

Brusellozda Spesifik Olmayan Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Nonspecific Hematological and Biochemical Laboratory Tests in Brucellosis

¹Canan Eryıldız, ²İlknur İşler Bütün, ¹Pervin Özlem Balcı

¹Tokat Devlet Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, Tokat

²Tokat Devlet Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya
Laboratuvarı, Tokat

Yazışma Adresi:

Dr. Canan Eryıldız

¹Tokat Devlet Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, 60100
Tokat, Türkiye

Tel: +90 356 212 9500-
1283

GSM: +90 5052543167

Fax: +90 356 2133179

E-
mail:ibutun89@gmail.co
m

Özet

Amaç: Bu çalışmada brusellozlu hastalarda bruselloza özgü olmayan çeşitli hematolojik ve biyokimyasal testlerin hastalık ile ilişkisini irdelemek amaçlandı.

Materyal ve metod: Bruselloz ön tanılı hastalardan Rose-Bengal testi pozitif ve Brucellacapt aglütinasyon titresi $\geq 1/160$ olan 134 hastanın tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri kayıtlardan retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Brusellozlu hastaların %3.8'inde lökopeni, %6.9'unda lökositoz, %22.3'ünde anemi, %10'unda trombositopeni, %51.4'ünde CRP pozitifliği, %23.2'sinde ALT yüksekliği, %16.1'inde AST yüksekliği, %25.9'unda ESH artışı saptandı. CRP, ALT ve ESH testlerinde titreler arasında farklılık gözlemlendi.

Sonuç: Brusellozun tanı ve takibinde spesifik testlerin yanında özellikle CRP, ALT ve ESH olmak üzere nonspesifik testlerin de kullanılmasının yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, tam kan sayımı, biyokimyasal belirteçler

Abstract

Background: In this study, it is aimed to research the relationship between various nonspecific hematological and biochemical markers in patients with brucellosis.

Methods: Laboratory findings of the 134 patients in July 2011-November 2012 and were prediagnosed with brucellosis were retrospectively screened. Rose Bengal tests were positive and Brucellacapt agglutination titers were $\geq 1/160$ in our cases. Complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were evaluated.

Results: There were leukopenia in %3.8, leukocytosis in %6.9, anemia in %22.3, thrombocytopenia in %10, increased ESR in %25.9, CRP positivity in %51.4, increased ALT level in %23.2, increased AST level in %16.1 of patients. CRP, ALT and ESR levels were statistically different when evaluated according to agglutination titers.

Conclusions: From these results it was concluded that using the nonspecific tests including especially CRP, ALT and ESR beside the specific tests may be useful in diagnosis and follow up of brucellosis.

Key words: Brucellosis, complete blood count, biochemical markers

Giriş

Bruselloz gram negatif kok veya kokobasil şeklinde, fakültatif hücre içi patojenler olan *Brucella* cinsi bakterilerin oluşturduğu zoonotik bir enfeksiyondur (1,2). Hastalık sığır ve koyun yetiştiriciliği yapılan pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir (3). Olguların çoğunda enfeksiyonun kaynağı pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri olmakla birlikte veterinerlerde, laboratuvar veya kesimhanede çalışanlarda hastalık solunum, konjonktiva veya deri yoluyla da geçebilmektedir.

Brusellozun hematolojik bulguları arasında yer alan anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluklarını saptayabilmek açısından rutin hematolojik testlerin yapılması önemlidir (4,5). Karaciğer enzimlerinde yükselme, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nda artış da brusellozda görülebilen laboratuvar bulgularındandır (6).

Hastalığın tanısı anamnez, fizik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testleri, radyolojik inceleme, kültür, serolojik ve moleküler testleri içeren çeşitli yaklaşımlarla yapılabilmektedir (7,8).

Brusellozun serolojik tanısında Rose-Bengal lam aglütinasyon testi, “dipstick” testi, serum aglütinasyon testi, Coombs (antihuman globulin) test, Brucellapt, enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), indirect fluorescent antibody test (IFA), immünkromatografik lateral flow assay testleri yer almaktadır. Brucellapt, immuncapture aglütinasyon tekniğine dayalı, özgüllük, duyarlılık ve performansı Coombs testine benzeyen, aglütine olabilen antikolar ile blokan antikoları tek adımda saptayabilen, uygulaması kolay ve hızlı bir

testtir. Kesin tanı bakterinin kültürden izolasyonudur (2,7,9).

