

## S19 hayvan aşısının kazayla inokülasyonu sonucu gelişmiş bir bruselloz olgusu

### A case of human brucellosis associated with unintentional inoculation of the animal vaccine S19

Ahmet KARAKAŞ<sup>1</sup>, Gürkan MERT<sup>1</sup>, Ömer COŞKUN<sup>1</sup>,  
Ömer Hilmi ALGA<sup>2</sup>, Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU<sup>1</sup>, Can Polat EYİĞÜN<sup>1</sup>

#### ÖZET

Bruselloz, gram negatif kokobasil olan *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu, insanlarda ateş, terleme, kas ve eklem ağrısı gibi belirtilerle seyreden bir zoonotik hastalıktır. Bruselloz esas olarak enfekte hayvanlarla temas ve enfekte süt-süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşmasına rağmen, literatürde aşı kaynaklı olgular da nadiren bildirilmektedir. Burada; genç sığırların aşılama sırasında canlı *Brucella abortus* S19 aşısına maruz kalan bir veteriner hekimde gelişen mesleki bruselloz olgusu sunulmuştur. Yirmi dört yaşındaki erkek veteriner hekim, *B. abortus* S19 aşısı ile sığırları aşılarken aşığı yanlışlıkla sol el başparmağına inoküle etmiştir. Hasta, aşı inokülasyonundan 36 saat sonra Kocaeli Özel Konak Hastanesine başvurmuştur. İlk müracaat ettiğinde aşı inokülasyon yerinde ödem, şişlik ve hassasiyet saptanmış, diğer fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta çalışılan serolojik testler (Rose Bengal ve serum tüp aglütinasyon testi) negatif, rutin biyokimyasal testler ise normal sınırlarda bulunmuştur. Ayrıca inokülasyon yerinden alınan yara kültüründe bakteri izole edilememiştir. Hasta, doksisisiklin ile kemoproflaksi uygulanmasına rağmen olaydan 21 gün sonra ateş, terleme ve testis ağrısı ile tekrar başvurduğu ikinci müracaatında ateşi 38,3 °C olarak saptanmış, inokülasyon bölgesinde fleksiyon sırasında ağrı ve gerginlik yakınması olduğu belirlenmiştir. Laboratuvar incelemesinde aspartat aminotransferaz (AST) 32 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 25 U/L, CRP 8,94 mg/dL, serolojik incelemede

#### ABSTRACT

Brucellosis is a zoonotic disease caused by *Brucella* species that is a gram negative coccobacilli and can cause symptoms such as fever, diaphoresis, arthralgia and myalgia. Although humans become infected by contact with animals or consuming dairy products that are contaminated with *Brucella*, cases in which humans are infected by vaccination are rarely mentioned in the literature. Here, we present the a case of a 24-year old veterinarian who was diagnosed with brucellosis upon being exposed to *Brucella abortus* S19 while vaccinating a young cattle and accidentally inoculating the pathogen to the thumb of his left hand. He was admitted to the Kocaeli Özel Konak hospital 36 hours after the inoculation with an edema and sensitivity to pressure in the inoculation site, while the other physical examination findings were normal. At this stage theserological tests (Rose Bengal and agglutination) were negative, while the rutin biochemical tests were within normal range. In addition, samples collected from the inoculation site didn't show any bacterial growth. Despite chemoprophylactic treatment with doxycycline, the patient developed fever, diaphoresis, and testicular pain 21 days after the contact. His body temperature was 38.3 °C and the patient complained about pain when the finger was bended during his second visit. Laboratory tests showed the aspartat aminotransferaz (AST) level was 32 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 25 U/L, and CRP 8.94 mg/dL. The

<sup>1</sup> Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ANKARA

<sup>2</sup> Özel Konak Hastanesi, KOCAELİ

#### İletişim / Corresponding Author : Ahmet KARAKAŞ

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ANKARA

Tel : +90 312 304 43 08

E-posta / E-mail : akarakas@gata.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 24.10.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 05.02.2012

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2012.64325

Karakas A, Mert G, Coşkun Ö, Alga ÖH, Beşirbellioğlu BA, Eyiğün CP. S19 hayvan aşısının kazayla inokülasyonu sonucu gelişmiş bir bruselloz olgusu. Türk Hij Den Biyol Derg, 2012; 69(1): 37-40.

