

Çocukluk Çağında Bruselloz *Brucellosis In Childhood*

Öz

Bruselloz, ülkemizde endemik olarak görülen zoonotik bir hastalıktır. İnsanların rastlantısal konak olduğu hastalığa en sık neden olan tür *B. melitensis*'tir. Hastalık, duyarlı insanlara, enfekte hayvanların etlerinin, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte hayvan dokularının tahriş olmuş cilt ya da mukozalara teması ya da enfekte aerosollerin inhalasyonu yoluyla bulaşır. Semptom ve bulgular patognomonik değildir. En sık karşılaşılan semptomlar ateş, artralji, halsizlik ve karın ağrısıdır. En sık klinik bulgularsa periferik artrit, splenomegali ve hepatomegalidir. Bunun dışında hastalığa ait hemen her organa ait tutulum bildirilmiştir. Klinikte en sık başvuru tanı yöntemi serolojik testlerdir. Tanıda etkenin kan, kemik iliği veya diğer dokularda kültür ya da moleküler yöntemlerle gösterilmesi kesin tanı koydurucudur. Hastalığın relaps oranı yüksektir. Bu nedenle komplike olmayan brusellozun tedavisinde doksisisiklin, rifampisin, streptomisin, gentamisin ve trimetoprim-sulfametaksazol ikili kombinasyonlar halinde en az 6 hafta süreyle kullanılır. Komplike enfeksiyonlarda ise tedavi süresi 4-12 ay arasında uzatılabilir. Uygun, yeterli doz ve sürede kullanılan antibiyotiklerle relaps ve komplikasyon oranları düşürülebilmektedir. Hayvanların aşılması, enfekte hayvanlarda uygun izolasyonun sağlanması ve süt ve süt ürünlerinin pastörizasyonu hastalıktan korunmada en önemli uygulamalardır.

Abstract

Brucellosis is a zoonotic disease for which our country is endemic. Humans are accidental hosts and *B. melitensis* is the most common species that cause the disease. The organism passes to humans by ingestion of infected meat, unpasteurized milk and milk products, contact with infected animal tissues through injured skin and mucosa, or inhalation of infected aerosols. Symptoms and signs are not pathognomonic. The most frequent symptoms are fever, arthralgia, malaise, and abdominal pain, while signs were peripheral arthritis, splenomegaly, and hepatomegaly. Almost all organs have been reported to be involved. Serological tests are the most frequently used diagnostic methods in clinics. To demonstrate the microorganism via culture or molecular tests on blood, bone marrow, or other tissues are diagnostic. The relapse rate of the disease is

Uzm. Dr. Soner Sertan KARA

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
06280, Palandöken/Erzurum

Tel/phone: +90 0 442 232 54 49
mail: drsoner@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Bruselloz, çocukluk çağı, relaps, seroloji.

Keywords:

Brucellosis childhood, relapse, serology.

Geliş Tarihi - Received
11/07/2016
Kabul Tarihi - Accepted
23/08/2016

high, so two of the antibiotics, doxycycline, rifampicin, streptomycin, gentamycin, or trimethoprim-sulfamethoxazole are used in combination in the treatment of uncomplicated brucellosis for at least 6 weeks. The duration of the treatment can be prolonged for 4-12 months for complicated infections. Rates of relapse and complication can be reduced with the help of appropriate antibiotics with sufficient dosage and duration. Vaccination of animals, proper isolation of infected animals, and pasteurization of milk and milk products are the most important measures for protection from the disease.

