



Bruselloza Bağlı Nadir Görülen Tutulum ve Komplikasyonlar ile Seyreden 46 Olgunun Değerlendirilmesi

Involvement and Complications Associated with Brucellosis Connected Rare Evaluation of 46 Cases

Tuba Turunç¹, Ebru Kurşun¹, Y.Ziya Demiroğlu¹, Eda Alışkan²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Cukurova Medical Journal 2014;39(4):829-839.

ÖZET

Amaç: Çalışmamız, insan brusellozunun atipik tutulumu ile komplikasyonlarını değerlendirmekle birlikte enfeksiyon ve enfeksiyon dışı pek çok hastalık ile karışabileceğine dikkat çekmek amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde Mart 2004-Mart 2011 tarihleri arasında toplam 447 bruselloz olgusu retrospektif olarak izlenmiştir. Bu olgulardan, bruselloz açısından spesifik yakınma, bulgu ve/veya laboratuvar verilerine sahip olmayan, ayrıca hastalığın seyri sırasında normalde beklenmeyen tutulum ve/veya komplikasyon gösteren 46 olgu çalışmaya alındı.

Bulgular: Bruselloz açısından atipik tutulum ve/veya komplikasyon olarak değerlendirilen toplam 46 olgudan; 17'si (%39.9) kadın, 29'u (%63.04) erkek idi. Yaş ortalamaları 40.8 ± 10.2 olarak saptandı. On dokuz olgunun (%41.3) kan, 2 olgunun (%4.3) idrar, 4 olgunun (%8.6) apse, 1 olgunun (%2.1) mitral kapak, 1 olgunun (%2.1) hem periton hem de plevral mayii, 1 olgunun (%2.1) plevral mayii, 1 olgunun ise (%2.1) eklem sıvısı aspirat örneklerinde *Brucella* spp. izole edildiği belirlendi. Bruselloza bağlı başta kas iskelet sistemi olmak üzere, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem ve hematolojik sistemin yanında cilt ve mukoza ile seröz dokulara ait, atipik tutulum ve/veya komplikasyonun geliştiği tespit edildi. Bununla birlikte 37 olgunun (%80.4) ilk başvurularının Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği dışında farklı bölümlere olduğu ve değerlendirildikleri saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, bruselloz ile takip edilen olguların %10,2 oranının atipik tutulum ve/veya komplikasyon ile seyrettiği ve bu olguların büyük bir kısmının Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü dışında diğer branşlar tarafından ilk değerlendirilmelerinin yapıldığı saptanmıştır. Bu nedenle sadece Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlarının değil diğer tüm branş hekimlerinin de brusellozu ayırıcı tanıda göz önünde tutması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Atipik tutulum, Komplikasyon

ABSTRACT

Purpose: The present study of us assesses brucellosis with atypical involvement and its complications aimed to draw attention to the infection that may interfere with many diseases related to infection or not.

Material and Method: In our clinic, a total of 447 cases of brucellosis between March 2004 - March 2011 were followed retrospectively. 46 of these cases included in this study which have not specific terms of brucellosis symptoms, signs and / or laboratory data as well as non expected involvement during the course of the disease and / or complications.

Results: A total of 46 patients in terms of disease and / or complications evaluated atypical Brucellosis, 17 (39.9%) female and 29 (63.04%) were male. Mean age was 40.8 ± 10.2 . 19 patients (41.3%) blood, 2 cases (4.3%) urine, 4

patients (8.6%), abscess, 1 patient pleural fluid, 1 case (2.1%) mitral valve, 1 patient joint fluid aspiration while 1 patient (2.1%) both peritoneal and pleural fluid samples of *Brucella* spp. were isolated. Brucellosis related atypical involvement and / or complication was observed in particularly the musculoskeletal system, the central nervous system, cardiovascular system, genitourinary system, and hematologic system, as well as in the skin and mucous membrane of the serous tissues. However, it is found that 37 cases (80.4%) applied for the different sections outside the Department of Infectious Diseases and evaluated respectively.

Conclusion: In this study, it is determined that cases were followed with brucellosis (10.2%) atypical disease and / or complications, and the first assesses made by outside the Department of Infectious Diseases. For this reason, we think not only experts in Infectious Diseases, all other branches of physicians should keep in mind in the differential diagnosis of brucellosis.

Key Words: Brucellosis, Atypical involvement, Complications

GİRİŞ

İnsan brusellozu; tüm dünyada görülebilen ve bölgeden bölgeye değişmekle birlikte insidansının yüz binde 0.01-200 olduğu rapor edilen bir zoonozdur¹. Ülkemiz'de ise Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2004 yılı verilerine göre 18.563 olgu (insidans 25.6/100.000) tespit edilirken, 2009 yılında 10.224 olgu (insidans 13.5/100.000) rapor edilmiştir². İnsan brusellozu en sık kas iskelet sistemini etkilemekle birlikte, diğer tüm organ ve dokuları da tutabilmektedir³. Hastalığa bağlı spesifik klinik belirti ve laboratuvar bulgularının olmadığı durumlarda tanı atlanabilir, buna bağlı olarak tedavi edilebilir bir hastalık kolayca gözden kaçabilir ve ciddi komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. Bu nedenle çalışmamız da bruselloza bağlı atipik tutulum ve komplikasyonlar değerlendirilerek, insan brusellozunun nonspesifik yakınma ve bulgularla ortaya çıkabileceğine, enfeksiyon ve enfeksiyon dışı pek çok hastalıkla karışabileceğine dikkat çekmek amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Mart 2004-Mart 2011 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 15 yaş ve üzeri erişkin 447 bruselloz olgusu retrospektif olarak izlendi. Bruselloz açısından spesifik yakınma, bulgu ve/veya laboratuvar verilerine sahip olmayan, ayrıca hastalığın seyri sırasında normalde beklenmeyen tutulum ve komplikasyon gösteren olgular hastalık açısından atipik tutulum ve/veya komplikasyon olarak değerlendirildi. Bu kriterlere uyan 46 olgu çalışmaya alındı. Olgulara

ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri ayrıca tedavide kullanılan ilaçlar ile tedavi sonuçları hasta takip formlarından elde edildi.

