

BRUSELLOZ



Dr. Eyüp Arslan

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Bruselloz

- Dünyada en yaygın zoonotik infeksiyondur
- Dünya çapında her yıl 500 000 yeni olgu tanımlanmaktadır
- Özellikle ülkemizin de içinde olduğu endemik bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur.
- Bildirimi zorunlu bir hastalıktır.

Bulaş

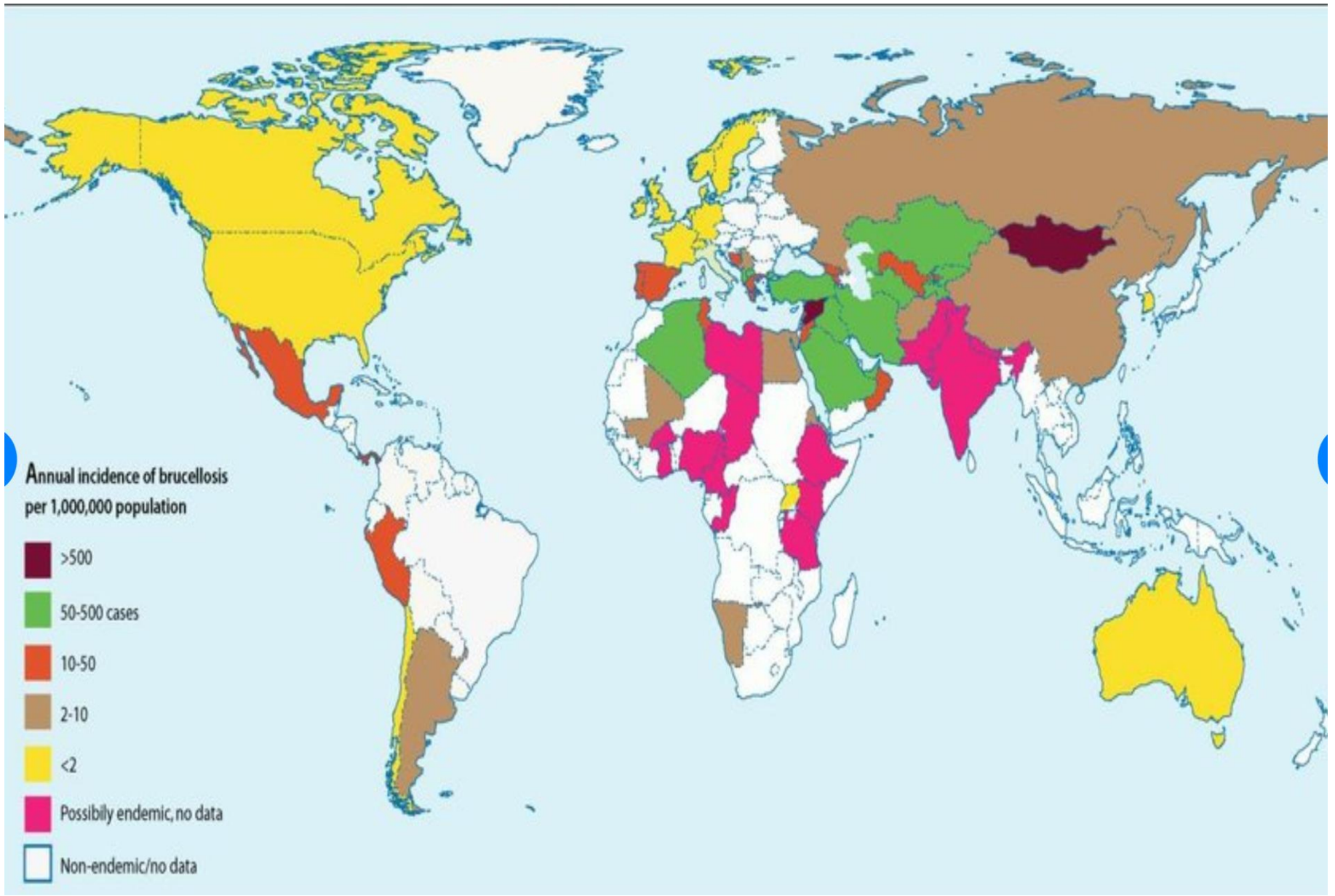
- Bruselloz ile infekte hayvanların (koyun, keçi, sığır, manda, domuz vs)
 - Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri,
 - İyi pişirilmeden yenilen etleri,
 - Gebelik materyalleri ve diğer vücut sıvıları
- Özellikle laboratuvar çalışanlarında infekte materyalin inhalasyonu ile bulaşır.