Rose Bengal pozitif ve standart tüp aglütinasyon testi 1/320 olarak saptanmıştır. Alınan kan kültüründe bakteri izole edilmemiştir. Hastaya klinik belirti ve serolojik bulgular ışığında bruselloz tanısı konarak altı hafta süreyle doksisisiklin (200 mg/gün) ve rifampisin (600 mg/gün) kombinasyon tedavisi verilmiştir. Takip muayenelerinde semptomları kaybolmuş ve relaps görülmemiştir. Veteriner hekimler aşı kaynaklı bruselloz açısından risk altındadırlar. Aşıya maruz kalanlara profilaksi uygulanmalıdır. Ancak aşıya maruziyet sonrasında uygulanacak profilaksinin her zaman hastalık gelişimini engelleyemeyeceği ve temasların yakından takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Bruselloz, Brusella aşıları, Mesleki temas, Veteriner; S19 aşısı

serological tests conducted later showed that the Rose Bengal and the standard serum agglutination test were positive at 1/320, while the blood culture was negative. Based on clinical and serological findings, the patient was diagnosed with brucellosis and treated successfully a combination of doxycycline (200 mg/day) and rifampicin (600 mg/day) for six weeks. The following examinations didn't show any symptoms and no relapse was noted. Veterinarians are at risk to be infected with *Brucella* during vaccination, therefore those infected should receive prophylactic treatment. However, post exposure prophylactic treatment won't always prevent progress of the disease and patients need to be followed up closely.

**Key Words:** Brucellosis, *Brucella* Vaccines, Occupational Exposure, Veterinarian; S19 Vaccine

## GİRİŞ

Bruselloz gram negatif kokobasil olan *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu, insanlarda ateş, terleme, kas-eklem ağrısı gibi belirtilerle seyreden bir zoonotik hastalıktır. Hastalık esas olarak hayvanlarla direkt temas, enfekte et ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşır (1). Bununla birlikte; inhalasyon, solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli, cinsel ilişki ve veteriner hekimlikte kullanılan brusella aşılarına maruziyet sonucu da hastalık geliştiği bildirilmiştir (2-4).

Bu makalede bir veteriner hekimde canlı *Brucella abortus* S19 aşısına maruziyet sonucu gelişen bir bruselloz olgusu sunulmuş ve literatür ışığında temas sonrası olgu yönetimi gözden geçirilmiştir.

## OLGU

*B. abortus* S19 aşısı ile sığırları aşılariken aşığı yanlılıkla sol el başparmağına inoküle eden 24 yaşındaki erkek veteriner hekim olaydan 36 saat sonra inokülasyon yerinde ağrı, kızarıklık ve şişlik şikâyeti ile Kocaeli Özel Konak Hastanesi polikliniğine başvurmuştur. Özgeçmişinde bir özellik olmayan ve daha önce bruselloz geçirmediğini ifade eden hastanın başvurusu sırasında ateşi 36 °C, arteryel

kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 80 atım/dk olarak saptanmıştır.

Fizik muayenesinde sol el başparmak distal eklem üzerinde ödem, hiperemi ve hassasiyet tespit edilmiştir. Diğer fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar incelemesinde; C-reaktif protein (CRP) 27 mg/dL, Rose Bengal ve serum tüp aglütinasyon (STA) testi negatif bulunmuş, rutin biyokimyasal testler ve tam kan sayımı normal olarak saptanmıştır.

Yara kültürünün *Brucella* agara yapılan ekimlerinde bakteri izole edilememiştir. Hastaya 21 gün süreyle 2x100 mg/gün doksisisiklin profilaksisi planlanmasına karşın, hasta temastan 20 gün sonra ateş, terleme ve testislerinde ağrı şikâyeti ile tekrar başvurmuştur. İkinci ziyaretinde ateş 38,3 °C, arteryel kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 90 atım/dk, inokülasyon bölgesinde başparmağın fleksiyonu ile ortaya çıkan ağrı ve gerginlik belirlenmiştir. Laboratuvar incelemesinde aspartat aminotransferaz (AST) 32 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 25 U/L, CRP 8,90 mg/dL, serolojik incelemede Rose Bengal pozitif ve STA 1/320 olarak saptanmıştır. Alınan kan kültüründe bakteri izole edilmemiştir. Hastaya

klirik belirti ve serolojik bulgular ışığında bruselloz tanısı ile altı hafta süreyle doksisisiklin 2x100 mg/gün ve rifampisin 1x600 mg/gün kombinasyon tedavisi verilmiş, takip muayenelerinde semptomlarının kaybolduğu ve relaps görülmediği belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Bruselloz esas olarak insanlara enfekte hayvanlarla temas, kontamine et ve süt ile süt ürünlerinin tüketilmesiyle bulaşmakla birlikte nadir de olsa, cinsel ilişki, kemik iliği nakli ve canlı brusella aşılıyla temas sonucu gelişen olgular da rapor edilmektedir (1, 3-6).