Çalışmada amacımız brusellozlu hastalarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin hastalıkla olan ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Temmuz 2011-Kasım 2012 tarihleri arasında Tokat Devlet Hastanesi poliklinik ya da servislerinde bruselloz ön tanısı ile laboratuvara gönderilen hasta numunelerinin çeşitli hematolojik ve biyokimyasal test sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Rose Bengal aglütinasyon testi (Seromed, Türkiye) pozitif ve Brucellapt (Vircell, İspanya) aglütinasyon titresi 1/160 ve üzerinde olan 20-60 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Mindray BS800M (Mindray, Çin) cihazı ile belirlenen serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, Beckman Coulter Immage cihazı (Beckman Coulter, USA) ile tespit edilen CRP değeri, Alifax (Alifax, İtalya) cihazı ile ölçülen eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve Beckman Coulter Gen-S (Beckman Coulter, USA) cihazı ile belirlenen hemoglobin miktarı ile lökosit ve trombosit sayıları çalışmada kullanıldı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 programı ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmada 83'ü erkek, 51'i kadın olmak üzere yaş ortalaması 40.9±11.3 olan toplam 134 hastanın laboratuvar değerleri

kullanılmıştır. Hastaların tam kan sayımı sonuçlarına ait veriler Tablo 1’de,

transaminazlar, CRP ve ESH değerlerindeki artış oranları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Tam kan sayımı testi sonuçlarının aglütinasyon titrelerine göre dağılımı

Brucellacapt aglütinasyon titresi	İncelenen hasta sayısı	Lökopeni ^a		Lökositoz ^b		Anemi ^c		Trombositopeni ^d	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1/160	35	1	2.8	2	5.7	4	11.4	2	5.7
1/320	29	1	3.4	2	6.8	6	20.6	4	13.7
1/640	30	0	0	3	10.0	5	16.6	3	10.0
≥1/1280	36	3	8.3	2	5.5	14	38.8	4	11.1
Toplam	130	5	3.8	9	6.9	29	22.3	13	10.0

^a : Lökosit sayısı < 4000/μl

^b : Lökosit sayısı > 10000/μl

^c : Hemoglobin < 12.5 g/dl (kadın), <13.5 g/dl (erkek)

^d : Trombosit sayısı < 150000/μl

n: Tanımlanan kriterlere sahip hasta sayısı

Tablo 2. Transaminazlar, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı test sonuçlarının aglütinasyon titrelerine göre dağılımı

Brucellacapt aglütinasyon titresi	AST artışı ^e			ALT artışı ^f			CRP pozitifliği ^g			ESH artışı ^h		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
1/160	32	2	6.2	31	6	19.3	30	9	30.0	23	7	30.4
1/320	25	4	16.0	25	5	20.0	23	9	39.1	17	2	11.7
1/640	28	5	17.8	27	5	18.5	25	14	56.0	15	3	20.0
≥1/1280	33	8	24.2	33	11	33.3	25	21	84.0	22	8	36.3
Toplam	118	19	16.1	116	27	23.2	103	53	51.4	77	20	25.9

^e : AST > 45 U/L

^f : ALT > 40 U/L

^g : CRP > 8 mg/L

^h : >20 mm/saat

n: Tanımlanan kriterlere sahip hasta sayısı

N: İncelenen hasta sayısı

Brucellacapt aglütinasyon titresi ile incelenen laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde ESH değerlerinde 1/320 ile \geq 1/1280 titreleri arasında ($p=0.024$), ALT'de 1/160 ve 1/640 ile \geq 1/1280 titreleri arasında (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.040$) ve CRP'de 1/160 ile \geq 1/1280 titreleri arasında ($p=0.029$) anlamlı fark bulundu.

Tartışma

Bu çalışmada, brusellozun tanı ve takibinde serolojik testlerin yanında, tam kan sayımı, CRP, ESH, karaciğer fonksiyon testleri gibi hastalığa spesifik olmayan rutin testlerin de kullanılabilmesi gösterildi.

