

DERLEME

Meme enfeksiyonlarında *Brucella* cinsi bakterilerin rolüSevil ALKAN¹, Oruç Numan GÖKÇE²¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale,²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 24.08.2021; Kabul tarihi: 16.09.2021

Sorumlu yazar: Sevil ALKAN, *Adres:* Barbaros Mh, Terzioğlu Yerleşkesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,17040, Çanakkale, *E-posta:* s-ewil@hotmail.com, *Telefon:* +905066873768.

ÖZET

Meme enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir, en sık izole edilen bakteri türü de *Staphylococcus aureus*'tur. *Brucella* cinsi bakteriler de meme enfeksiyonlarında nadiren de olsa etken olabilir. Bruselloz genellikle hayvanlarda mastit nedeni olarak bilinse de insan enfeksiyonlarının da bildirimleri özellikle endemik ülkelerden olmaktadır. Brusellozda meme tutulumu bakteriyemi sonucu gelişebilir ve komplike hale gelebilir. Bruselloz meme tutulumları meme kanseri veya memenin granülomatöz hastalıkları ile karıştırılabilir. Tanısında bakteriyolojik olarak etkenin gösterilmesi esastır. Ülkemizden bildirilen olgular genel literatürde önemli yer kaplamaktadır. Bu derleme çalışmasında meme enfeksiyonlarında brusellozun rolünü literatür eşliğinde gözden geçirmeyi ve bu hastalık hakkında farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: *Brucella spp.*, bruselloz, meme, mastitRole of *Brucella* species bacteria in breast infections

ABSTRACT

Breast infections are usually polymicrobial, with *Staphylococcus aureus* being the most commonly isolated bacterial species. *Brucella* bacteria can also be a causative agent in breast infections, although rarely. Although brucellosis is generally known as the cause of mastitis in animals, human infections are also reported, especially from endemic countries. Breast involvement in brucellosis may develop as a result of bacteremia and become complicated. Brucellosis breast involvement can be confused with breast cancer or granulomatous diseases of the breast. It is essential to show the agent bacteriologically in its diagnosis. Cases reported from our country occupy an important place in the general literature. In this review study, we aimed to review the role of brucellosis in breast infections in the light of literature and to raise awareness about this disease.

Keywords: *Brucella spp.*, brucellosis, breast, mastitis

GİRİŞ

Meme enfeksiyonları sıklıkla polimikrobiyaldir ve çok çeşitli organizmalar izole edilir. Primer meme apseleri emzirmeyen kadınların <%1'inde, emziren kadınların ise %11'sinde saptanır [1]. Russell ve ark. [1] tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında; en sık etken *Staphylococcus aureus* olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise; apselerin mikrobiyolojisinde boyuta göre önemli bir farklılık olduğu saptanmıştır. Daha küçük apselerde (≤ 3 cm) ağırlıklı olarak miks anaeroblar (%54) bulunurken, daha büyük apselerde *S. aureus* (%29) ve diğer aerobik mikroorganizmaların (%33) baskın olduğu bildirilmiştir [2].

Bruselloz hemofagositer sistemi tutabilen, bakteriyemi yapma özelliği ile birçok farklı organı etkileyebilen, uzun süreli ateşli hastalık yapan, fokal belirtilerini eşlik edebileceği, hücre içi *Brucella spp.* bakterisinin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bruselloz, özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen, dünya genelinde en yaygın zoonotik hastalıklardan biridir. Özellikle Akdeniz ülkeleri (Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye, Kuzey Afrika), Orta Doğu, Doğu Avrupa ülkeleri bu hastalık

için endemik bölgelerdir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2017 yılında 6457 yeni bruselloz vakası bildirilmiştir. Klasik bilgi olarak, küçük-büyükbaş hayvan (koyun, keçi ve sığır gibi) teması sonucu veya enfekte et, süt, süt ürünlerinin tüketilmesi ile insanlara bulaştığı bilinir. Laboratuvar kaynaklı, enfekte aerosollerin inhalasyonu, transfüzyon ve organ transplantasyonu ile bulaşların da olduğu bildirilmiştir. *Brucella* cinsi bakteriler, hayvanlarda da enfeksiyona neden olur. Hayvanlarda yavru atma, kısırılık ve mastit etkenidir [3-5].