İnsanlarda brusellozun kontrol altına alınabilmesi ancak hastalığın evcil hayvanlarda eradikasyonu ile mümkündür. Bu maksatla geliştirilen brusella aşılı (S19, RB51 ve Rev-1 vb.) dünyanın değişik ülkelerinde kullanılmaktadır (7). Ülkemizde 1960 yılında *Brucella abortus* içeren S19 aşısı (büyükbaş hayvanlar için) ve 1969 yılında *B. melitensis* içeren Rev-1 aşısı (küçükbaş hayvanlar için) üretilmeye başlanmıştır (8). Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından hayvan brusellozunun kontrolü amacıyla 1986 yılında "Türkiye Brusellozis Mücadele Projesi" başlatılmış ve 26 yıl sürdürülmesi hedeflenmiştir (9). Proje kapsamında brusella aşısının yoğun olarak kullanıldığı ülkemizde, veteriner hekim ve teknisyenler arasında aşırı maruziyet sonucu gelişen bruselloz olgularının olması beklenir. Ancak etkin bir sürveyans sisteminin bulunmaması nedeniyle, aşırı kaza sonucu maruz kalan ve enfeksiyon gelişen olgu sayısı tam olarak bilinmemektedir.

Literatürde aşının yanlışlıkla inokülasyonuna bağlı olarak gelişmiş sınırlı sayıda bruselloz olgusu bulunmaktadır. Ashford ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; RB51 *B. abortus* aşısına yanlışlıkla maruz kalan 26 kişinin büyük çoğunluğunun veteriner hekim (21 kişi) olduğu bildirilmiştir. Maruziyet şekli incelendiğinde; 21'inde iğne batması, dördünde aşısının konjunktivaya sıçraması, birinde ise aşının ciltteki açık yarayla teması sonucu meydana geldiği belirtilmiştir. Antibiyotik profilaksisi (doksisisiklin veya

doksisisiklin + gentamisin/amoksisilin/siproflaksisin) uygulanan 25 temasının 19 (%76)'unda en az bir sistemik belirti (ateş, üşüme, terleme, halsizlik, ishal, kas-eklem ağrısı gibi) geliştiği, %27'sinde de bu belirtilerin altı aydan uzun sürdüğü saptanmıştır (4). Bunun dışında, aşı sonrası (RB51 aşısı) düşük yapan bir sığır fetüsü ile temas eden sekiz kişiye profilaksi uygulandığı (beş kişiye doksisisiklin, üç kişiye doksisisiklin + rifampisin) ve hiçbirinde bruselloz gelişmediği bildirilmiştir (5). Blasco ve arkadaşları, Rev-1 aşısına kazayla maruz kalan ve profilaksi uygulanmayan iki veteriner hekimde akut bruselloz tablosu geliştiğini bildirmişlerdir (10). Bunlara ilave olarak, Güney Afrika'da Brusella aşısı flakonu ile oynayan bir çocukta akut enfeksiyon tablosu geliştiği ifade edilmiştir (7). Benzer şekilde, Arjantin'de *B. abortus* S19 aşısının üretildiği bir fabrikada çalışan 30 işçinin %70 (21 kişi)'inde bruselloz geliştiği ve bunlardan sadece dokuzunun kaza sonucu teması (perkütan, inhalasyon ve konjunktival yolla) hatırlayabildiği belirtilmiştir (11).

Temas sonrasında bruselloz gelişimini önlemek amacıyla 3-6 haftalık profilaksi süresi yeterli olabilmektedir (12-14). Dünya Sağlık Örgütü'nce profilaksi süresi altı hafta olarak belirlenmiştir. Aşının cilde inokülasyonu durumunda lokal yara bakımı, tetanoz profilaksisi ve doksisisiklin verilmesi, aşının konjunktivaya sıçraması durumunda ise lokal temizlik ve tek veya ikili kombinasyon ile (doksisisiklin + rifampisin veya trimetoprim-sülfametoksazol) profilaksi önerilmektedir. RB51 aşısı için kullanılan süşun rifampisine dirençli olması nedeniyle profilaksi ve tedavide kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (13). Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nce laboratuvar kaynaklı temaslarda profilaksi süresi üç hafta olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli temas (laboratuvarda *Brucella* kültürlerinin koklanması, perkütan temas ve bakterinin konjunktiva, ağız ve buruna inokülasyonu veya sıçraması) durumunda doksisisiklin (2x100 mg/gün) ve rifampisin (1x600 mg/gün) kombinasyonu, doksisisiklin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda doksisisiklin yerine trimetoprim-sülfametoksazol (160 mg/800 mg) kullanılabilirliği belirtilmektedir. Ayrıca temaslardan

serum örneklerinin alınarak başlangıç serolojik durumlarının belirlenmesi, altı ay boyunca haftalık periyotlarla akut hastalık gelişimi açısından (ateş ve brusellozun diğer klinik belirtileri) izlenmesi ve 2., 4., 6., 24. haftalarda serum aglütinasyon testlerinin tekrarı önerilmektedir (14).