Tablo 1. Türkiye’de Brusellozun Olası Bulaş Yolları

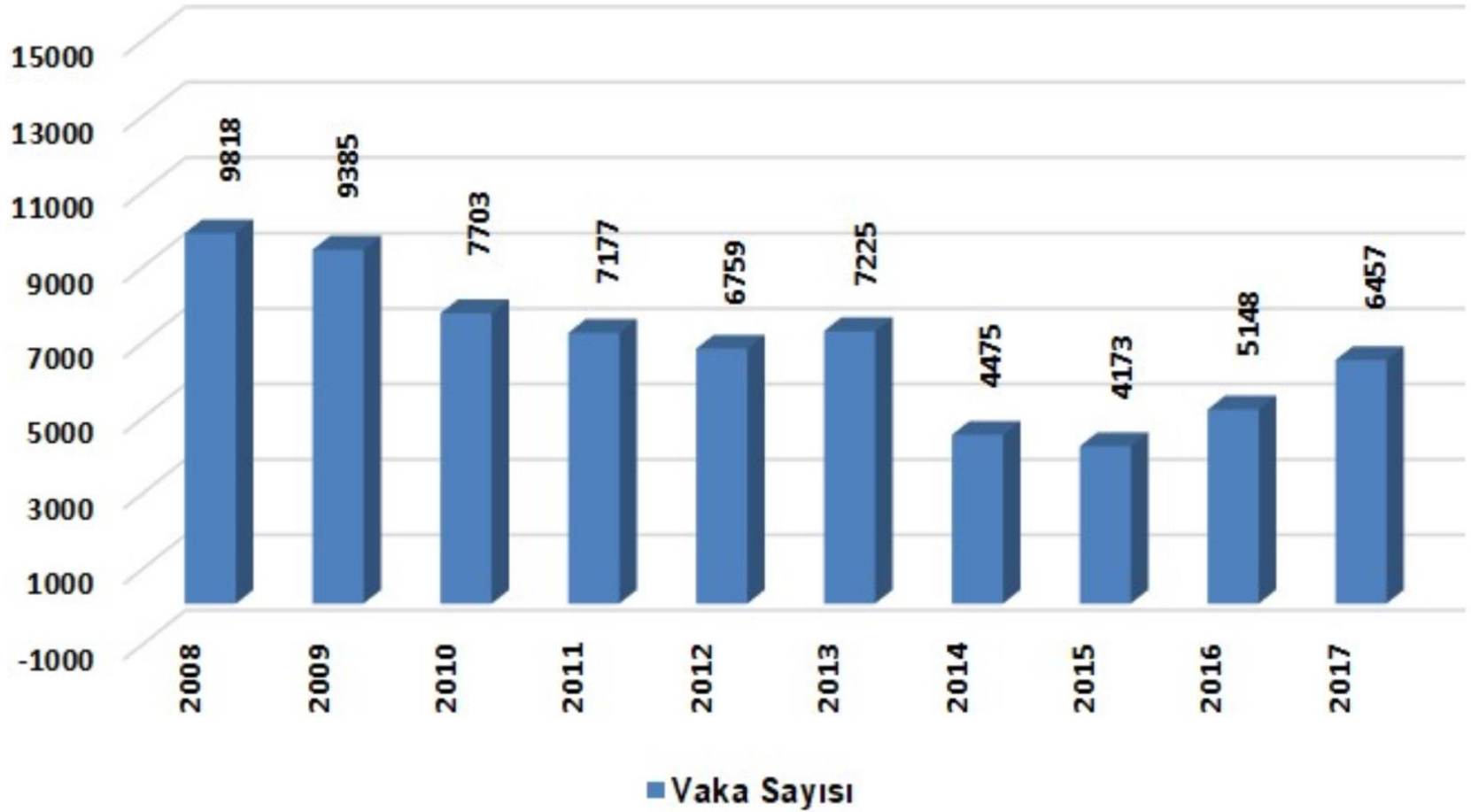
Bulaş Yolu (%)	Hatipoğlu²⁵ Ankara (n=202)	Taşova²⁶ Adana (n=238)	Koşar²⁷ Isparta (n=280)	Taşbakan²⁸ İzmir (n=109)	Gür²⁹ Diyarbakır (n=283)	Demirdağ³⁰ Elazığ (n= 146)
Çiğ süt ve süt ürünü kullanımı	94.6	53	30	67.9	72	76.7
Hayvancılık, mesleki temas	70.3	31	90	29.4	47	-
Laboratuvar teması	-	-	1	3.3	6	-
Bilinmeyen	2.4	16	13	-	36	-