Ayırıcı tanıda bruselloz düşünülen olgularda, serum Brusella standart tüp aglutinasyon (STA) testinin $\geq 1/160$ olması ve/veya kan ya da steril vücut sıvı örneklerinde *Brucella* spp. izole edilmesi ile bruselloz tanısı konuldu.

Bruselloza bağlı menenjit tanısı; 1) Beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfosit hakimiyetinin de pleositoz, protein artışı (normal değerler 15-45mg/dl), şeker düşüklüğü (eş zamanlı kan şekerinin $\frac{1}{2}$ 'sinden az olması) 2) BOS'da *Brucella* spp. izolasyonu 3) BOS'da, Brusella STA testinin herhangi bir titrede pozitif olması 4) Bruselloza yönelik tedavi ile klinik düzelme olması ile konuldu.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Hastalara ait kan ve BOS örneklerinin kültürü, otomatize BACTEC 9050 (Becton-Dickinson, ABD) kültür sisteminde yapıldı ve izolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. *Brucella* antikorlarının varlığı, serum (1/20-1/1280 titrelerde) ve BOS (1/4-1/512 titrelerde) örneklerinde STA testiyle araştırıldı. Gerekli durumlarda Coombs serumu kullanılarak ya da serumların ileri dilüsyonlarında test tekrarlandı.

Semptomların başlangıcı 8 haftadan kısa olan olgular akut, 8-52 hafta olanlar subakut, bir yıldan uzun olanlar kronik olgu olarak değerlendirildi. Olguların, klinik bulguları ve komplikasyonları da göz önüne alınarak ikili ya da üçlü antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildiği belirlendi.

Tedavide doksisisiklin, (200 mg/gün), rifampisin (600 mg/gün), siprofloksasin (1000 mg/gün), streptomisin (1x1 gr/gün, im), ko-trimaksazol 80/400 (2x1) ve seftriakson (2x2 gr,iv) kullanıldığı saptandı. Hastaların tedavi bitiminden sonra birinci, üçüncü ve altıncı aylarda ve tedavi sonrası birinci yılda, relaps açısından kontrol edildiği tespit

edildi. Tedavi bitiminden sonraki bir yıl içinde, her hangi bir dönemde benzer yakınma ve bulguların ortaya çıkması ile birlikte Brusella STA titresinin de artış olması ya da Rivanollü Brusella STA testinin $\geq 1/160$ olması ve/veya kan kültüründe *Brucella* spp. izole edilmesi relaps olarak kabul edildi.

Tablo 1. Olguların Tutulan Sistem ve Organlara Göre Dağılımları ile Başvuru Yakınmaları

Organ/Sistemler	Atipik Tutulum ve/veya Komplikasyonlar	Olgu Sayısı	Başvuru Sırasındaki Yakınmaları
Kas-İskelet Sistemi	Servikal spondilodiskit	3	Boyun ağrısı
	Servikal+torokal spondilodiskit	1	Boyun ve sırt ağrısı
	Sternoklavikuler osteomyelit ve apse	1	Sternumda şişlik ve ağrı
	Tendinit, Tenosnovit	4	Omuzda ağrı, şişlik, ateş
	Psoas absesi	3	Karın ağrısı, ateş
	Diz protezi enfeksiyonu	1	Dizde şişlik, kızarıklık, ağrı
Kardiyovasküler Sistem	Nativ aort ve mitral kapaklarda endokardit	1	Ateş, nefes darlığı
	Aort kapak replasmanlı olguda nativ mitral kapak endokarditi	1	Ateş ve göğüs ağrısı
Hematolojik Sistem	Dissemine intravasküler koagülasyon	1	Diş eti ve burun kanaması
	Orak hücre anemili olgularda ağrılı krize yol açma	3	Ateş, yaygın ve şiddetli kemik ağrısı
Sinir Sistemi	Transversmyelit	1	Yürüyememe, idrar yapamama
	Miller Fisher Sendromu	1	Çift görme, yürüyememe
	Serebellar apse	1	Dengesiz yürüme, baş dönmesi
	Progressif spastik paraparezi	1	Bacaklarda iğnelenme hissi
	Optik nörit ve abduzens sinir felci	1	Bulanık ve çift görme
	Oftalmoparezi, papillit, premakular hemoraji, endokardit	1	Görme kaybı, baş ağrısı, ateş
Genitoüriner Sistem	Supranükleer oftalmopleji	1	Çift görme, içe bakış kısıtlılığı
	İdrar yolu enfeksiyonu	2	İdrar yaparken yanma
	Overde apse	2	Karın ağrısı
Cilt ve Mukoza	Testiküler apse	1	Testiste şişlik
	Makülopapüler eripsiyon	2	Tüm vücutta döküntü
	Eritama nodozum	2	Bacaklarda ağrılı şişlikler
	Psöriyiform lezyon	1	Diz kapağında kabuklanma
Seröz Yapılar	Palmar eritem	1	Avuç içinde kızarıklık ve ağrı
	Molar erüpsiyon	1	Yanak mukozasında hiperemi
	Palmar egzema	1	Avuç içinde kızarıklık, kaşıntı
	Plevrit+peritonit	1	Karın ağrısı, öksürük
Diğer	Orşit+septal peritonit	1	Karın ağrısı, ateş
	Pnömoni ve plevral effüzyon	1	Nefes darlığı, öksürük
	Seronegatif bruselloz	2	Ateş
Toplam	Febril nötropeni etkeni olma	1	Ateş
	Dalak absesi	1	Ateş
		46	