Bruselloz, tüm dünyada görülen, birçok organ ve sistemi tutabilen, doğru tanı konulmaz ve tedavi edilmezse morbidite ve mortaliteye yol açabilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Tanısında altın standart bakteriyolojik kültürdür. Ancak kültürde etkenin üretilmesi için materyalin hastalığın belirli dönemlerinde alınması gerekliliği, hastanın antibiyotik kullanması gibi durumlarda etkenin izolasyon şansının azalması, kültür için laboratuvarında özel şartların gerekmesi ve bu yöntemin zaman alıcı olması gibi nedenlerle tanıda indirekt laboratuvar yöntemlerine başvurulmaktadır (3). Serolojik teknikler, brusellozun tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak tedavinin izleminde serolojik testlerin yararı düşüktür (7,9). Tam kan sayımı, ESH, CRP ölçümü ve karaciğer fonksiyon testleri gibi bruselloza özgü olmayan laboratuvar testleri, tanıya yardımcı olan, tedavi izleminde yararlanılan ve hastalığın seyrinde gelişebilecek komplikasyonları takip etmek açısından kullanılabilen testler arasında yer almaktadır (4,5,7,10). Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak, hastaların tanı ve takibinde

kullanılan serolojik ve spesifik olmayan rutin testlerin bruselloz tanı ve takibinde yararlı olduğu gösterildi.

Brusellozda hematolojik tutulum sık olmakla birlikte bu durum ciddi hastalıklara nadiren yol açar (8). Brusellozun hematolojik komplikasyonları arasında anemi, lökopeni veya lökositoz, trombositopeni bulunmaktadır. Bu değişikliklerin etyolojisinde hemofagositoz, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immun yıkım rol almaktadır (4,11). Brusellozlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda %5-10.3 oranlarında lökositoz, %1.6-30 lökopeni, %12.9-74 anemi ve %4.8-33 trombositopeni saptanmıştır (8,12-16). Bizim çalışmamızda da %6.9 lökositoz, %3.8 lökopeni, %22.3 anemi, %10 trombositopeni tespit edilmiştir. Bu oranlar konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Brucellacapt aglütinasyon titreleri arasında ise bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ağca ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada da lökosit, eritrosit ve trombosit sayısı ile standart tüp aglütinasyon titresi arasında korelasyon saptanmamıştır (10). Bu sonuçlara göre tam kan sayımının tanıya yardımcı olmasından çok hematolojik tutulum varlığının takip edilmesi ve klinik takip açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Eritrosit sedimentasyon hızının kullanım alanlarından biri de enfeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemidir (17). Brusellozlu hastalarda ESH artışı %30-90 arasında olup çalışmamızda bu oran %25.9 ile diğer çalışmalara göre nispeten düşük seviyede saptanmıştır (10,12,16). Bu durum, hastaların klinik özelliklerini bilmemizden kaynaklanabilir.

C-reaktif protein inflamatuvar hastalıklarda artan ilk akut faz reaktanlarından ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde de kullanılır (18). Brusellozda da hastaların CRP düzeyinde yükselme gözlenmektedir (19). Yapılan çeşitli çalışmalarda brusellozda CRP'de %40-88 oranlarında artış tespit edilmiştir (8,10,14,20). Ağca ve ark. hastaların standart tüp aglütinasyon titresi ile CRP düzeyi arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır (10). Çalışmamızda da benzer sonuçlarla hastaların %51.4'ünde CRP pozitifliği saptanmış olup CRP değerlerinde 1/160 ile $\geq 1/1280$ aglütinasyon titreleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu verilere göre CRP'nin tanıyı destekleyici parametrelerden biri olduğu ve yüksek antikor titresi varlığında serumda daha yüksek seviyede bulunabileceği kanısına varılmıştır.