'Malta humması', 'Akdeniz humması' olarak da adlandırılan bruselloz, ülkemizde endemik olarak görülen, pek çok organ sisteminin tutulabildiği, bildirimi zorunlu olan, zoonotik bir hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülen bu hastalığa her yıl ortalama 500,000 yeni insanın yakalandığı tahmin edilmektedir (1). Hastalığın ülkemizdeki seroprevalansı %3-14 arasında bildirilmektedir (2) ve en sık Güneydoğu, Doğu ve İç Anadolu bölgelerinde görülmektedir (3). İnsanlarda hastalığa neden olan *Brusella* türleri *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* ve *B. canis* olup tüm dünyada en sık görülen *B. melitensis*'tir. Aslında bir hayvan hastalığı olan bruselloz açısından insanlar rastlantısal bir konaktır. Hastalık, duyarlı insanlara, enfekte hayvanların etlerinin, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte hayvan dokularının tahriş olmuş cilt ya da mukozalara teması ya da enfekte aerosollerin inhalasyonu yoluyla bulaşır. Nadiren de olsa, literatürde transplasental yolla (4), anne sütüyle (5), exchange transfüzyonla (6), kan transfüzyonuyla (7) ve kemik iliği nakliyle (8) insandan insana geçişler bildirilmiştir. Etken vücuda girdikten sonra ilk olarak bölgesel lenf nodlarına, oradan da retikuloendotelial sisteme yayılır ve fagositik hücrelerde vakuoller içinde çoğalır. Bu vakuol bakteriyi hem immün sistemden hem de antibiyotiklerden korur. Bu sayede patojen, yaşadığı hücreyi öldürmeden çoğalır ve insan vücudunda uzun süre yaşamını sürdürebilir (9).

Hastalığın klinik bulguları çok çeşitlidir ve asemptomatik enfeksiyondan ağır bir klinik tabloya kadar değişebilmektedir. Bu durum hastanın immünitese, aldığı mikroorganizma miktarına ve *Brusella* türüne göre değişkenlik göstermektedir. *B. abortus* daha hafif bir hastalığa yol açmakta iken, *B. melitensis* ile bulgular daha belirgin, inkübasyon süresi daha kısa ve bakteriyemi riski daha yüksektir (10). Ülkemizden yayınlanan büyük serilerde, hastalığın daha çok erkek çocuklarını ve büyük

çocuk yaş grubunu etkilediği bildirilmiştir (11-13). Semptom ve bulguları patognomonik olmayan brusellozda en sık karşılaşılan semptomlar ateş, artralji, halsizlik, karın ağrısı ve diğer konstitüsyonel semptomlardır (11-14). En sık bildirilen klinik bulgularsa periferik artrit, splenomegali ve hepatomegalidir (11-13). Artrit genellikle monoartiküler görülmekte olup, en sık tutulan eklemler kalça, diz ve sakroileal eklemdir (11, 15). Nörobruselloz, hastalığın en korkutucu komplikasyonlarından biridir. Daha çok menenjit, ensefalit şeklinde prezente olan nörobrusellozun, çocuk serilerinde insidansı %2.2 - 3 arasında bildirilmiştir (11, 13). Miyelit-radikülonörit, beyin apsesi, epidural apse, granulom, demiyelinizasyon ve meningoovasküler sendromlar diğer olası tutulum şekilleridir (16). Komplike olmayan brusellozda iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal (GIS) şikayetler siktir. En büyük retikuloendotelial sistem organı da olan karaciğer hemen daima etkilenip karaciğer fonksiyon testleri genellikle bozulsa da, hepatit ve diğer GIS organlarının tutulumları (ileit, kolit vs) nadiren görülmektedir. Genitoüriner sistem komplikasyonu olarak genelde epididimoorşit bildirilmiştir (17). Brusellanın akciğer tutulumunda ise hiler adenopati, lobar pnömoni, akciğer nodülleri, plevral efüzyon ve ampiyem karşımıza çıkabilmektedir (18). Plevral sıvıda adenozin deaminaz seviyeleri artsa da bunun tüberkülozla ayırımı mümkün olmamakta, serolojik ve moleküler tetkiklerle tanı konulabilmektedir (19). Kardiyovasküler sistemde de bruselloz, endokardit, miyokardit, perikardit ve aort ve beyin damarlarında anevrizmalara yol açabilmektedir. *Brusella* endokarditinde antibiyotik tedavisi ve cerrahi tedavi kombine olarak uygulanmaktadır (20). Anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik anomaliler bruselloz seyrinde sık karşılaşılmaktadır. Bu bulgular genellikle hafif seyirlidir ve antibiyotik tedavisi sonrası kendiliğinden düzelir. Ancak pansitopeni, immün trombositopenik purpura ve hemofagositik sendrom gibi daha ağır klinik tablolarla da karşılaşılabilmektedir (21). Hayatı tehdit edici sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyona (22, 23) yol açabildiği gibi, intrauterin dönemde karşılaşıldığında prematüriteye sebep olabilmektedir (4).