Tablo 2. Olguların İlk Değerlendirildikleri Bölümlerin Dağılımları

Bölüm	Olgu Sayısı
Beyin ve Sinir Cerrahisi	3
Ortopedi ve Travmatoloji	5
Göğüs Cerrahisi	1
Romatoloji	1
Kardiyoloji	2
Acil Servis	1
Hematoloji	4
Nöroloji	6
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2
Üroloji	3
Dermatoloji	8
İç Hastalıkları	1
Enfeksiyon Hastalıkları	9
Toplam	46

Tablo 3. Bruselloza Bağlı Atipik Tutulum ve/veya Komplikasyonla Seyreden ve Sinir sistemi Tutulumu Gösteren Olguların Özellikleri

Olgu no	Yaş	Cinsiyet	Başvuru Yakınması	Yakınmalarının Süresi	Nörolojik bulgu	Tanı
1	38	E	Çift görme, baş ağrısı	1 ay	Sol 6. sinir paralizisi + sol optik nörit	Abdusens sinir felci ve optik nörit
2	30	E	Ateş, yürüme bozukluğu, peltek konuşma, vertigo	1 ay	Ataksi, serebellar testlerde bozulma	Serebellumda apse
3	39	E	Bacaklarda iğnenme hissi, yürümede güçlük	4 ay	Spastik paraparezi	Progressif spastik paraparezi
4	36	E	Yürümede güçlük, idrar yapmada zorluk,	20 gün	Paraparezi	Transversmyelit
5	30	E	Çift görme, yürüme güçlüğü, çiğneme güçlüğü	7 gün	Ataksi, ense sertliği, sağ total oftalmopleji 3,4,6,7. kraniyal sinir paralizisi	Miller Fisher Sendromu
6	28	K	Çift görme, bulanık görme, baş ağrısı, yüksek ateş	7 gün	Bilateral optik sinir tutulumu, sağ abduzens sinir paralizisi ve premakuler hemoraji	Oftalmoparazi, papillit ve premakuler hemoraji ile endokardit

BULGULAR

Kliniğimizde Mart 2004-Mart 2011 tarihleri arasında toplam 447 bruselloz olgusu retrospektif olarak takip ve tedavi edilmiştir. Toplam 46 olgudan, 17 olgu (%39.9) kadın, 29 olgu (%63.04) erkek iken, yaş ortalamalarının 40.8 ± 10.2 olduğu saptandı. Otuz altı olgu (%78.2) akut, 9 olgu (%19.5) subakut ve 1 olgu ise (%2.1) kronik bruselloz olarak izlendiği belirlendi. On dokuz olgunun (%41.3) kan, 2 olgunun (%4.3) idrar, 4 olgunun (%8.6) apse, 1 olgunun (%2.1) mitral kapak, 1 olgunun (%2.1) hem periton hem de plevral mayii, 1 olgunun (%2.1) plevral mayii, 1 olgunun ise (%2.1) eklem sıvısı aspirat örneklerin de *Brucella* spp. izole edildiği tespit edildi. Olguların tutulan sistem ve organlara göre dağılımları ile başvuru sırasındaki yakınmaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca 37 olgunun (%80.4) ilk başvurularının Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği dışında farklı bölümlere olduğu saptandı. Olguların ilk değerlendirildikleri bölümlerin dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir. Sinir sistemine ait atipik tutulum ve/veya komplikasyon ile toplam 6 olgu izlenmiş olup, bu olguların demografik özellikleri ile başvuru yakınmaları ve nörolojik muayeneleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Toplam 46 olgudan, iki olguya cerrahi tedavi uygulanırken, (enfektif endokardit nedeniyle kapak replasmanı) diğer olgulara tanılarına göre drenaj ve/veya medikal tedavi uygulandığı saptandı.

Olguların tedaviye yanıtları irdelendiğinde, febril nötropeni ile izlenen bir olgunun eks olduğu, brusellozun neden olduğu spastik paraparazi ile izlenen bir olguda ise hafif derecede ataksik yürüyüşün sekel olarak kaldığı belirlendi. Bu olguların dışında diğer tüm olguların medikal tedavi ile tamamen düzelme gösterdiği tespit edildi. Orak hücre anemisinin eşlik ettiği ve ağrılı kriz ile başvuran bir olgunun ise bruselloz tedavisinin tamamlanmasından 8 ay sonra relaps ile tekrar değerlendirildiği saptandı.

TARTIŞMA

Brusella türleri ile enfekte olgular, influenzadan, sepsise kadar pek çok hastalığı taklit edebilen çok geniş bir yelpazeye sahip klinik yakınma ve bulgu ile başvurabilirler. Çalışmalarda, olguların en sık ateş, halsizlik, terleme iştahsızlık, myalji ve artralji gibi yakınmalarla başvurdukları bildirilmiştir^{3,4}. Çalışmamızda ise 46 olgunun tutulan organ ve sistemlere göre aslında brusellozu düşündürmeyecek yakınma ve bulgularla başvurdukları tespit edilmekle birlikte olguların en sık yüksek ateş yakınması (%39.5) ile müracaat ettikleri tespit edildi. Bununla birlikte olgularımızın büyük bir kısmının (n=37, %80.4,) Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği dışında, diğer bir çok bölüm tarafından ilk değerlendirilmelerinin yapılarak, farklı ön tanımlar aldığı belirlendi.

Kas İskelet Sistemi Tutulumuna Ait Atipik Tutulum ve/veya Komplikasyonlar

Bruselloz olguları en sık kas iskelet sistemini ilgilendiren yakınmalarla başvurmakla birlikte, hastalığın en sık komplikasyonu periferik artrit, sakroileit ve spondilodiskitdir⁴⁻⁶.

Bruselloza bağlı gelişen spondilodiskitler, enfeksiyonun tedavi ve tanısı en zor olan formlarından birisidir. Bruselloza bağlı osteoartiküler tutulum sıklığı %20-60 iken, spondilodiskit %8-13 oranında bildirilmektedir⁵. Bruselloza bağlı spondilodiskit olgularında en sık lomber vertebra tutulumu rapor edilmekle birlikte servikal vertebra tutulumu oldukça nadir görülmektedir. Çalışmamızda 3'ü izole, biri ise torakal vertebra tutulumu ile birlikte olmak üzere toplam 4 olguda servikal bölge yerleşimli spondilodiskit olgusu tespit edildi. Dört olgudan 3'ü boyun ağrısı ve boyun hareketlerinde kısıtlılık yakınmaları ile Beyin ve Sinir Cerrahisi Polikliniği'ne, diğer bir olgu ise boyun ve sırt ağrısı ile Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne başvurdukları saptandı. Servikal ve torakal bölge magnetik rezonans (MR) incelemesinde, iki olguda

C3-4, bir olguda C5-6 ve bir olguda ise hem C5-6 hem de T1-2 arasında spondilodiskit tespit edilmiştir. Literatürde 65 osteoartiküler tutulumun izlendiği bir çalışmada 38 olguda spondilit izlenirken bunlardan yalnızca 2 olguda servikal lokalizasyonun tespit edildiği bildirilmiştir⁷. Toplam 452 bruselloza bağlı spinal tutulumlu olguların değerlendirildiği bir meta-analizde ise toplam 21 olguda servikal tutulum saptandığı rapor edilmiştir⁸. Literatürde servikal ve torakal tutulumun birlikteliğine dair yayın bulunamamıştır.

Dört olgumuzun omuz bölgesinde tendinit ve tenosnovit tespit edilmiştir. Literatürde 169 bruselloz olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, yalnız 2 olguda tendinit tespit edildiği bildirilmiştir⁹. Dört olgumuzun da omuz ağrısı ve ateş yakınması ile Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne başvurdukları belirlendi. Fizik muayenelerinde omuz hareketlerinin ağrılı ve kısıtlı olması üzerine yapılan omuz MR incelemelerinde 3 olguda tendinit, bir olguda ise tenosinovit olduğu tespit edildi. Tedavinin ortalama 3. haftasında olguların yakınmalarının gerilediği ve tümünün sekelsiz iyileşme gösterdiği saptandı.

Psoas apsesi, gerek spinal tutulumla birlikte, gerekse tek başına brusellozun nadir görülen komplikasyonlarından biridir. Çalışmamızda, iki olguda spinal tutulumla birlikte, bir olguda ise izole psoas kası tutulumu olmak üzere toplam 3 olguda psoas kası apsesi tespit edildi. Olguların birinde psoas apsesinden alınan kültürde *Brucella* spp. izole edildiği belirlendi. İki olgunun antibiyoterapi ve apse drenajı ile, bir olgunun ise tek başına medikal tedavi ile tamamen düzelme gösterdiği saptandı. Kliniğimizde 15 psoas apseli olguyu değerlendirdiğimiz bir çalışmada yalnız bir olguda etkenin *Brucella* spp. olduğu belirlenmiştir¹⁰. Bruselloza bağlı 96 vertebral osteomyelitin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise psoas apsesi görülme sıklığının %10.4 olduğu bildirilmiştir¹¹.

Bruselloza bağlı sternoklavikuler eklemin tutulması oldukça nadir olmakla birlikte literatürde %0.8-1.8 olarak bildirilmektedir⁹. Bir olgumuz

göğüs ön duvarında şişlik yakınması ile Göğüs Cerrahisi Polikliniği'ne başvurmuş ve fizik muayenesinde manubrium sterni üzerinde hassasiyet ve sol sternoklavikuler eklem üzerinde fluaktasyon veren 4x4 cm şişlik olduğu tespit edilmiştir. Öyküsünde sternoklavikuler eklem artrit açısından herhangi bir risk faktörü (diabetes mellitus, intravenöz ilaç bağımlılığı, travma, santral venöz kateter kullanımı vb.) belirlenmemiştir. Göğüs ön duvarında yer alan apsedan alınan kültürde *Brucella* spp. izole edildiği saptandı. Literatürde bildirilen diğer olgulardan farklı olarak olgumuzda hem göğüs duvarında apse hem de sternal osteomyelit tespit edilmekle birlikte yine farklı olarak cerrahi girişim yapılmadan yalnızca medikal tedavi ile yanıt alındığı belirlendi¹².

Başvurusundan yaklaşık 6 ay önce bilateral total diz protezi uygulanma öyküsü bulunan bir olgumuzun, dizde ağrı, şişlik ve kızarıklık yakınması ile Romatoloji Kliniği'ne başvurduğu tespit edildi. Fizik muayenesinde, sağ dizde hiperemi, ödem ve ısı artışı saptanmakla birlikte kan kültüründe ve eklem sıvısı aspirat kültüründe *Brucella* spp. izole edilmiş ve uygun antibiyoterapi ile tüm yakınma ve bulgularında düzelme izlenmiştir. Literatürde olgumuza benzer sınırlı sayıda olgu bildiri bulunmaktadır^{3,13}.