Akut brusellozda granümatöz veya nonspesifik hepatite bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hafif artış görülebilmektedir (4). ALT, AST'ye kıyasla karaciğere daha özgün bir enzim olup karaciğeri etkileyen hastalıklarda AST'den yüksektir (21). Buzgan ve ark.'nın yaptığı ve 1028 hastayı kapsayan çalışmada %24.8 transaminaz yüksekliği, Demirarslan ve ark.'nın yaptığı ve 213 brusellozlu hastayı içeren çalışmada ise hastalarda %31.5 ALT yüksekliği tespit edilmiştir (5,13). Ağca ve ark. hastaların AST ve ALT düzeyleri ile standart tüp aglütinasyon titreleri arasında korelasyon olduğunu belirlemişlerdir (10). Çalışmamızda ise olguların %16.1'inde AST, %23.2'sinde ALT artışı tespit edilmiştir. Aynı zamanda ALT değerlerinde 1/160 ve 1/640 titreleri ile $\geq 1/1280$ aglütinasyon titresi arasında anlamlı fark bulunmuştur. ALT'nin brusellozda AST'ye oranla tanıyı daha destekleyici bir test olduğu ve yüksek aglütinasyon titresinde

düşük titreye kıyasla hastada daha fazla arttığı görülmüştür.

Bu çalışma, Brusella aglütinasyon titresinin, rutin laboratuvar testleriyle her zaman korele olmadığını, takiplerde, testlerin, hastanın kliniğiyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Brusellozun tanısında birincil olarak hastalığa özgü testler kullanılmakla birlikte, hastalarda tanıya yardımcı olması ve özellikle komplikasyonların belirlenebilmesi açısından CRP, ALT ve ESH başta olmak üzere nonspesifik laboratuvar testlerinin kullanımının faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Kaynaklar

1. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. Francisella ve Brucella (çeviri: Z. Çetinkaya). Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, ed. Klinik Mikrobiyoloji, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2009:815-34.
2. Sümerkan B. Brucella türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008:2237-43.
3. Tevfik Cengiz A, İftar Dolapçı G. Brucella'ların özellikleri ve brusellozda tanı yöntemleri. Ankara Üniv Tıp Fak Mec. 1997;50:41-6.
4. Dilek İ, Durmuş A, Karahocagil MA, Akdeniz H, Karsen H, Baran Aİ, Evirgen Ö. Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. Turk J Med Sci. 2008;38:421-4.
5. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. Enfeksiyon Hastalıkları ve

- Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008:897-909.
6. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, Akdeniz H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14:469-78.
 7. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;365:12-7.
 8. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey – an overview. *Int J Infect Dis* 2012;16:228-235.
 9. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:833-45.
 10. Ağca H, Ertugay G. The relationship between standard tube agglutination titers in brucellosis and biochemical and hematologic parameters. *J Clin Anal Med.* 2012;3:432-4.
 11. Baysal B. Brucella. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö, ed. *Temel ve Klinik ve Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999:571-7.*
 12. Doğan Toklu G, Etem Akağaç A, Ağca H. Brusellozda spesifik olmayan laboratuvar testlerinin tanıdaki önemi. *J Clin Exp Invest.* 2012;3:87-90.
 13. Demiraslan H, Aksöz S, Metan G, Doğanay M. Güneydoğu Anadolu'da ikinci basamak bir hastanede brusellozlu hastaların klinik/laboratuvar bulguları ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *Flora.* 2011;16:152-9.
 14. Uluğ M, Can Uluğ N. Brusellozlu 78 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2010;23:89-94.
 15. Kaya S. Bruselloz ve tedavi sorunu. *İnfek Derg.* 2006;20:227-30.
 16. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfek Derg.* 2003;17:1-4.
 17. Plebani M, Piva E. Erythrocyte sedimentation rate. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:621-6.
 18. Johnson AM, Rohlf s EM, Silverman LM. Proteinler (çeviri: S. Demir). Arslan D, ed. *Klinik Kimyada Temel İlkeler, Palme Yayıncılık, Ankara, 2005:325-51.*
 19. Bayraktar M, Bayraktar N, Bayındır Y, Durmaz R. Brusellozlu hastalarda serum C-reaktif protein, demir ve ferritin düzeylerinin tanı ve izlemdeki değeri. *Ankem Derg.* 2005;19:61-3.
 20. Özkurt Z, Erol S, Parlak M, Yılmaz Ş. Bruselloz: 50 olgunun değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv Tıp Derg.* 1998;30:99-103.
 21. Henderson AR, Moss DW. Enzimler (çeviri: T. Onat). Arslan D, ed. *Klinik Kimyada Temel İlkeler, Palme Yayıncılık, Ankara, 2005:352-89.*