Brucella Cinsi

- Küçük, hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz, hücre içi, fakültatif aerob çomaklardır.
- Çapları 0,5-0,7 mikrometre ve uzunlukları 0,6-1,5 mikrometre kadardır.
- Gram boyamada gram negatif kokobasil görünümündedirler.



Grafik 1 - Bruselloz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017



BRUSELLOZ

Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2008-2017

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	9818	13,73	1	0,01
2009	72.561.312	9385	12,93	0	0,00
2010	73.722.988	7703	10,45	0	0,00
2011	74.724.269	7177	9,60	0	0,00
2012	75.627.384	6759	8,94	0	0,00
2013	76.667.864	7225	9,42	0	0,00
2014	77.695.904	4475	5,76	0	0,00
2015	78.741.053	4173	5,30	0	0,00
2016	79.814.871	5148	6,45	0	0,00
2017	80.810.525	6457	7,99	0	0,00

Bruselloz Etkenleri

Tür	Sıklık	Konak
B. melitensis	% 70	Koyun, keçi, deve
B. abortus	% 25	Sığır, manda
B. suis	% 5	Domuz, kurt, tilki
B. canis	Nadir	Köpek

Patogenez

- Gastrointestinal sistem, cilt ve nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alınır.
- İlk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yaptıktan sonra hematojen yolla RES organlarına (karaciğer, dalak, kemik iliği, SSS, testis, over vs.) yayılır.
- Granülomlarla karakterize histopatoloji izlenir.

Klinik Manifestasyonlar

- İnkübasyon süresi 1-4 hafta arasındadır. Bu süre nadiren birkaç aya kadar uzayabilir.
- Bruselloz asemptomatik veya hafif formdan hayatı tehdit edebilen ciddi tutulumlara kadar çeşitli klinik seyirler gösterebilir.
- Akut, subakut, lokalize tutulum, relaps ve kronik formlarda karşımıza çıkabilir.

Table 1. Symptoms and signs in 500 patients with brucellosis due to *B. melitensis*.

Symptoms and signs	Number of patients	%
Fever	464	93
Chills	410	82
Sweats	437	87
Aches	457	91
Lack of energy	473	95
Joint and back pain	431	86
Arthritis	202	40
Spinal tenderness	241	48
Headache	403	81
Loss of appetite	388	78
Weight loss	326	65
Constipation	234	47
Abdominal pain	225	45
Diarrhoea	34	7
Cough	122	24
Testicular pain/epididymo-orchitis	62	21 ^a
Rash	72	14
Sleep disturbance	185	37
Ill appearance	127	25
Pallor	110	22
Lymphadenopathy	160	32
Splenomegaly	125	25
Hepatomegaly	97	19
Jaundice	6	1
Central nervous system abnormalities	20	4
Cardiac murmur	17	3
Pneumonia	7	1

Adapted from MM Madkour. *Brucellosis Overview*. In: Madkour's *Brucellosis*, 2nd edition. Springer, Berlin

Akut Bruselloz

- Akut hastalık genellikle ateş, gece terlemesi, artralji, myalji, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı şeklinde kendini gösterir.
- Muayene bulguları çeşitli ve nonspesifik olabilir. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati görülebilir.
- Ateş ondülan tarzda günler ve haftalar boyunca görülebilir.

Subakut Bruselloz

- Pek çok klinik tabloyu taklit ederek tanısal yanılgılara sebep olabilir
- Subfebril ateş görülebilir.
- Halsizlik, iştahsızlık, influenza benzeri semptomlar, tekrarlayan ateşli ataklar izlenebilir.
- Asemptomatik veya akut infeksiyona, bazen de kronik forma ilerleyebilir.

Lokalize İnfeksiyon

- Hastaların %30'unda lokalize infeksiyon bulguları vardır.
- Bruselloz birçok organ ve sistemi tutabilir.