Meme dokusu da bu enfeksiyon seyri sırasında etkilenbilir. Granülomatöz mastitte etken olan mikroorganizmalardandır [6,7]. Bu derleme çalışmasında meme enfeksiyonlarında brusellozun rolünü literatür eşliğinde gözden geçirmeyi ve bu hastalığa farkındalık oluşturmayı amaçladık.

BRUSELLOZ FOKAL TUTULUMLAR

Bruselloz, çeşitli organlara hematogen yayılım yolu ile komplike hale gelebilir. En yaygın olarak osteoartiküler, ürogenital veya merkezi sinir sistemlerinde fokal belirtilerle ortaya çıktığı bilinmektedir. Hatta tedavisinde bazen cerrahi gerektirecek düzeyde komplike hale gelebilir [8-15]. Ülkemizden yapılan

güncel bir çalışmada; 230 hasta dahil edilmiş ve hastaların 98'sinde (%42,6) hastada fokal tutulum izlendiği belirtilmiştir [15].

LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Yumuşak doku tutulumu hastalığın nadir görülen bir durumudur. Brusellozun meme tutulumu hayvanlarda sıklıkla saptanabilirken, insanlarda son derece nadirdir. Brusella cinsi bakterilere bağlı hayvanlarda memede kronik mastit bilinmektedir, ancak insanlarda bu tutulum nadirdir. Klinik bulguların sinsi olması ve tanıdaki zorluklar hastalığın komplike hale gelmesine neden olabilir. Memenin diğer hastalıklarından (maligniteler, apseler, granüloamatöz meme hastalıkları, gibi) ayırt edilmesi zordur [7,16,17]. Ülkemizden olası anne sütü kaynaklı bruselloz olgu bildirimlerinin de olması, brusellozun meme tutulumunun bildirilenden az olduğunu düşündürmektedir [18-21]. Çalışmamızda *Brucella* cinsi bakterilerin insanlardaki meme tutulumunu irdeleyerek, farkındalığı oluşturmayı amaçladık.

Bruselloz ve meme tutulumu açısından literatür gözden geçirildiğinde, ilk vakaların 1970'li yıllarda bildirildiği saptandı [7,16]. *Brucella* cinsi bakterilere bağlı gelişen meme enfeksiyonu olguları Tablo 1'de özetlendi [7,16,17,22-30]. Çalışmamız sonucu sunulan olgulara ait ilgi çekici bulgular aşağıdaki şekilde özetlendi.

İspanya'dan Gasser ve ark. [16], meme tümörü şüphesi olan bir kadının meme dokusundan *Brucella melitensis* izolasyonunu rapor etmiştir. Bu olgunun cerrahi drenaj ve antimikrobiyal tedavisinden üç hafta sonra diğer memede apse geliştiği ve kültüründe *B. melitensis* üretildiği bildirilmiştir.

Suudi Arabistan'dan 39 yaşında kadın hastada *B. melitensis*'in etken olduğu bir meme apsisi olgusu bildirilmiştir [17].

Ülkemizden Akay ve ark. [7] 52 yaşında inflamatuvar meme karsinomundan ayırt edilmesi zor olan bilateral brusella mastitli olguyu bildirmiştir. Yine ülkemizden, Cokça ve ark. [20] da gebe brusella mastiti olan bir hasta bildirmiştir.

Gerek ulusal gerekse uluslararası literatürde bildirilmiş olan vakalar 1'de özetlendi [6,7,16-28]. Sunulan tüm olgular kadın cinsiyette olup, 18 olguya ulaşıldı. Bunların 6'sı bilateral, 10'u unilateral tutulumlu iken iki olguya ait bilgiye ulaşılamadı. Bildirilen 9 olgunun meme kültürlerinde *B. melitensis* izole edilmiştir (Tablo 1).