Burada sunulan ve sığır aşılması sırasında yanlılıkla aşığı kendine inoküle eden olguda inokülasyon yerinde meydana gelen lokal reaksiyonlar (şişlik, kızarıklık, ağrı) üç hafta içerisinde kaybolmuştur. Ancak aşının inokülasyonundan sonra doksisisiklin profilaksisine rağmen akut bruselloz tablosu gelişmiştir. Bu nedenle olgu daha sonra altı hafta süreyle doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Her ne kadar kan ve yara kültürlerinde bakteri izole edilememiş olsa da, olgunun daha önce bruselloz geçirmemiş olması, inokülasyondan hemen sonra negatif bulunan ve üçüncü haftada tekrarlanan serolojik testlerde serokonversiyon (Rose Bengal: pozitif, STA:1/320)

saptanması hastalığın aşı suşundan kaynaklandığını doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; ülkemizde bruselloz, hayvan aşılama faaliyetlerine rağmen halen yaygın olarak görülmektedir. Kitlesele hayvan aşılama sırasında istenmeyen maruziyetlerin olabileceği unutulmamalıdır. Maruziyet durumunda lokal yara bakımından (yara temizliği ve gerekirse tetanoz profilaksisi) sonra uygun antibiyotik profilaksisi uygulanmalı ancak antibiyotik profilaksisinin her zaman hastalık gelişimini engelleyemeyeceği göz önünde bulundurulmalı ve temaslılar yakından takip edilmelidir. Ülkemizde aşığı bağılı insan bruselloz olgu sayısı tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılacak aktif sürveys; istenmeyen maruziyet sayısının doğru olarak saptanması, maruziyet sonrası uygulanan profilaktik yaklaşımın etkinliğinin belirlenmesi ve hastalık geliştiğinde uygun şekilde tedavi edilmesi açısından önemli olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; 2669-74.
2. Kotton C.N., Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2007; 44 (6): 857-66.
3. Meltzer E, Sidi Y, Smolen G, Banai M, Bardenstein S, Schwartz E. Sexually transmitted brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*, 2010; 51 (2): 12-5.
4. Ashford DA, di Pietra J, Lingappa J, Woods C, Noll H, Neville B. et al., Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine*, 2004; 22 (25-26): 3435-9.
5. Bardenstein S, Mandelboim M, Ficht TA, Baum M, Banai M. Identification of the *Brucella melitensis* vaccine strain Rev.1 in animals and humans in Israel by PCR analysis of the PstI site polymorphism of its omp2 gene. *J Clin Microbiol*, 2002; 40 (4): 1475-80.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Human exposure to *Brucella abortus* strain RB51-Kansas, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1998; 47 (9): 172-5.
7. Berkelman RL. Human illness associated with use of veterinary vaccines. *Clin Infect Dis*, 2003; 37 (3): 407-14.
8. <http://penvet.gov.tr/lab.asp?a=b&id=33> (Erişim Tarihi: 16.12.2011).
9. [http://www.kkgm.gov.tr/birim/hay\\_sagl/Hastaliklar/brucella.htm](http://www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastaliklar/brucella.htm) (Erişim Tarihi: 16.12.2011).
10. Blasco JM, Diaz R. *Brucella melitensis* Rev-1 vaccine as a cause of human brucellosis. *Lancet*, 1993; 342 (8874): 805.
11. Wallach JC, Ferrero MC, Victoria Delpino M, Fossati CA, Baldi PC. Occupational infection due to *Brucella abortus* S19 among workers involved in vaccine production in Argentina. *Clin Microbiol Infect*, 2008; 14 (8): 805-7.
12. Kılıç S, Babür C. Biyolojik silah olarak bakteriler: Kategori B ajanlar. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2006; 63 (1,2,3): 47-66.
13. <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf> (Erişim Tarihi: 16.12.2011).
14. Laboratory-acquired brucellosis-Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008; 57 (2): 39-42.