Lokalize İnfeksiyon

Sistem	Sıklık (%)	Tutulum
Osteoartiküler	10-85	Sakroileit, spondilodiskit, büyük eklemler
Genitoüriner	2-20	Orşit, epididimit, prostatit, tubaoveryen
Pulmoner	7	Bronşit, interstisyel pnömoni, lobar pnömoni, plevral efüzyon
GİS	3-6	Hepatit, hepatosplenik apse, kolesistit, pankreatit, spontan peritonit
Hematolojik	Sık	Anemi, lökopeni, trombositopeni, DİK
SSS	2-7	Menenjit, ensefalit, kranyal veya periferel nörit
Kardiyak	Nadir	Endokardit, myokardit, perikardit, tromboflebit
Göz	Nadir	Üveit, keratokonjonktivit, optik nörit, endoftalmit
Dermatolojik	10	Makülopapüler döküntü, eritema nodosum, peteşi, purpura

Relaps

- Tedavi sonrası %5-15 arasında görülür.
- Genellikle tedavi bitiminden sonraki ilk 6-12 ay içinde görülür.
- Yetersiz antibiyotik seçimi, kısa tedavi süresi, tedavi uyumsuzluğu ve lokalize tutulumlar nedeniyle ortaya çıkar.
- Devam eden maruziyet durumlarında relaps ve reinfeksiyon ayrımı zor olabilmektedir.

Kronik Bruselloz

- Hasta bruselloz tanısı aldıktan sonraki bir yıl boyunca hastanın klinik bulgularının devam etmesi durumudur.
- Devam eden lokalize tutulum bulguları, yüksek seyreden antikor titreleri veya kan ve diğer dokulardan bakterinin izole edilmesi ile karakterizedir.

Tanı

- Anamnez
- Maruziyet hikayesi
- Meslek
- Geçirilmiş infeksiyonlar
- Klinik bulgular
- Nonspesifik testler (Tam kan, ALT, AST, ESH, CRP)
- Spesifik testler (Aglütinasyon testleri, kültür, seroloji, PCR)

Laboratuvar Testleri

- Rutin laboratuvar testlerinin sonuçları genellikle nonspesifiktir.
- Beyaz küre genellikle normal veya düşüktür.
- Trombositopeni ve pansitopeni olabilir.
- Karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik
- ESR'de orta derecede yükselme
- CRP yüksekliği

Kültür

- Brusella tanısında kültür altın standarttır.
- Kan, kemik iliği ve diğer doku ve vücut sıvılarından kültür alınabilir.
- Başlıca handikapları;

Brusella türlerinin yavaş üremesi nedeniyle geç sonuç alınması, sensitivitesinin nispeten düşük olması ve laboratuvar çalışanlarına bulaş riskinin olmasıdır.

Kültür

- Klasik bifazik (solid/sıvı) Ruiz- Castaneda kan kültür tekniği hala bazı yerlerde kullanılmaktadır. Fakat otomatize kan kültür sistemleri daha etkindir.
- Kan kültürü brusellozlu olguların %15-70'inde pozitif saptanmaktadır. Kemik iliği örneğinde pozitiflik şansı daha yüksektir.
- Kan kültürlerinin çoğu 7-21 günde pozitifleşir. Yarı otomatik metodlar (BACTEC9204 ve Bac/Alert) bakteri saptama zamanını üç güne kadar kısaltabilir.

