

## **Brucella**

Dr.Cumhur Özkuyumcu

*Brucellae* insan ve hayvanların zorunlu paraziti olan bakteridir. Tipik olarak hücre içinde yerleşim gösterir. Kısmen inaktif metabolizması vardır. Genellikle *Brucella melitensis* koyun ve keçileri; *Brucella abortus* sığırları; *Brucella suis* domuzları ve *Brucella canis* köpekleri enfekte eder. Ancak daha nadir olarak diğer konakları da enfekte edebilirler. Bu dört türün dışındaki diğer türler sadece hayvanlarda bulunurlar. İnsanlarda neden oldukları hastalığa Brucellosis, Ondülan Ateş, Malta Humması gibi isimler verilir. Brusellosis akut bakteriyemik devreyi takip eden uzun bir kronik devre ile karakterize olup birçok doku ve organı tutar.

### **Morfoloji**

Genç kültürlerden yapılan preparatlarda koklardan 1.2 µm uzunluğundaki basillere kadar değişik formlarda görülmesine karşılık en fazla kokobasil formunda karşımıza çıkarlar.Gram-negatiftir ancak düzensiz boyanma gösterir. Aerobik, hareketsiz ve sporsuzdurlar. Küçük, konveks, düzgün ve yumuşak koloniler zengin besiyerlerinde 2-5 günde görülürler. Brucella hücre içi şartlara uyum sağlamıştır. Besin ihtiyaçları kompleksdir. Bazı suşlar aminoasit, vitamin, tuz ve glukoz içeren besiyerlerinde üretilebilirler. İnsan veya hayvan kaynaklı taze örnekler triptik soy agar veya kan kültür besiyerlerinde üretilirler. *B.abortus* üreme için %5-10 CO<sub>2</sub> isterken diğer türler istemez. *Brucella* karbonhidratları kullanır fakat sınıflandırmada kullanılacak miktarda asit ve gaz oluşturmaz. İnsanları enfekte eden dört tür de katalaz ve oksidaz yaparlar. Birçok suş H<sub>2</sub>S oluşturur. Nitratları nitrite indirgerler. Brucella ısıtmaya ve asitlere orta derecede hassastır. Sütteki mikroorganizmalar pastörizasyon ile ölürler.

Koloni görünümü ve virulansına göre; yumuşak, mukoid ve pürüzlü koloniler tanımlanmışlardır. Tipik olarak virulan mikroorganizmalar düzgün, yumuşak ve saydam kolonilere sahiptirler. Bu koloniler kültür ortamında pürüzlü ve avirulan formlara dönüşebilirler. Hassas hayvanlarda bulunan globülin ve lipoprotein avirulan, pürtüklü kolonilerin üremesini baskımlarken virulan olan düzgün, yumuşak ve saydam kolonilerin üremesini destekler. Dirençli hayvanlarda bu faktörler(globülin ve lipoprotein) eksiktir bu nedenle avirulana doğru hızlı bir mutasyon gözlenir. Laboratuvar şartlarında D-Alanin benzer etkiye sahiptir.

Değişik *Brucella* türleri aglütinasyon testleri ile ayrılamazlar. Bu ayırım agglütinin absorsiyon testleri ile yapılabilir. Bu dört türde değişik miktarlarda olmak üzere,

lipopolisakkarit A ve M antijenleri vardır. Bunun yanında *Salmonella* Vi antijenine benzeyen yüzeyel L antijenleri bulunmaktadır.

### **Patogenez**

Daha önce de belirttiğimiz gibi *Brucella* türleri konakçı tercih etmesine rağmen geniş bir hayvan topluluğu bu enfeksiyona tutulmaktadır. İnsanlara enfeksiyon başlıca;  
 (1)gastrointestinal (kontamine süt ve süt ürünlerinin alınması),  
 (2)muköz membranlar (damlacık)  
 (3)deri (infekte hayvanlar dokuları ile temas) yoluyla bulaşır.

Giriş kapısından lenfatik kanallar ve bölgesel lenf bezleri aracılığı ile ana lenf damarına (Ductus thoracicus) oradan da kan dolaşımına katılır. Kan dolaşımı bakteriyi parankimatöz organlara taşır. Lenf dokusu, karaciğer, dalak, kemikiliği ve retiküloendotelial sistemin diğer kısımlarında mikroorganizmaların neden olduğu granulatöz lezyonlar abse formlarına dönüşebilir. Brucella lezyonlarda hücre içinde bulunur. Osteomyelit, kolesistit ve menenjit genellikle gelişir. Brusellozde temel histolojik reaksiyon mononükleer hücre artışı, fibrin sızması, koagülasyon nekrozu ve fibrozisdir. Granülomlarda periferde fibrozis, santralde ise nekroz bulunup epiteloid ve dev hücreler içerir.

İnsanları enfekte eden *Brucella* türlerinin neden olduğu hastalıkların şiddeti ve patolojisi farklıdır. *B.abortus* süperatif komplikasyonlara neden olmayan orta derecede bir klinik tablo oluşturur. Bu klinikte retiküloendotelial sistemde granülomlarla seyredir. *B. canis* orta derecede enfeksiyona neden olur. *B.suis* enfeksiyonu ise süperatif lezyonlarla seyreden kronik bir gidiş gösterir. *B.melitensis* enfeksiyonu ise daha akut ve şiddetlidir.

Aktif brucelloz geçiren bireylerin ateş ve kas ağrısı gibi yakınmalar *Brucella* endotoksini verilmiş bireylerden daha şiddetlidir. Endotoksine aşırı duyarlılık patogenezde rol oynamaktadır.

Sığır, domuz, koyun ve keçilerin gibi hayvanların placenta ve fetal membranları **eryhritol** içermektedir. Bu madde *Brucella* için üreme faktörüdür. Bu tür hayvanların gebe bireylerinde mikroorganizmanın çoğalması plasentit ve düşüklere neden olmaktadır. İnsan plasentasında **eryhritol** bulunmamaktadır. Bu nedenle düşük *Brucella* enfeksiyonunun görülen bir bulgusu değildir.

Fagositler alındıktan sonra bakterilerin %15-30'u yaşamaya devam eder. Fagositer hücrelerde yaşamaya devam etmesinde LPS'lerin adenin ve guanin monofosfat oluşturduğu bu maddelerinde fagozomal birleşme ve oksidatif aktiviteyi engellediği

deneysel olarak gösterilmiştir. Ayrıca düşük virulansının da sitokin cevabını azalttığı gösterilmiştir. Komplemanı aktive edemediği, programlanmış hücre ölümünü inhibe ettiği de gösterilen diğer hususlar arasındadır.

### **Klinik Bulgular**

Kuluçka dönemi 1-6 hafta arasında değişmektedir. Ateş, kırıklık, halsizlik, terleme ve ağrılarla seyreden sinsi bir başlangıcı vardır. Ateş hastaların %98'inde görülür ve genellikle öğleden sonra yükselir, geceleyin elbise değiştirecek derecede bir terlemeyle düşer. İntermitant veya ondulan olabilir. İştahsızlık, sinirlilik, halsizlik, zayıflama diğer önemli yakınmalardır. Kemik ve eklem ağrıları hastaların %5'inde oluşur. Baş, ağrısı, depresyon ve halsizlik nöropsikiyatrik semptomlar arasında sayılabilir. GİS semptomları %50 hastada vardır ve karın ağrısı, kabızlık, ishal, kusma şeklindedir. Lenf bezi büyüyebilir ve dalak palpe edilebilir. Sarılıkla seyreden bir hepatit gelişebilir. Hareketler esnasında görülen ağrı ki, özellikle bu ağrı vertebra hareketlerinde ortaya çıkar, osteomyeliti gösterir. Bu semptom ve bulgular haftalar ve aylar boyunca subklinik olarak devam eder. Ancak lokalize lezyonlar gözlenebilir.

İlk enfeksiyonu takiben hastalığın kronik dönemi başlar. Bu dönem halsizlik, kırıklık, ağrılar, düşük derecede ateş ve sinirlilik gibi özgül olmayan bir klinikle seyreder. Öyle ki bu klinik tablo çok defa psikonörotik bir kliniği çağrıştırır. Bu dönemde *Brucella* izole edilemez ancak aglütininin titresi yüksek olabilir. Lokal lezyonlar olmadığı sürece kronik bruselloz tanısı koymak oldukça zordur.

Ateş	%98
İştahsızlık, sinirlilik, halsizlik, zayıflama	%94
Terleme	%85
Titreme	%79
Artralji	%53
GİS bulguları	%51
Baş ağrısı	%42
Bel ağrısı	%39
Kas ağrısı	%35
Öksürük	%19

Eritema nodozum, abse, impetigo, ekzema, makulopapüler döküntü, vaskülit deri lezyonları arasındadır.

Üveit, keratokonjunktivit, keratit, katarakt gibi göz bulguları olabilir.