Hastalığın tanısında, hemogram ve akut faz reaktanlarının yer aldığı rutin laboratuvar tetkikleri yeterince yönlendirici değildir. Kesin tanı *Brusella* spp.'nin kan, kemik iliği veya diğer dokulardan izole edilmesiyle konulur. Öncesinde antibiyotik kullanımı olması kültürde bakteri izolasyon şansını azaltır. Polimeraz zincir reaksiyo-

nu da etkenin varlığını saptayan önemli bir tanısal testtir. Ancak etkenin gösterilmesi kültürde olduğu gibi zor olduğu için klinikte en sık başvurulan tanı yöntemi serolojik testlerdir. Tarama testleri olan rose bengal ve spot testleri, mikroaglutinasyon, makroaglutinasyon (standart tüp aglutinasyon), brucellacapt, kompleman fiksasyon, brusella dipstick testleri ve RIA (radioimmunoassay) ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kullanılan serolojik yöntemlerdir (24). Klinikte en sık kullanılan standart tüp aglutinasyon testidir (SAT). Hastalık bulgularının bulunması ve beraberinde eşlik eden SAT $\geq 1:160$ titresi, aktif enfeksiyon açısından tanısaldır. Bu testle IgM ve IgG cinsi hemaglutininler birlikte ölçülmektedir. 2-merkaptotanol testiye sadece IgG antikorları ölçtüğü için kronik ya da relaps enfeksiyonların tanısında yardımcı olmaktadır. ELISA testi de doğrulama testi olarak kullanılabilir.

Antibrusellar tedavi yoluyla morbidite azaltılabilmekte, hastalık süresi kısaltılabilmekte ve komplikasyon oranı düşürülebilmektedir (1). Kullanılması plananan antibiyotikler makrofajlar içine girebilmeli ve asidik intraselüler ortamda etki gösterebilmelidirler. Eğer tekli tedavi verilir ya da tedavi süresi 4 haftadan kısa tutulursa relaps riski çok yüksektir (10). Bu nedenle önerilen en az 6 hafta süreyle verilecek bir kombine tedavidir. 8 yaşından büyük çocuklarda standart tedavi yaklaşımı doksisikline (2x100 mg, peroral, 45 gün) rifampisin (1x600-900 mg, peroral, 45 gün), streptomisin (1x1000 mg, im, ilk 2-3 hafta) ya da gentamisin (5 mg/kg/gün, im, 1x, ilk 7-10 gün) eklenerek yapılan kombinasyonlardır. Doksisiklin 8 yaş altındaki çocuklarda dişlerde renk değişikliği yaptığı için kullanılmamaktadır. Bu yaş grubunda, gentamisin (5 mg/kg/gün, im, 1-3 dozda, 7-10 gün), streptomisin (20-40 mg/kg/gün, im, 2 dozda, 2-3 hafta) ya da rifampisin (15 mg/kg/gün, peroral, 2 dozda, 6 hafta) tedavileri trimetoprim-sulfametaksazol (trimetoprim 10 mg/kg/gün, sulfametaksazol 50 mg/kg/gün, peroral, peroral, 2 dozda, 6 hafta) tedavisine eklenmektedir. Uygun yaşta hastalar için kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin) kombine tedavide alternatif olarak kullanılabilir. Nörobrusellozda 3'lü tedavi verilir. Hastanın yaşına göre doksisiklin + rifampisin + trimetoprim-sulfametaksazol veya seftriakson + rifampisin + trimetoprim-sulfametaksazol ya da seftriakson + rifampisin + doksisiklin verilebilir. Komplike enfeksiyonlarda tedavi süresi net olmamakla birlikte spondilit, nörobruselloz, endokardit ve diğer ciddi komplikasyonlarda tedavi süresi 4-12 ay arasında uzatılabilir (1, 10).

Hastalığın relaps oranı %5-15'tir ve genellikle tedavi bitiminden sonraki ilk 6 ay içinde görülür (25). Fokal bir enfeksiyon odağı bulunması, uygun olmayan, yetersiz dozda ya da yetersiz süreyle antibiyotik tedavisi kullanılması veya hastanın tedaviye uyumsuzluğu sonucu relaps gelişebilir (15). Endemik bölgelerde mikroorganizmaya maruziyetin devam ettiği durumlarda relaps ve reenfeksiyonun ayrımı güçtür. Hastalığın önlenmesi, kaynağın ortadan kaldırılmasıyla mümkün olabilecektir. Hayvanlar için aşılama programları mevcutken insanlar için henüz aşı bulunmamaktadır. Enfekte hayvanların izolasyonu ve tedavisi, havayla bulaşın önlenmesi ve tüketilen sütün pastörizasyonu korunmada en önemli uygulamalardır.

Kaynaklar

1. Young EJ. *Brucella Species (Brucellosis)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone, Pennsylvania, 2012: 876 – 80.
2. Turgut M, Turgut AT, Koşar U. *Spinal brucellosis: Turkish experience based on 452 cases published during the last century*. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:1033-44; discussion 1044.
3. Abuhandan M, Güzel B, Çakmak A, Çiçek A. *Çocuklarda Bruselloz: 82 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*. *J Pediatr Inf*. 2012;6:74-8.
4. Aydın B, Beken S, Akansel R, Dilli D, Okumuş N, Zenciroğlu A, Tanır G. *Prematurity due to maternal brucella infection and review of the literature*. *Turk J Pediatr*. 2013;55:433-7.
5. 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;39:205-8.
6. Akçakuş M, Esel D, Cetin N, Kisaarslan AP, Kurtuluş S. *Brucella melitensis in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion*. *Turk J Pediatr*. 2005;47:272-4.
7. al-Kharfy TM. *Neonatal brucellosis and blood transfusion: case report and review of the literature*. *Ann Trop Paediatr*. 2001;21:349-52.
8. Ertem M, Kürekçi AE, Aysev D, Unal E, İkinçioğulları A. *Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation*. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:225-6.
9. Celli J, Gorvel JP. *Organelle robbery: Brucella interactions with the endoplasmic reticulum*. *Curr Opin Microbiol* 2004;7:93-7
10. Roushan MR, Amiri MJ. *Update on childhood brucellosis*. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013;8:42-6.
11. Yoldas T, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Sayli TR. *Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48:446-9.
12. Parlak M, Akbayram S, Doğan M, Tuncer O, Bayram Y, Ceylan N, et al. *Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey*. *Pediatr Int*. 2015;57:586-9.

13. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int*. 2009;51:114-9.
14. Konca Ç, Tutanç M, Güneş A, Taş MA. Türkiye'nin Güneydoğusunda çocukluk çağı Brusellozu: Retrospektif analiz. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2013;3:54-9.
15. Bosilkovski M, Kirova-Urosevic V, Cekovska Z, Labacevski N, Cvetanovska M, Rangelov G, et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:815-9.
16. Demiroğlu YZ, Turunç T, Karaca S, Arlier Z, Aışkan H, Çolakoğlu S, Arslan H. Neurological involvement in brucellosis; Clinical classification, treatment and results. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45:401-10.
17. Hasanjani Roushan MR, Baiani M, Javanian M, Kasaeian AA. Brucellar epididymo-orchitis: review of 53 cases in Babol, northern Iran. *Scand. J Infect Dis*. 2009;41:440-4.
18. Lubani MM, Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Qurtom MA, Duddin KI. Pulmonary brucellosis. *Q J Med*. 1989;71:319-24.
19. Dikensoy O, Namiduru M, Hocaoglu S, Ikidag B, Filiz A. Increased pleural fluid adenosine deaminase in brucellosis is difficult to differentiate from tuberculosis. *Respiration* 2002;69:556-9.
20. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, Pachón J, Juárez C, Colmenero JD. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:647-50.
21. Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years experience of an Anatolian center. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:137-40.
22. Erbay A, Bodur H, Akinci E, Baştuğ A, Cevik MA. Brucellosis mimicking enteric fever. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3:239-40.
23. Turunc T, Demiroglu YZ, Kizilkilic E, Aliskan H, Boga C, Arslan H. A case of disseminated intravascular coagulation caused by *Brucella melitensis*. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:71-3.
24. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. *Klinik Dergisi* 2003; 16: 211-3.
25. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4:e317.