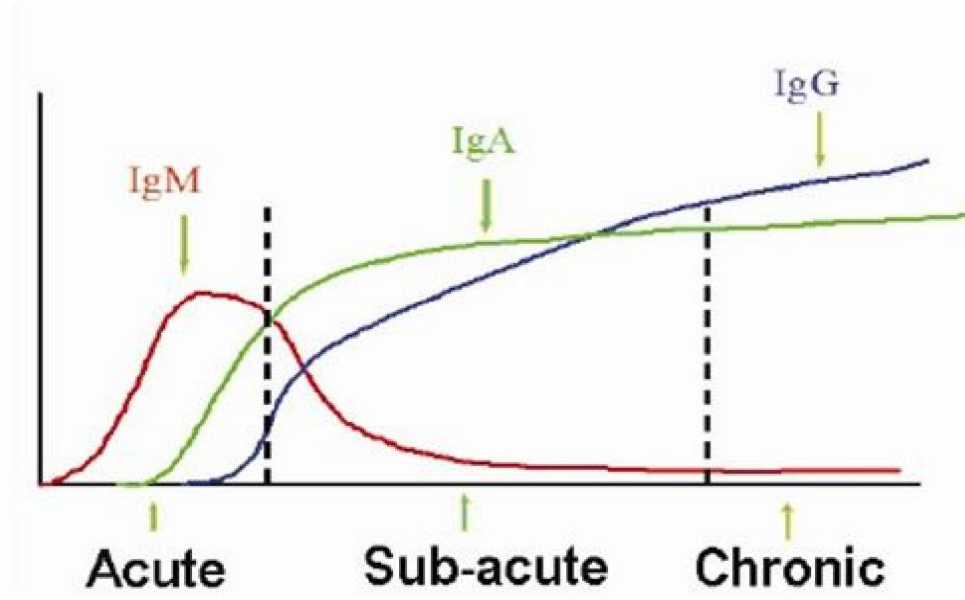
Kültür

- Lizis santrifügasyon tekniği hızlı tanı sağlar ve aynı zamanda brusellozun doğrulanmasında özellikle kronik enfeksiyonda yüksek sensitiviteye sahiptir.
- Daha yeni sürekli monitörize sistemler ile yapılmış çalışmalarda BACTEC 9000 serilerinin bakteri saptama süresinin lisis santrifügasyondan daha kısa olduğu ve daha sensitif olduğu gösterilmiştir.

Serolojik Testler

- Rose Bengal aglütinasyonu
- Serum aglütinasyon testi (SAT)
- ELISA
- Coombs ve immunocapture agg. testi
- 2-merkaptoetanol testi

Brusella infeksiyonu sırasında immün cevap



Bruselloz evresi	IgM	IgG	IgA
Akut	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑ (IgG1 ve IgG3)	↑
Kronik	∅	↑↑ (IgG1 ve IgG4)	↑↑
Relaps	∅	↑↑	↑

Rose Bengal

- En hızlı ve duyarlı tarama testidir
- Sensitivite >%95, Spesifite>%76
- B. abortus suşunun S kolonilerinin süspansiyonudur.
- Pozitif olduğu durumlarda tanı kültür veya SAT ile desteklenmelidir.

Serum aglütinasyon testi (SAT)

- Referans test olarak kabul edilir.
- Endemik bölgelerde 1/160, endemik olmayan bölgelerde 1/80 anlamlı.
- İki hafta arayla alınan örnekte 4 kat veya daha fazla artış anlamlı.

ELISA

- Aynı anda çok sayıda hastaya uygulanabilir.
- Hasta izleminde gerekli olan IgM ve IgG ayırımında daha duyarlıdır.
- Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip hızlı ve objektif bir testtir.
- Diğer serolojik testlerin negatif olduğu durumlarda pozitiflik saptanabilir.
- Blokan antikordardan etkilenmez.

Coombs Testi

- $SAT \leq 1/160$ fakat klinik bruselloz ile uyumlu olan hastalarda tercih edilebilir.
- İnkomplet veya blokan antikolar hastalığın akut safhasında olduğu gibi çok yüksek konsantrasyonlarda olmazlarsa klasik aglütinasyon testlerinde aglütine olmazlar.
- Anti-human globulin eklenmesi ile blokan antikolar tutulur ve aglütinasyon meydana gelir.
- Relapsta ve kronik brusellozda Coombs testi ile ölçülen titreler SAT ile ölçülenlerden yüksektir.

Brucellacapt testi

- Kuyucuklarda gerçekleşen bir Coombs'lu Brucella aglütinasyon testidir.
- Coombs testi ile sensitivite ve spesifitesi aynıdır.
- Coombs testine göre daha kolaydır.
- Coombs testi gibi ikinci basamak bir testtir.
- SAT ile saptanamayan eski olguları saptayabilir.

PCR

- Hızlı ve doğru tanı için kültüre alternatiftir.
- Kan ve diğer vücut sıvılarında (ör. BOS) çalışılabilir.
- Real-time/multiplex PCR (Sensitivite:%100 Spesifite:%93)
- Yüksek maliyet ve standardizasyon eksiklikleri gibi dezavantajları vardır.