Kardiyovasküler Sisteme Ait Atipik Klinik Tutulum ve/veya Semptomlar

Kardiyovasküler sistem tutulumu, brusellozun en ciddi seyirli komplikasyonlarından birisidir. Bruselloz açısından endemik olmayan bölgelerde oldukça nadir görülürken, endemik bölgelerde görülme sıklığı %10'a kadar çıkabilir¹⁴. Çalışmamızda toplam 447 olgudan, yalnızca 2 olguda enfektif endokardit saptandı. Literatürde bruselloza bağlı en sık aort kapak tutulumu bildirilmesine rağmen, olgularımızdan birinde mitral kapak tutulumu, diğer olgumuzda ise hem aort hem de mitral kapak tutulumu saptandı. İki olgunun da göğüs ağrısı, nefes darlığı ve yüksek ateş yakınmaları ile Kardiyoloji Bölümü'ne başvurdukları belirlendi. Bir olgunun öyküsünde, başvurusundan

yaklaşık 25 yıl önce aort kapak replasmanı uygulandığı tespit edildi. Trans özofajial ekokardiyografik (TEE) incelemede, mitral kapakta 1.4x0.9 cm büyüklüğünde vejetasyon izlenirken, replasman uygulanmış aort kapağının normal olduğu saptandı. Diğer enfektif endokardit olgumuzda ise TEE incelemesinde hem aort kapağının aortik yüzünde 1.3x0.9 cm çapında, hem de mitral kapakta 1.4x0.6 cm çapında vejetasyon olduğu belirlenirken, her iki olgununda kan kültürlerinde *Brucella* spp. izole edildiği belirlendi. Her iki olguya da cerrahi girişim uygulandığı (bir olguya mitral kapak replasmanı, diğer olguya ise mitral kapak+ aort kapak replasmanı) saptandı. Ayrıca olgulara uzun süreli (6-9 ay) bruselloza yönelik uygun antibiyoterapi verilmiştir. Literatürde olgularımıza benzer vaka bildirimine rastlanmamıştır.

Hematolojik Sisteme Ait Atipik Tutulum ve /veya Komplikasyon

Diş eti ve burun kanaması yakınmaları ile Acil Servis'e başvuran 55 yaşında kadın olgumuzun, fizik muayenesinde diş etinde hemoraji ve abdomen cildi üzerinde geniş diffüz ekimotik lezyon olduğu tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde Hemoglobin:8 gr/dl (12-15 gr/dl), Lökosit:3200 mm³ (4.500-10000 mm³) ve Trombosit:30000 mm³/K, (150.000-450.000 K/mm³), protrombin ve aktive protrombin zamanlarının normalden uzun olduğu, D-dimer düzeyinin yüksek ve fibrinojen seviyesinin ise düşük olduğu saptandı. Hematoloji Bölümü tarafından dissemine intravasküler kuagulapati (DİK) tanısı ile yatırılan olgunun takipleri sırasında alınan kan kültürlerinde *Brucella* spp. izole edildiği belirlendi. Bruselloza yönelik uygun antibiyoterapi ile trombosit seviyesinin arttığı, ekimotik lezyonlarının gerilediği tespit edildi.

Dissemine intravasküler kuagulapati, küçük ve orta büyüklükteki damarların trombotik obstrüksiyonu nedeniyle koagülasyon sisteminin

aktive olması ile ortaya çıkan kliniko-patalojik bir durumdur. Genellikle bakteri endotoksinlerinin, endotelial hasara yol açarak ya da trombositlere bağlanarak, kümelenmelerine ve DİK oluşumunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir¹⁴. Literatürde olgumuzdan başka, benzer yalnızca bir vaka bildirimini bulunmaktadır¹⁶.

Orak hücre anemisi, en çok Afrika ve Akdeniz ülkelerinde görülen, dünyada en sık rastlanılan hemoglobin varyantı ile karakterize anemi tipidir. Orak hücre anemisi taşıyıcılığının sıklığı Türkiye genelinde %0.3-0.6 iken, özellikle Çukurova Bölgesi'nde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır¹⁷. Bu anemide sıklıkla görülen ağrılı kriz, genellikle ekstremitelerde ve sırtta şiddetli ağrı ve ateş yakınmaları ile başlar. Krizleri uyaran faktörler arasında enfeksiyon, ısı değişiklikleri ve stres sayılsa da çoğunda neden belirlenememektedir^{17,18}. Çalışmamızda orak hücre anemisi bulunan ve ağrılı kriz tablosu ile başvuran 3 olgunun, yüksek ateş, şiddetli eklem ve kas ağrısı yakınmaları ile başvurdukları saptandı. Hematoloji Kliniği tarafından ağrılı kriz nedeni ile takip ve tedavi altına alınan olguların öykülerinde taze peynir tüketme öyküsü bulunması nedeni ile serum Brusella STA testi ve kan kültürü istendiği belirlendi. Tüm olgularda Brusella STA testi; 1/1280 pozitif olarak tespit edilirken, iki olgunun kan kültüründe *Brucella* spp. izole edildi. Bir olguda bruselloza bağlı L2-L3 seviyesinde epidural apse tespit edilirken, diğer olgularda bruselloza bağlı fokal organ tutulumu saptanmadı. Olguların tümünün medikal tedavi ile düzelleme gösterdiği belirlendi. Bir olguda tedavi tamamlandıktan yaklaşık sekiz ay sonra relaps geliştiği saptandı. Yüksek ateş ve eklem ağrısı yakınmaları, ağrılı kriz tablosu ve brusellozda sıklıkla rastlanılan yakınmalardır ve tanıda güçlüğe neden olabilmektedir. Bu nedenle endemik bölgelerde ağrılı kriz tablosu ile izlenen orak hücre anemili olgularda ayırıcı tanıda bruselloz düşünülmelidir. Literatür incelemesinde benzer olguya rastlanılmamıştır.

