasitler, Ca preparatları, kolin, Mg-salisilatlar, Fe preparatları, NaCO<sub>3</sub> bileşikleri ile 1-3 saat içinde kullanılmamalıdır.
- Östrojen içeren oral kontraseptifler yerine bir başka kontraseptif metod uygulanmalıdır.

İlaçların kullanımı, etkileri, istenmeyen etkileri gibi sorularınızı veya İlaçla ilgili olarak karşılaştığımız sorunları veya gözlediğiniz ilaç advers etkilerini bize iletiniz.

#### TADMER & İLAÇ DANIŞMA MERKEZİ

Sağlık Bakanlığı

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

06450 Sıhhiye-ANKARA

Tel: (312) 431 14 46

Faks: (312) 434 45 18

TADMER tarafından bastırılıp tüm sağlık birimlerine ulaştırılan "Advers İlaç Bildirimi" formunu ekte sunuyoruz.

# ADVERS İLAÇ ETKİLERİ BİLDİRİMİ

(Hastanın ve bildirimini dolduran doktor - diş hekimi - eczacının adı gizli tutulacaktır.)

A- Bildirilmesi istenen etkiler, tedavi amacıyla ve tedavi dozlarında kullanılan ilaçlara ait;

1) Nedeni açıklanamayan tüm beklemedik durumlar (ölüm dahil)

2) İlacın etkisiz olduğu durumlar

3) Özellikle yeni ilaçlara ait, prospektüsünde bildirilen veya bildirilmeyen tüm reaksiyonlardır.

B- Konjenital anormalliklerde, hamilelik süresince alınan tüm ilaçları sıralayınız.

C- Formda istenen bilgilerin bir kısmı eksik de olsa, bildirimde bulunmaktan kaçınmayınız.

UNUTMAYINIZ Kİ, BİLDİRDİĞİNİZ BİR REAKSİYON, BİR ADVERS İLAÇ ETKİSİNİN SAPTANMASINDA ÇOK ÖNEMLİ BİR SİNYAL OLABİLİR!

HASTANIN ADI	CİNSİYETİ <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E	YAŞI	AĞIRLIĐI
--------------	--	------	----------

ORTAYA ÇIKAN ŞÜPHELİ REAKSİYONLAR	BAŞLANGIÇ TARİHİ	BİTİŞ TARİHİ (Veya Süresi)

REAKSİYON GÖRÜLDÜĐÜNDE NE YAPILDIĐI <input type="checkbox"/> İlacı Devam <input type="checkbox"/> Doz Azaltıldı <input type="checkbox"/> İlaç Kesildi <input type="checkbox"/> Diğer (Açıklayınız)	SONUÇ <input type="checkbox"/> Etkinin son bulması <input type="checkbox"/> Etki devam ediyor SEKEL <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var (Açıklama) <input type="checkbox"/> Bilinmiyor
--	---

## KULLANILAN İLAÇLAR (Ticari ismi) ve AŞILAR (Seri No'sunu belirtiniz)

ŞÜPHELİ İLAÇLAR	VERİLİŞ YOLU	GÜNLÜK DOZ	BAŞLAMA TARİHİ	KESİLDİĞİ TARİH	İLACIN HANGİ ENDİKASYON İÇİN VERİLDİĞİ
BİRLİKTE ALINAN DİĞER İLAÇLAR					

DİĞER GÖZLEMLER

BİLDİRİMİ YAPAN KİŞİNİN: (Doktor, diş hekimi veya eczacı)

MesleĐi:

Adresi:

İmza:

İsmi:

Tel No:

Tarih: