

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

## DERS NOTU FORMU

**DERSİN ADI:** Bruselloz

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Doç. Dr. Serhat BİRENGEL

**DÖNEM:** 4

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ:** Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

### DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ KARŞILIĞI

T TT ✓ Ön tanı A i K ✓

### DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER

- **Dönem 1, 2 ve 3'te edinilen "Yapı ve işlev bilgisi" ile "Yapı ve işlev bozuklukları bilgisi" kapsamındaki Temel ve genel mikrobiyoloji, fizyopatoloji, farmakoloji, patoloji, semptomdan tanıya yaklaşım ilkeleri:**
  1. **Konak-parazit ilişkileri**
  2. **Virülans ve patojenite (bakteriyel)**
  3. **Akut inflamasyon bilgisi**
  4. Lökositoz, lökopeni fizyopatolojisi
  5. Sindirim sistemi bezleri (karaciğer)
  6. Lenf düğümlerinin yapısı, işlevi, gelişmesi, lenfatik sistem anatomisi, organlar (dalak, timus, lenf bezleri, kemik iliği, ...)
  7. Kan-beyin bariyeri ve BOS dolaşımı
  8. Mikrobiyolojik inceleme için örnek alınması
  9. Gram negatif bakterilerin izolasyonu, tanı ve identifikasyon yöntemleri
  10. **Brucella'ların genel özellikleri**
  11. **Hastaya klinik yaklaşım prensipleri**
    - a. Ateş nedenleri, tipleri, ateşi olan hastaya yaklaşım ve ayırıcı tanı
    - b. Artriti/artraljisi olan hastaya yaklaşım
    - c. Karaciğer, dalak ve lenf bezlerini tutan enfeksiyonlara yaklaşım
    - d. Şuur bulanıklığı/ nörolojik bulguları olan hastaya yaklaşım
    - e. Sarılığı olan hastaya yaklaşım
    - f. Döküntüsü olan hastaya yaklaşım
  12. **Antibakteriyeller (tetrasiklinler, aminoglikozidler, 3. Kuşak sefalosporinler, sülfonamidler), etki mekanizmaları, grupları, direnç mekanizmaları, uygulama şekilleri, antimikrobiyal duyarlılık testleri**

### DERS NOTU

#### BRUSELLOZ

Mal hastalığı

Koyun hastalığı

Malta humması

Akdeniz humması

Cebelitarık humması

Ondülan ateş (Dalgalı humma)

#### AKIŞ

Bruselloz

- Tanım
- Etiyoloji
- Tarihçe
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Klinik görünümler
  - Komplikasyonlar
- Tanı
- Tedavi
- Korunma
- Tanım ve sürveyans gerekçesi
- Klinik tablolar
- 1. Asemptomatik (Ambulan) enfeksiyon,
- 2. Akut (Tipik-Klasik form) enfeksiyon,
- 3. Subakut (Ondülan) enfeksiyon,
- 4. Kronik enfeksiyon.
  - Relaps

## TANIM

### A04. BRUSELLOZ

#### SÜRVEYANS GEREKÇELERİ

Bruselloz; hayvanların (inek, koyun, keçi v.b.) kan, plasenta, fetus veya uterin sekresyonlarına doğrudan temas veya enfekte çiğ hayvan ürünlerinin (özellikle taze peynir başta olmak üzere süt ve süt ürünleri) tüketilmesi ile bulaşan en yaygın zoonozdur. Koyun ve keçilerin yoğun olduğu bölgelerde *Brucella melitensis*'e bağlı insan brusellozu ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bruselloz dünyanın her yerinde insan sağlığı ve hayvan endüstrisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çoğu ülkede bildirim zorunlu bir hastalıktır. Kontrol önlemleri korunma temeline dayanır. Sürveyans korunma ve kontrol programlarının yönlendirilmesinde esastır.