Sinir Sistemine Ait Atipik Tutulum ve /veya Komplikasyon

Çalışmamızda, toplam 447 bruselloz olgusundan, 19 olgunun (%4.4) nörobruselloz tanısı aldığı belirlendi. Toplam 19 nörobruselloz olgusundan, 6 olgunun (%31.5) ise atipik klinik belirti ve bulgulara sahip oldukları saptandı. Bu olguların demografik özellikleri ile başvuru yakınmaları ve nörolojik muayeneleri Tablo 3' de gösterilmiştir. Olgulardan biri hariç diğer olguların sekelsiz iyileştikleri tespit edilirken, nörobruselloza bağlı spastik paraparazi ile izlenen olgunun ise tedaviye rağmen kısmen düzeldiği tespit edildi.

Literatürde, insan brusellozunda nörolojik tutulumun %1.7-7 oranında olduğu bildirilmektedir¹⁹. Nörobruselloz olgularında izole kraniyal sinir tutulumu oldukça nadir görülmekle birlikte en sık akustik sinir tutulumu olduğu rapor edilmektedir²⁰. Tablo 3'de yer alan 1 no'lu olgumuzun gerek beyin MR bulguları gerekse yapılan VEP (Visual evoked potansiyal- görsel uyarılmış potansiyel) testi ile sol gözde düşük amplitüd ve gecikmiş yanıt elde edilmesi sonucunda optik nörit tanısı aldığı ayrıca fizik muayene ile 6. kraniyal sinir tutulumu bulunduğu gösterilmiştir. Diğer bir kraniyal sinir tutulumu ile izlediğimiz olgumuz ise (6 nolu olgu) sağ abduzens sinir ve bilateral optik nörit tanısı saptanmakla birlikte aynı olguda göz muayenesi ile bruselloza bağlı aort kapak endokarditine sekonder geliştiği düşünülen premakuler hemoroji de tespit edilmiştir.

Serebellumda, nörobruselloza bağlı apse ile izlenen bir olgumuza benzer, literatür de iki olgu bildirilmekle birlikte bu olgular cerrahi ve medikal tedavi ile iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir^{21,22}. Diğer olgulardan farklı olarak olgumuz cerrahi girişim yapılmaksızın yalnızca antibiyoterapi ile tamamen iyileşme gösterdiği saptandı.

Akut transvers miyelit, spinal kordu fokal olarak etkileyip motor, duysal ve otonom fonksiyon bozukluğuna yol açan enflamatuvar demyelinizan bir hastalıktır¹². Literatür de transversmyelit tablosu ile seyreden nörobruselloz olgusu sınırlı sayıda bulunmaktadır.

Miller Fisher Sendromu (MFS) ataksi, oftalmopleji ve arefleksi ile karakterize enflamatuvar bir nöropatidir. Guillian-Barre sendromunun bir varyantıdır. Guillian-Barre sendromu (GBS) akut flask paralizidir. Literatürde iki olgu sunumunda *Brucella melitensis* ile GBS arasında da ilişki olabileceği bildirilmiştir^{23,24}. Guillian-Barre sendromunun patogenezinde gangliosidlere karşı spesifik antikorlar suçlanmaktadır. Bir hayvan çalışmasında da *Brucella melitensis*'in yüzeyinde eksprese olan gangliosid benzeri moleküllere karşı GM1 gangliosid antikorlarının geliştiği ve farelerde ekstremitelerde güçsüzlük ve ataksi benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiştir²⁵. Bununla birlikte bizim MFS tanısı ile izlediğimiz olgumuzda (5 nolu olgu) anti gangliosid antikorlar negatif bulunmuş ve bruselloz tedavisinin 3. ayında yakınma ve bulgularının tamamında düzelme olduğu gösterildi.

Genitoüriner Sisteme Ait Atipik Tutulum ve /veya Komplikasyon

Bruselloza bağlı genitoüriner sistem tutulumu osteoartiküler tutulumdan sonra ikinci sıklıkta görülmekle birlikte insidansının %6- 17.5 olduğu rapor edilmektedir²⁶. Çalışmamızda genitoüriner sistem tutulumu ile seyreden toplam 5 atipik klinik tutulum ve/veya komplikasyon ile seyreden olgu bulunmaktadır. Beş olgudan, 2 olgunun dizüri ve pollaküri gibi üriner sistem yakınmaları ile Üroloji Bölümü'ne başvurdukları ve idrar kültürlerinde *Brucella spp.* izole edildiği saptandı.

Bruselloza bağlı gonadal tutulum oldukça nadir görülmektedir²⁷. Çalışmamızda 2'si kadın biri erkek olmak üzere toplam 3 olguda gonadal tutulum tespit edildi. Kadın olgulardan birisinde hem overde hem de tuba uterinada bruselloza bağlı apse tespit edilirken, diğer olguda ise yalnızca overde apse saptandı. Overde apse ile izlenen olgunun başvurusundan 45 gün önce normal vajinal yol ile doğum yapma öyküsü belirlenirken fizik muayenesinde ise vajinal fistül saptandığı belirlendi. Her iki overde apse tespit edilen olgunun radyolojik incelemesinde tümör

benzeri görünüm olduğu tespit edildi. Olgulardan birinin apse kültüründe *Brucella* spp. izole edildiği saptandı. Overyal apse tespit edilen 2 olgunun Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurdukları belirlendi. Sağ testiste şişlik ve ağrı yakınması ile Üroloji Bölümü'ne başvuran olguda testiküler apse tespit edildiği ve epididimin tutulmadığı belirlendi. Apsenin kültüründe *Brucella* spp. izole edildiği ve her üç olgusunda drenaj ve medikal tedavi ile tamamen düzelmeye gösterdiği tespit edildi.