Ibrahim ve ark. [26], *B. melitensis*'teki kümelenme ve biyofilm oluşturma özelliği olduğundan meme enfeksiyonlarına da neden olabileceği hipotezini öne sürmüştür. Ancak bu konuda kesin bilimsel temeller henüz oluşmamıştır.

Bruselloz meme tutulumu izole olabileceği gibi aynı anda farklı iki tutulumla da gelebileceği literatürde bildirilmiştir [26]. Ibrahim ve ark. [26], aynı anda meme apsisi ve bruselloza bağlı kalp pili enfeksiyonu ile başvuran orta yaşlı Lübnanlı bir kadın olguyu sunmuştur. İspanya'dan Gasser ve ark. [16], üveyit belirtileri de olan bir olgu bildirmiştir.

Çokça ve ark. [22] *B. melitensis*'in neden olduğu aksiller lenfadenopati ile birlikte bilateral çoklu meme apsisi olgusu, Nemenqani ve ark. [29] 6 olguluk serisinde iki meme apsisi olgusu bildirmiştir. Bruselloza bağlı meme apsesinin tedavisinde tercih edilen yöntem, bildirilen olgularda antimikrobiyal tedaviye ilaveten iğne aspirasyonu idi [15,29,30]. Erdem ve ark.

Tablo 1. *Brucella* cinsi bakterilere bağlı gelişen meme enfeksiyonu olan olguların özet tablosu.

Yaş	Cinsiyet	Yazar, ülke	Tutulmuş taraf, etken	Etken
52	Kadın	Akay ve ark. [7], Türkiye	Bilateral	-
-	Kadın	Gasser ve ark. [16], İspanya	Bilateral	<i>B. melitensis</i>
39	Kadın	Al Abdely ve ark. [17], Suudi Arabistan	-	-
33	Kadın (gebe)	Cokça ve ark. [22], Türkiye	Bilateral	<i>B. melitensis</i>
46	Kadın	Gilbert ve ark. [23], Almanya	-	-
33	Kadın (gebe)	Jensenius ve ark. [6], Norveç (İran vatandaşı)	Bilateral	PCR yöntemi ile <i>B. melitensis</i> , <i>B. abortus</i> ve <i>B. suis</i> geni ile %100 homoloji saptanmış.
48	Kadın (meme implantı mevcut)	Memish ve ark. [24], Suudi Arabistan	Unilateral	-
46	Kadın	Gürleyik [25], Türkiye	Unilateral	-
52	Kadın	Ibrahim ve ark. [26], Lübnan	Unilateral	<i>Brucella spp.</i>
63	Kadın	Erdem ve ark. [27], Türkiye	Unilateral	<i>Brucella spp.</i>
48	Kadın	Ibis ve ark. [28], Türkiye	Unilateral	-
20-48 (ortanca 22 yıl)	Kadın (1 olgu gebe, 1 hasta emziriyor, toplam 6 olgu)	Nemenqani ve ark. [29], Suudi Arabistan	2 olgu bilateral, 4 olgu unilateral	<i>B. melitensis</i>
77	Kadın	Tsironi ve ark. [30], Yunanistan	Unilateral	<i>B. melitensis</i>

[27] ile Gürleyik [25] de benzer şekilde, ince iğne aspirasyon biyopsisinin hem lokal tedavide hem de tanısal anlamda değerli olduğunu bildirmiştir.

Brusellozun tanısında mikrobiyolojik olarak kültürde üretilmesi ve/ veya serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Serolojik yöntemler; Rose-Bengal testi, serum tüp aglütinasyon testi (STA), anti-Brucella Coombs testi, brucellacapt ve "Enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) testleridir. Bu serolojik testler içerisinde ucuz ve kolay uygulanabilir olması gibi avantajları nedenleri ile en sık tercih edilen STA testidir. Ancak bu testlerin, tek başına hastalık evresini ayırt edememesi, bazılarının geçirilmiş enfeksiyonu ekarte ettirememesi, blokan antikorlara bağlı yanlış negatif sonuç alınması ve bazı mikroorganizmalarla çapraz reaksiyon göstermesi gibi olumsuz yönleri de vardır. Ayrıca antibiyotik kullanımı olan hastalarda kültür üremeleri de etkilenebilir [4,14]. Bu da zaten nadir görülen bu hastalıkta tanı almayı geciktiren nedenlerden olabilir.