#### VAKA TANIMI

##### Klinik tanımlama:

Bir kişide hayvancılıkla uğraş, mesleki temas veya enfekte hayvana ait ürünlerin (özellikle taze peynir başta olmak üzere süt ve süt ürünleri) tüketilmesi öyküsü ile birlikte; akut veya sinsi başlangıçlı, devamlı ya da değişken süreli intermittan veya düzensiz ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, özellikle geceleri yoğun terleme, vücutta yaygın kas ve eklem ağrılarıyla karakterize hastalık.

[NOT: Çeşitli organların lokal enfeksiyonları şeklinde görülebilir.]

## EPİDEMİYOLOJİ

- *Brucella* cinsi bakterilerle oluşan bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır.
- Primer olarak ot yiyen hayvanların hastalığıdır.
- Etiyoloji
- *Brucella* spp.
  - 0,6 x 1,5 µm
  - Gram negatif
  - Hareketsiz
  - Hücre içi yerleşimli
  - Kokobasil

- Sporsuz, kapsülsüz, aerob
- Nazlı üreme

- Isı ve pastörizasyona oldukça duyarlı ,
  - 60°C'de 10 dk,
  - %0.1 fenolde 15 dk'da ölür
  - Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürür.
  -

#### Brucella spp, canlılık

- Gübrede 2 yıl,
- Buzdolabındaki keçi peynirinde 6 ay,
- Hayvan fetüsünde 75 gün,
- Suda ve toprakta 10 hafta,
- Ahır tozunda 6 hafta,
- Dondurmada 30 gün

#### TÜR

**B. melitensis**

**B. abortus**

B. suis

B. canis

B. neatomae

B. ovis

B. rangiferi

B. maris

#### REZERVUAR

**Keçi, koyun, sığır**

**Sığır, at**

Domuz, sığır

Köpek

Çöl faresi

Koç (epididimit)

Ren geyiği

Deniz memelisi

- Tüm dünyada yaygın; 500 bin olgu/yıl
- Akdeniz ülkeleri, Arabistan Körfezi, Asya'nın güneyi (Hindistan), Meksika, Orta ve Güney Amerika'da sık
- Japonya, Uruguay ile bazı Doğu ve Kuzey Avrupa ülkelerinde tamamen eradike ?!

#### Türkiye'de bruselloz

Türkiye'deki vakaların %75'inde etken tür B.melitensis'tir.

- Hayvanlar arasında oldukça yaygın;
- Konya, Diyarbakır, Şanlıurfa yöreleri.
- Kırsal kesimlerde B.melitensis,
- Büyük şehirlerde B.abortus enfeksiyonu sık.
- B.suis enfeksiyonu bildirilmemiştir.

#### TARİHÇE

- MÖ 450 Hipokrat → ilk tanım
- 1854 Kırım Savaşı → ilk olgu
- 1885 Malta, Sir David Bruce → izolasyon
  - (*Micrococcus melitensis*)
- 1897 Wright ve Smith → Agglütinasyon Testi
- 1905 Zammit, keçi → B.melitensis
- 1895 Bang, sığır → B.abortus
- 1914 Traum, domuz → B.suis
- 1953 Koyun → B.ovis
- 1957 Rat (çöl faresi) → B.neatomae
- 1966 Carmichael, köpek → B.canis

## Ülkemizdeki ilk bruselloz olgusu !

- Dünya Savaşı'nda Abdülkadir Noyan İntan hastalıkları Prof.

### BULAŞ YOLU

1. Kontamine et veya süt-süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması,
2. İnfekte hayvan dokuları, kanı veya lenfasının, bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivaya direkt teması,
3. İnfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu.

1. Pişmemiş et ve çiğ veya pastörize edilmemiş süt/süt ürünlerini tüketmek:
    - Kaynatılmamış/pastörize edilmemiş süt içmek
    - Bu tür sütlerden yapılan taze ve tuzsuz peynir (köy peyniri), tereyağı, kaymak tüketmek
- Isı ve pastörizasyona oldukça duyarlı

### Pastörize süt ve süt ürünleri ile bulaşmaz !

### Tulum peyniri, kaşar peyniri ve yoğurt hastalığı bulaştırmaz (kaynatılmış süt, tuzlu peynir) !

### 2. Cilt ve mukozadan bulaşma

- Veteriner, mezbaha çalışanları, kasaplar, avcılar, ...
  - Açık yaralara enfekte materyal teması (yenidoğan hayvan, aborte fetus, sekresyonlar, ...)
  - Hayvana uygulanan canlı aşının batması

### 3. Bakteri inhalasyonu

- Çiftçi, mezbaha çalışanı, kasap, et paketleyiciler
  - Abortus materyali, gübre, kan, süt, cerahat ...
- Laboratuvar çalışanı
  - Liyofilize veya kurumuş bakteri içeren açık plaklar !
- İnsandan insana bulaş önemsiz
  - Nadir
  - Enfekte emziren anneden bebeğe
  - Cinsel temasla bulaş
  - Doku ve kan nakli

### PATOGENEZ

- Bakteri ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yapar → bakteriyemi : hematojen yolla → RES; karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek ve santral sinir sistemi, endokard, testis/overe yerleşir.

### Histopatoloji:

- Fakültatif hücreiçi → fagositik hücreler içerisinde çoğalabilir → karaciğer, dalak, kemik iliği epitelioid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar
- İmmunite
- Temel mekanizma hücresel; humoral immunitenin yeri sınırlıdır.
- Bakteri lizisi → klinikten sorumlu olan endotoksemi gerçekleşir.
- Öldürülemez bakteriler → granülomlar → örn. granülomatöz hepatit
- Bulguların bir kısmından otoantikolar ve immun kompleksler sorumlu

## KLİNİK

### 1.Aseptomatik enfeksiyon

- Hayvanlarla sık temasta bulunan yüksek risk gruplarında fazla
- Serolojik taramalarla ortaya çıkarılabilir.
- Hastalık tablosu/yakınma yok
- Kişi bakteriyi taşıyıcı ve immunité baskılanınca diğer klinik formlara ilerleyebilir !!!
- 

### 2.Akut (Tipik-Klasik form) enfeksiyon

1. Ateş
2. Artralji
3. Terleme

- Belirtiler öğleden sonraları başlar.
- Akşamları üşüme-titreme ile yükselen ateş, sabaha doğru bol terleme ile düşer.
- Ondülan ateş, RES'teki bakterilerin zaman zaman kan karışması → fagositlerin lizisi → endotoksemi
- Gezici eklem-kas ağrı ve tutulumu gözlenebilir.
- Orşit, menenjit gibi çoklu sistem tutulumu görülebilir.
- Ondülan ateş
- Muayene bulguları
- Solukluk, halsizlik, ateş yüksekliđi.
- 2/3 hepatomegali, 1/2 splenomegali,.
- 1/5 olguda servikal/inguinal LAP.
- Hidrartroz, artrit bulguları belirlenebilir.
- Özellikle sakroileit bulunur.
- Kilo kaybı belirlenebilir.

### 3.Subakut (Ondülan) enfeksiyon

- Pekçok klinik tabloyu taklit eder !!!
- Subfebril ateş görülebilir.
- Halsizlik, iştahsızlık.
- İnfluenza benzeri klinik tablolar.
- Tekrarlayan, ateşli periyodlar.
- Aseptomatik veya akut enfeksiyona, bazen de kronik forma ilerleyebilir.

### 4. Kronik enfeksiyon

- İnfeksiyon > 1 yıl sürmesidir.
- Uygun tedavi edilmemiş, özellikle >40 yaş olgularda ve/veya fokal tutulumlarda sıktır.
- 1/5 olguda akut/aktif enfeksiyon anamnez ve kanıtı yok

### Relaps

- % 5 ile 15
- Tedavi bitiminden 6 ay sonra, bazen 12 aya kadar görülebilir.
- Yetersiz /kısa süreli / uygunsuz tedavi
- Tedaviye uyumsuzluk
- Lokalize enfeksiyon
- Reinfeksiyondan ayrılmalı

## Akut infeksiyon

- İnkübasyon → 7-21 gün

- **Ateş**
- **Artralji**
- **Terleme**
- 

### Diğer semptomlar

- Gece terlemesi (fazla, kokulu)
- Miyalji
- Bel ağrısı
- Kilo kaybı
- Halsizlik, dermansızlık
- Sersemlik hissi
- Depresyon
- Bulantı, dispepsi
- Karın ağrısı
- Öksürük...
- 

### Komplikasyonlar / lokalize tutulumlar

- Osteoartiküler (%20-30)
- Pulmoner (%7)
- Genitoüriner (%2-20)
- Nörobruselloz (%1-2)
- Endokardit (%1)
- Gastrointestinal (%3-6)
- Cilt (%5-10)
- Hematolojik, nadir

### İskelet-Kas Sistemi Bulguları

- **Sakroileit (%45)**
- Periferal artrit (%40)
- Spondilit (%7)
- 

### Solunum Sistemi Bulguları

- Öksürük
- Bronşit
- Bronkopnömoni
- Akciğer absesi
- Ampiyem
- Hiler LAP
- Plevral effüzyon
- Perihiler infiltrasyon

### Genitoüriner Sistem Bulguları

- Epididimoorşit (%10)
- İntersitisyel nefrit
- Piyelonefrit
- Prostatit
- Sistit

## Nöropsikiyatrik Bulgular

- Akut-toksik-ateşli hastalığa ve SSS'nin doğrudan tutulumuna bağlıdır = Nörobruselloz
- Meningoensefalit
- İntrakraniyal abse
- Vasküler olaylar (Vaskülitler, Anevrizmalar)
- Spastik parapleji
- Nörit ve radikülit
- Psikolojik bozukluklar
  - Deliryum, halüsinasyon, konfüzyon, demans , mani, paranoya, nevrasteni, depresyon, psikoz

## Kardiyovasküler Sistem Bulguları

- Endokardit (kültür negatif İE nedeni !!)
- Miyokardit
- İnfektif aortit
- Gastrointestinal
- Karaciğer / dalak absesi
- Kolesistit,
- Pankreatit
- Hepatit
- İleit
- Spontan peritonit...

## Cilt bulguları

- Makuler/makulopapüler
- Kızamık benzeri
- Papulonodüler
- Eritema nodozum benzeri döküntüler
- Ülserler
- Peteşi-purpura
- Granülomatöz vaskülit
- Abse

## Hematopoetik Sistem Bulguları

- Anemi
- Trombositopeni
- Lökopeni
- Pansitopeni
- DİK

## Endokrin Sistem Bulguları

- Tiroidit
- Uygunsuz ADH salınımı

## Göz Bulguları

- Üveit
- Sklerit
- Keratokonjonktivit
- Konjonktival kistler
- Optik nörit

## TANIYA YÖNELİK YAKLAŞIM

1. Ayırıcı tanı
2. Tüberküloz

3. Malarya
4. Kollajen doku hastalıkları
5. Lenfomalar
6. Tifo
7. İnfektif endokardit

• Laboratuvar

1. Rutin

- Periferik kan → lenfomonosit ↗
- İdrar

2. Spesifik

- Spesifik izolasyon
- Serolojik testler

3. Biyokimya → Vs, CRP, ALT ↗

4. Radyoloji

8. Spesifik İzolasyon:

- Kan kültürü (%70-90),
- Kemikiliği kültürü (>%90),
- İdrar, periton, plevra sıvı kültürleri.

9. Serolojik Testler:

- Wright standart tüp agglütinasyon (STA)
- Rose-Bengal lam agglütinasyonu (tarama testi)
- Spot test (lam agglütinasyonu)
- Süt-halka testi
- Spesifik antikorlar (EIA, KBR, RIA)

**TEDAVİ**

1. Hücre içi üreme :

- Antibiyotikler makrofaj içine girebilmeli ve **bakterisid** olmalı

2. **Kombine** antibiyotik gerekliliği:

- Tedavide başarısızlık ve antibiyotiğe karşı direnç gelişimi !