BRUSELLOZ TANISI

I.BASAMAK

ROSE BENGAL

KÜLTÜR

Moleküler
Yöntemler

POZİTİF

NEGATİF
(yalancı negatiflik)

II.BASAMAK

STA

ELISA

Titre yüksek
(Akut enf.)

IgM (+)
IgG (+/-)

Akut enfeksiyon

Titre düşük

IgG (+)
IgM (-)

Kronik enfeksiyon, relaps

15 gün sonra
tekrar

Coombs testi

4 kat artış
(Akut enf.)

Titre artışı
Blokant antikor
(Akut enf, kronik enfeksiyon veya relaps)

Tedavi

- Bruselloz tedavisinin hedefleri;
 - Hastalığın kontrol altına alınması
 - Komplikasyonların önlenmesi
 - Relapsların önlenmesi
 - Sekellerin önlenmesidir.
- En az iki antibiyotik içeren rejimler seçilmelidir.
- Tedavi süreleri önerilenden kısa olmamalıdır.

Primer Tedavi

- Doksisisiklin 2x100 mg/gün oral (6 hafta)

+

Streptomisin 1x1 gr/gün İM (14-21 gün)

Altın standart. En etkili tedavi

- Streptomisin tercih edilemeyen durumlarda gentamisin 5 mg/kg/gün dozunda 5-14 gün verilebilir.

Alternatif Tedaviler

- Doksisisiklin 2x100 mg/gün (6 hafta) + rifampisin 2x300 mg/gün (6 hafta)
- Siprofloksasin 2x500 mg/gün veya ofloksasin 2x200 mg/gün, doksisisiklin veya rifampisinle kombine edilebilirler.
- TMP-SMX 2x(80/400)mg/gün 3. ilaç olarak fokal infeksiyon, relaps veya refrakter hastalıkta tedaviye eklenebilir.

Spondilit Tedavisi

- En az 12 hafta süreyle ikili tedavi önerilir.
 - doksisiklin + streptomisin (daha etkili)
 - doksisiklin + rifampisin
- Alternatif olarak siprofloksasin + rifampisin (12 hafta)
- Spinal instabilite, vertebral kollaps veya lokalize apse varlığında cerrahi gerekebilir.

Nörobruselloz Tedavisi

- En az 12 hafta süreyle kan beyin bariyerini geçebilen iki veya üç ilaçlı kombinasyon tedavileri önerilir.
 - doksisiklin + rifampisin + seftriakson (daha etkili)
 - doksisiklin + rifampisin + TMP-SMX
- BOS bulguları normale dönünceye kadar tedaviye devam edilmesi gerekir.
- İrit, papilödem, myelopati, polinöropati, kranyal sinir paralizi olan komplike nörobruselloz durumlarında tedaviye kortikosteroidlerin eklenmesi gerekebilir.

Endokardit Tedavisi

- Nadir görülen bu durum için tedavi süresi konusunda bir fikir birliği yoktur.
- 6 hafta - 6 ay (ortalama 3 ay) antibiyotik tedavisi verilmelidir.
- Bir aminoglikozid + doksisisiklin + rifampisin verilebilir.
- Cerrahi ve kombine antibiyotik tedavisinin birlikte uygulanması gerekir.

Relaps Tedavisi

- Relapslar antibiyotik direncinden çok, yetersiz veya uyumsuz tedavi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.
- Primer tedavi rejimlerinin standart sürede verilmesi ile relapslar genellikle tedavi edilebilir.
- İkinci veya üçüncü relapsların olması durumunda alternatif tedavilere geçilebilir.

Gebelerde Tedavi

- Rifampisin 900 mg/gün + TMP-SMX 160/800 mg/gün 6 hafta süreyle önerilir.
- Doğum öncesi 7 gün boyunca kernikterus riski nedeniyle TMP-SMX'ten kaçınılması önerilir.

Maruziyet Sonrası Profilaksi

- Mikrobiyoloji laboratuvarlarında meydana gelen maruziyet durumunda doksisiklin 2x100 mg/gün + rifampisin 2x300 mg/gün 3 hafta süreyle verilmelidir.
- B. abortus RB51 suşuna maruziyet varsa rifampisine direncinden dolayı sadece doksisiklin ile profilaksi yapılır. Doksisiklin verilemeyen durumlarda TMP-SMX 160/800 mg/gün verilebilir.



Sabrınız için teşekkürler..