Gilbert ve ark. [23] ile Nemenqani ve ark. [29] ise memenin granülatöz hastalığına benzer memede değişiklikleri olan brusella mastit olgularını bildirmiştir. Hastalara genellikle klinik bulgular ve serolojik testlerin kombinasyonu ile tanı konulduğundan ve bazen hastalara biyopsi veya ince iğne aspirasyon sitolojisi uygulanmadığından, bu olgulara ait sitomorfolojik özellikler literatürde iyi karakterize edilmemiştir [29]. Nemenqani ve ark. 'nın [29] olgu serisi çalışmamız konusunda yayımlanmış en geniş seri idi. Bu olgu serisinde patolojik incelemeler; daha çok sellüler olup, iki vakada kötü şekilli epiteloid granülomlar, birkaçı granülomlarla ilişkili olan çok sayıda ayrılmış dev hücreler ve tüm olgularda nötrofilik arka plan ortak bir özellik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, granülomlardan ayrılan dev hücrelerin varlığı yararlı bir özellik olarak tanımlanmıştır. Kazeifikasyon nekrozu ise hiçbir olguda tespit edilmemiştir [29]. Diğer sunulan olgularda ise patolojik olarak identifikasyon net tanımlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Russell SP, Neary C, Abd Elwahab S, et al. Breast infections - Microbiology and treatment in an era of antibiotic resistance. *Surgeon* 2020;18(1):1-7.
2. Saboo A, Bennett I. Trends in non-lactation breast abscesses in a tertiary hospital setting. *ANZ J Surg* 2018;88(7-8):739-44.
3. Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: A retrospective evaluation of 480 patients. *Medecine Maladies Infect* 2002;32:485-93.
4. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoontikvektorel-bruselloz/istatistik>. Erişim 10 Haziran 2021.
5. Corbel MJ. İnsanlarda ve hayvanlarda bruselloz. *Epidemiyoloji. Cenevre, İsviçre: Dünya Sağlık Örgütü*. Erişim 10 Haziran 2021.
6. Jensenius M, von der Lippe B, Hermansen NO, et al. Brucellar mastitis: Presentation of a case and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):98-100.

Bu hastalığın tedavisi için sunulan olgularda öneri, tetrasiklin, rifampisin ve ampisiline kombinasyonu ve klasik bruselloz süresi olan 6 haftadan daha uzun süreli olması yönündedir [29]. Bazı yazarlar ise 6 ay süre ile sadece doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu önermiştir [26,28]. Ancak bir konsensus bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda brusellozun diğer organ tutulumları konularında literatür bilgisi mevcutken, fokal tutulumlardan olan meme tutulumu konusunda sadece bir vaka serisi ve sınırlı olgu bildirimlerine rastlandı. Bildirilen olgularda da gerek tanısal gerek tedavi yönetimi konusunda fikir birliği olmadığı saptandı. Bu da tanısal olarak bu etkenin geç üreyen bir bakteri olmasına veya ön tanıda düşünülmemesi gibi nedenlere bağlı olarak, bu hastalığın atlandığı ihtimalini düşündürülebilir.

Sonuç olarak; brusellozun endemik olduğu bölgelerde meme hastalıklarının ayırıcı tanısında bruselloz akılda tutulmalıdır. Bu gibi durumlarda mamografi ve ultrasonografi ile apse varlığı doğrulanabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, ultrasonografik olarak tartışmalı vakaları aydınlatmaya yardımcı olabilir. Başarılı bir çözüm için kombine ve uzun süreli antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Bu mikrororganizmanın büyüme hızının yavaş olması nedeniyle, laboratuvar kesin tanıda sınırlı bir değere sahip olup, brusellozdan şüphelenilen vakalarda mikrobiyoloji laboratuvarı ile irtibata geçilmelidir. Bu hastalıkla ilgili gerek patofizyolojinin anlaşılmasında gerekse de tedavi süre/kombinasyon konusunda klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