3. **Uzun süreli**

<b>Primer rejim</b>		<b>Alternatif:</b>	
1. Doksisisiklin kap. 2x100 mg/gün, po. +	6 hafta (42 gün)	1. Doksisisiklin kap. 2x100 mg/gün, po. +	6 hafta (42 gün)
2. Rifampisin kap. Sabah aç, 600-900 mg/gün, po.		2. Streptomisin flk. 1 gr/gün, im, tek doz	21 gün

Özel durumlar

- Çocuk yaş grubu
- Osteoartiküler tutulum
- Nörobruselloz
- Endokardit
- Gebelik
- Hayvan aşılı ile temas edenler
- Relapslar ve kronik olgular
- Çocuk

Çocuk (< 8 Yaş)

Kotrimoksazol + Rifampisin 6 hafta



Kotrimoksazol, 3 hafta + Gentamisin, 5 gün

Çocuk (> 8 Yaş)

Doksisiklin 3 hafta + Gentamisin, 5 gün

Osteoartiküler tutulum (örn sakroileit, spondilit, artrit)

Doksisiklin 6 hafta 2x100 mg/gün, po.

+

Rifampisin 6 hafta sabah aç, 600-900 mg/gün, po.

+

Streptomisin 21 gün, 1 gr/gün, im, tek doz

(veya gentamisin iv. 7 gün, tek doz)

*Sedimentasyon normale dönünceye ve radyolojik iyileşme oluncaya kadar (ort. 3 ay)*

*(Alternatif CİP+RİF)*

Nörobruselloz

Doksisiklin

+

Rifampisin

+

Seftriakson 2g iv, 2x1

veya + Kotrimoksazol

veya + Streptomisin 21 Gün

*(6h-6ay, BOS bulguları düzelene kadar)*

Endokardit

Cerrahi

+

Gentamisin 2-4 hf

+

Doksisiklin, 6hf-6 Ay

+

Rifampisin, 6hf-6 Ay

+

Kotrimoksazol, 6hf-6 Ay

Gebelik

Kotrimoksazol ile kombine 5 mg/kg/gün trimetoprim dozunda + Rifampisin, 6 hf, tek doz

Relaps- kronik enfeksiyon

• Relaps → ilk kombinasyonun tekrarı.

• Kronik olgu →

Antimikrobiyal + levamizol,

— 4-6 haftalık kombinasyondan sonra 6 ay süre ile düşük doz oksitetrasiklin.

## KORUNMA VE KONTROL

A. Koruyucu önlemler

B. Hasta ve yakın çevresinin kontrolü

C. Epidemik önlemler

D. Afet önlemleri (gerekli değildir)

E. Uluslararası önlemler

Koruyucu önlemler

- Çiğ ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı önlenmeli; → pastörizasyon / kaynatma
- Risk grupları bilinçlendirilmeli
- İnfekte hayvanlar ile temasta dikkatli olunmalı
- Hayvan aşısı vd. temas sonrası profilaksi
- Hayvanlarda ve inek sütünde hastalık araştırılmalı ve infekte hayvanlar ayrılmalıdır.
- Endemik bölgelerdeki koyunlar B.melitensis Rev-1, sığırlar ise B.abortus 19 suşu ile aşılanmalıdır.

Hasta ve çevresi

- Bildirim yapılmalı.
- Dış ortama drene olan lezyonlar için önlem alınmalı; pürülan akıntılar dezenfekte edilmelidir.
  - Karantina gerekli değil.
  - Temas edenlere aşı gerekmez.
- İnfeksiyon kaynağı araştırılarak önlem alınmalı.
- Spesifik tedavi uygulanmalı.

### **1.basamak tedavi kurumlarında Bruselloz olgusu saptanınca yapılacaklar**

- Kesin tanı → tedavi edin
- Ailede ve yakın çevrede benzer yakınmaları olanları araştırın
- Veterinerlikle iletişim kurun.
- Hastalık ile ilgili bilgi vererek, koruyucu önlemleri anlatın
- Bildirimde bulunun
- Filyasyon raporunu hazırlayın
- Olguyu sıkı izlem altına alın