Cilt ve Mukoza Tutulumuna Ait Atipik Tutulum ve /veya Komplikasyon

Bruselloza bağlı cilt tutulumu oldukça nadirdir. Literatürde cilt tutulumuna ait vaka çalışmaları ile küçük seriler rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda olguların %90'ında gövde ve alt ekstremitelerde yerleşimli makülo-papüller ve papülo-nodüler ekzantemler şeklinde olduğu bildirilmektedir. Eritema nodozum şeklindeki cilt tutulumu ise bazı serilerde %11 olarak bildirilmiştir²⁸. Bruselloza bağlı cilt lezyonları direkt inokulasyona, hipersensitiviteye, immünkomplekslerin depolanmasına ve mikroorganizmanın hematojen yol ile cilde direkt invazyonu sonucu gelişebildiği bildirilmektedir²⁸. Çalışmamızda toplam 8 olgu cilt tutulumu ile seyretmiş olup Tablo 1'de belirtilen yakınmalar ile Cildiye Polikliniği'ne başvurdukları saptandı. Tüm olgularda mevcut cilt lezyonlarının ise bruselloza yönelik antibiyoterapi ile tamamen gerilediği tespit edildi.

Seröz Yapılara Ait Atipik Tutulum ve /veya Komplikasyon

Bruselloza bağlı plevral tutulum oldukça nadir görülmektedir. Bu konu ile ilgili sınırlı sayıda olgu bildirimi bulunmaktadır. Çalışmamızda toplam 2 olguda plevral tutulum tespit edilmekle birlikte olgulardan birinde karaciğer yetmezliği öyküsü bulunmakla birlikte yapılan tetkiklerde peritonit ile birlikte plevrit tespit edilmiş, periton ve plevral mayi örneklerinde *Brucella* spp. izole edilmiştir. Diğer olgu ise solunum sistemi yakınmaları ile

başvurmuş akciğerin direkt grafisinde sağ üst lobda loküle sıvı tespit edilmiştir. Plevral mayi kültüründe *Brucella* spp. izole edilmiştir.

Literatürde genellikle siroz, böbrek ya da kalp yetmezliği ve malignite gibi aside neden olan dolayısıyla peritoniti kolaylaştırıcı eşlik eden hastalığı bulunan olgularda *Brucella* spp.'ye bağlı peritonit olguları bildirilmiştir²⁹. Diğer olgulardan farklı olarak peritonit tespit ettiğimiz olgumuza orşit eşlik etmekle birlikte batin ultrasonografi (USG) incelemesinde septalı bir peritonit olduğu saptandı.

Diğer Atipik Tutulum ve /veya Komplikasyonlar

Seronegatif bruselloz oldukça nadir görülmekle birlikte literatürde yalnızca bir olgu bildirilmiştir³⁰. Çalışmamızda iki olgunun seronegatif bruselloz ile takip ve tedavi edildiği belirlendi. Bunlardan bir olguya renal yetmezlik, diğer olguya ise Budd Chiari hastalığının eşlik ettiği tespit edildi. Her iki olgunun kan kültürlerinde *Brucella* spp. izole edilmekle birlikte 2 hafta arayla, 2 kez, prezon olayını ekarte etmek amacı ile Brusella STA testinde, tüp dilüsyonları uzatılarak (1/10240) ve Coombs ile çalışılmış ve sonuçlar negatif olarak saptanmıştır.

Febril nötropeniye *Brucella* spp.'nin etken olması oldukça nadir görülen bir durumdur. Akut myeloblastik lösemi tanısı bulunan ve febril nötropeni nedeni ile Hematoloji Servisi'nde takip edilen 59 yaşındaki erkek olgunun ampirik antibiyotik (Piperasilin tazobaktam 4x4.5 gr i.v) tedavisine rağmen ateş yakınması sürmüş ve taze peynir tüketme ve hayvancılıkla uğraşma öyküsü bulunması üzerine istenen serum brusella SAT 1/640 pozitif olarak saptandı. Ayrıca kan kültürlerinde *Brucella* spp. izole edildiği belirlendi. Bruselloz açısından medikal tedavisi düzenlenen olgunun takipleri sırasında eks olduğu tespit edildi. Endemik olan bölgelerde özellikle ampirik antibiyoterapiye rağmen ateşi devam eden, febril nötropenik olguların ayırıcı tanısında bruselloz akılda tutulmalıdır.

Akut bruselloz olgularında sıklıkla splenomegali görülmesine rağmen dalak apsesi

oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Kırk dokuz yaşında pemfigus, osteopeni, astım tanıları olan erkek hastanın 10 gündür süren üşüme titremeyle birlikte olan ateş yüksekliği, halsizlik, kas ve eklem ağrısı yakınmalarıyla İç Hastalıkları Kliniği'ne başvurduğu belirlendi. Yapılan tetkiklerinde pansitopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve batın USG incelemesinde hepatosplenomegali ile birlikte dalakta hipoekoik lezyonların tespit edildiği saptandı. Dalaktaki hipoekoik lezyonların ayrıntılı incelemesi amacıyla çekilen batın tomografisinin de ise dalakta milimetrik birkaç adet apse olduğu tespit edildiği belirlendi. Kan kültürlerinde *Brucella* spp. izole edilen olgunun uygun medikal tedavi ile yakınma ve bulgularının tamamen düzeldiği ve kontrol tomografisinde dalakta yer alan apselerin tamamen düzeldiği izlendi. Karaciğer ve dalak apsesi sıklıkla kronik brusellozlu hastalarda görülmesine rağmen büyük vaka serilerinde bile görülme oranı %2-3'ü geçmemektedir³¹.