7. Akay H, Girgin S, Ozmen CA, Kilic I, Sakarya H. An unusual bilateral mastitis in a postmenopausal woman caused by brucellosis. *Acta Chir Belg* 2007;107(3):320-2.
8. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352(22):2325-36.
9. Erkoç M, Alkan S. An unusual cause of orchietomy: Brucella epididymo-orchitis that does not respond to the treatment. *J Microbil Infect Dis* 2015;5(2):89-92.
10. Alkan-Çeviker S, Günel Ö, Elmaslar-Mert HT, Köksal E. Brucella septic arthritis and abscess in hand joint. *Klinik Derg* 2020;33(2):185-7.
11. Coşkun Ö, Gül H, Mert G, et al. Brusella Epididimo-Orşiti: Retrospektif Çalışma. *Balkan Medical Journal* 2009;2009(3):220-25.
12. Turunç T, Kuşun E, Demiroğlu Y, Alışkan E. Bruselloza bağlı nadir görülen tutulum ve komplikasyonlar ile seyreden 46 olgunun değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal* 2014;39:829-39.

13. Üstün C, Güven T. Akut piyelonefrit ile komplike brucelloz olgusu. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37(2):151-3.
14. Alkan Çeviker S, Elmaslar Mert H, Gedik M. Akut kolisitit ile başvuran atipik brucelloz olgusu. *Sakarya Tıp Dergisi* 2019;9(4):702-5.
15. Demirdal T, Sen P. Risk factors for focal involvement in brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;97(1):115003.
16. Gasser I, Almirante B, Fernández-Pérez F, Mendoza C. Bilateral mammary abscess and uveitis caused by *Brucella melitensis*-report of a case. *Infection* 1991;19(1):44-5.
17. Al Abdely HM, Halim MA, Amin TM. Breast abscess caused by *Brucella melitensis*. *J Infect* 1996;33(3):219-20.
18. Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: Probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* 2000;4:55-6.
19. Sahin IH, Çalışır C, Güldüren HM, Tekin-Koruk S, Dogrusoy Y. Anne sütüyle bulaşma izlenen bir brucelloz olgusu. *Klimik Dergisi* 2011;24:126-8.
20. Celebi G, Külah C, Kiliç S, Ustündağ G. Asymptomatic *Brucella* bacteraemia and isolation of *Brucella melitensis* biovar 3 from human breast milk. *Scand J Infect Dis* 2007;39(3):205-8.
21. Çetin N, Akduman İ, Kaya A, Helvacı M, İnce Bağ Ö. Yenidoğanda brucelloz olgusu. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2009;19(1):46-8.
22. Cokça F, Azap A, Meço O. Bilateral mammary abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1999;31(3):318-9.
23. Gilbert P, Holst F, Rossbach J, Pauli HK. Durch Brucellose verursachte granulomatöse non puerperale mastitis-eine Kasuistik. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1991;51:747-9.
24. Memish ZA, Alazzawi M, Bannatyne R. Unusual complication of breast implants: *Brucella* infection. *Infection* 2001;29(5):291-2.
25. Gurleyik E. Breast abscess as a complication of human brucellosis. *Breast J* 2006;12(4):375-6.
26. Ibrahim D, Dabbous H, Abi Aad Y, Araj GF, Rizk NA. Simultaneous *Brucella* breast and pacemaker infection. *ID-Cases* 2019;15:e00485.
27. Erdem G, Karakas HM, Yetkin F, Alkan A, Firat AK, Kahraman B. Brucellar breast abscess. *Breast* 2006;15(4):554-7.
28. Ibis C, Albayrak D, Yagci M. Bilateral brucellar breast abscess in a 48-year-old woman. *Ann Saudi Med* 2009;29(2):158.
29. Nemenqani D, Yaqoob N, Khoja H: Breast Brucellosis in Taif, Saudi Arabia: Cluster of six cases with emphasis on FNA evaluation. *J Infect Dev Ctries* 2009,3:255-9.
30. Tsironi M, Andriopoulos P, Kalkani M, Asimakopoulos G. Human mammary abscess caused by *Brucella melitensis*: A case report. *Int J Infect Dis* 2003;7(3):236.