Sonuç olarak, bruselloz tüm organ ve sistemleri tutabilen bir enfeksiyondur. Çalışmamızda toplam 447 olgudan, 46 olgunun (%10.2) tutulan organ ve sisteme göre klinik yakınma ve bulgularla başvurdukları tespit edilmekle birlikte, olgularımızın büyük bir kısmının (%80.4, n=37) Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü dışında, diğer pek çok bölüm tarafından ilk değerlendirilmelerinin yapıldığı belirlenmiştir. Bu nedenle, brusellozun endemik bölgelerde yalnızca Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları tarafından değil, diğer tüm branş hekimlerinin de ayırıcı tanıda akılda tutması gereken bir hastalık olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bir bölümü 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, (ECCMID) Kongresi, 31 Mart-3 Nisan 2012, Londra'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Boschirola ML, Foulongne V, Callaghan DO. Brucellosis:a Worldwide Zoonosis. *Curr Opin Microbiol.* 2001;4:58-64.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Bruselloz verileri. <http://www.saglik.gov.tr/TR/istatistik/2006/tablo31.htm>
3. Franco Mp, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-86.
4. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. 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.
5. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HS. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol.* 1999;18:214-9.
6. Bal A, Ünlüsoy D, Ünlü E, et al. Akut Bel Ağrısı ile Başvuran Bir Hastada Brusella Sakroiliiti. *Nobel Med.* 2007;3:1:23-6.
7. Colmenero JD, Reguera JM, Fernanadez-Nebro A, Cabrera-Franquela F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:23-6.
8. Turgut M, Turgut AT, Kasar U. Spinal brucellosis:Turkish experience based on 452 cases published during the last century. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:1033-44.
9. Mousa AR, Muhtaseb JA, Almudalal DS, Khadeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis.* 1987;9:531-43.
10. Turunc T, Turunc Ta, Demiroglu YZ, Colakoglu YZ. Retrospective evaluation of 15 cases with psoas abscesses. *Microbiyol Bul.* 2009;43:121-5.
11. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plato A, et al. Clinical findings therapeutic approach and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46:13:426-33.
12. Camarosa GF, Espinosa GA, Martinez AE, Solera Santas J. Sternal osteomyelitis and sternoclavicular arthritis of brucellar etiology. *Rev Clin Esp.* 1998;198:555-6.

13. Weil Y, Matton Y, Liebergall M, Rahov G. Brucella prosthetic joint infection: a report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003;36:81-6.
14. Cascio A, Decaridi G, Lentini S, Benedetto F, Stilo F, Passari G. Involvement of the aorta in Brucellosis: The forgotten, Life-Threatening complication. A systematic review. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;20:76-7.
15. Osterud B, Bjorklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27:605-17.
16. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Peker E, Parlak M, Oner AF. Disseminated intravascular coagulation in a case of brucellosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;12:122-3.
17. Ünal S, Balcı YI, Toprak SK. Orak Hücre Anemisi Tanı ve Tedavi. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu. *Türk Hematoloji Derneği*. 2011;53-66
18. Rees DC, Olujuhunqbe AD, Parker NE, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120:744-52.
19. Calmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with B.melitensis infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:195-211.
20. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis*. 2009;13:339-43.
21. Ayala-Gaytan J, Ortegon-Boquero H, DelaMaso M. B.melitensis cerebellar abscess. *J Infect Dis*. 1980;160:730-2.
22. Santini C, Baiocchi P, Berardelli A, Venditti M. A case of brain abscess due to B. melitensis. *Clin Infect Dis*. 1994;19:977-8.
23. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome: An update. *J Clin Neurosci*. 2009;16:733-41.
24. Al-Eissa YA, Al-Herbis AS. Severe hypertension: an unusual presentation of Guillain-Barre syndrome in a child with brucellosis. *Eur J Pediatr*. 1996;155:53-5.
25. Namiduru M, Karaoglan I, Yılmaz M. Guillain-Barre syndrome associated with acute neurobrucellosis. *Int J Clin Pract*. 2003;57:919-20.
26. Yurdakul T, Sert U, Acar A, Karalezli G, Akcetin Z. Epididymoorchitis as a complication of brucellosis. *Urol Int*. 1995;55:141-2.
27. Fenkci V, Cevrioglu S, Yılmaz M. Ovarian abscess due to B.melitensis. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:762.
28. Akdeniz H, Irmak H, Demiroz AP. Evaluation of brucellosis cases in Van region of Eastern Anatolia: a 3-year experience. *Nagoya Med J*. 1998;42:101-10.
29. Ozisik L, Akman B, Huddam B, et al. N. Isolated Brucella peritonitis in a CAPD patient. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:65-6.
30. Patusman I, Even L, Banai M, et al. Brucellosis: an unusual diagnosis for a seronegative patient with abscesses, osteomyelitis, and ulcerative colitis. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1039-42.
31. Colmenero Juan de D, Queipo-Ortuño MI, Maria Reguera J, et al. Chronic hepatosplenic abscesses in Brucellosis. Clinico-therapeutic features and molecular diagnostic approach. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42:159-67.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Tuba Turunç
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
ADANA
E-mail: tubaturunc@yahoo.com.

Geliş tarihi/Received on : 11.06.2014

Kabul tarihi/Accepted on: 01.07.2014