### **Tanı**

Kan ve biopsi materyalleri(lenf bezi, kemik vb.) kültür için alınmalıdır. Serum serolojik çalışmalarda kullanılır. Kan ve dokular "trypticase soy broth" ve "thionine tryptose agar"a ekilir. Belirli sürelerle benzer kompozisyondaki katı besiyerlerine pasajlar yapılır. Tüm ekimler %10 CO<sub>2</sub> ortamda tutulur. Kültürler üç hafta boyunca incelenir ve pasaj yapılır. Ancak bu sürenin sonunda negatif olarak kabul edilir. İzole edilen mikroorganizma *Brucella* düşündürüyor ise H<sub>2</sub>S yapımı, boyalara hassasiyeti ve aglütinasyon absorsiyon testleri ile tiplendirilir. Kural olarak Brucella için kültür sadece akut dönemde veya rekürrenste yapılır. Kronik dönemde kültür yapılmaz.

Ticari olarak satılan otomatik kan kültür sistemlerinde 1 hafta içinde üreme görülür. Buna rağmen 3 hafta tutulması önerilmektedir. Sunu unutamamak gereklidir kültürün negatif olması Bruselloz tanısını ekarte ettirmez. Agara ekilmesinden 1-2 gün sonra 1mm.den küçük, hemoziz yapmayan koloniler oluşturur. İnce kokabasiller şeklinde görülür. Katalaz ve oksidaz pozitif olması *Brucella* türlerinden şüphelenmemize yardımcı olur. Kan kültürünün hassasiyeti %60'dır, kemikiliği kültürünün %80-90'dır, Steril vücut sıvılarından kültür yapılabilir ama nadiren ürer.

Hastalık esnasında ilk haftada IgM yapısında antikorlar oluşur. Bu antikorlar üç ayda en yüksek seviyeye ulaşırlar ve kronik devre boyunca yüksek kalırlar. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir kısım hastada en az iki yıl süreyle antikor pozitifliğinin devam ettiği gösterilmiştir. Hastalığın üçüncü haftasında IgG tabiatında antikorlar oluşur ve bu antikorlar 6-8. haftalarda en yüksek seviyelerine ulaşırlar. Oluşan bu IgG yapısındaki antikorlar kronik devre boyunca yüksek olarak kalırlar. Bruselloz kliniğinde oluşan diğer bir antikor tipi IgA yapısındakiler olup bunlar da IgG yapısındaki antikorlara benzer seyir takip ederler. Bu gün kullanılan serolojik testler ile *B.canis* enfeksiyonu saptanamaz.

Agglütinasyon testi brucella merkezlerinden elde edilen standart suşlar kullanılarak yapılan bir testtir. Bu suşlardan ısı ve fenol kullanılarak hazırlanan antijenler kullanılır. Doğru bir test için 37 derecede 24 saat beklemek gereklidir. IgG agglütininin titresininin 1/80 veya üstünde olması enfeksiyonu düşündürür. Kolera aşısı Brucella aglütininin titresinde yalancı yükselmelere neden olur.Eğer klinik brusellozu gösteriyor ve laboratuvar bulguları desteklemiyor ise blokan antikorların varlığını düşünmek gereklidir. Bu antikorların varlığı antijen antikor karışımına anti-human globülin ilave edilerek gösterilebilir. Bruselloz

agglütinineri tularemi agglütinineri ile çapraz reaksiyon verir. Her ikisi de pozitif olmasına rağmen bir tanesinin titresi daha yüksektir.

İki-mercaptoethanol IgM tabiatındaki antikorları tahrip eder. Reaksiyon tekrarlandığı zaman sonuçlardan IgG yapısındaki antikorlar sorumludur. Standart tüp aglütinasyon testi kadar hassas değildir ancak sonuçlar kronik aktif hastalarda daha koraledir. Blokan Antikorlar IgA yapısında olup IgG ve IgM yapısındaki antikorların oluşturduğu aglütinasyonu engellerler. Bunun sonucu olarak düşük serum dilasyonlarında yalancı negatiflik görülür. Bu yüksek serum dilasyonlarında ortadan kalkar. Bu antikorlar hastalığın subakut döneminde başlarlar ve hastalığın aktivitesinden bağımsız olarak yıllarca kalırlar. Bu antikorların varlığı Coombs serumu ile gösterilir.

Bazı brusellozlu hastalara Brucella ekstresinin proteinleri deri içine verildiği zaman, 24 saat içinde, eritem, ödem ve indurasyonendurasyon meydana gelir. Bu test güvenilir değildir ve nadiren kullanılır. Deri testi uygulanması aglütinin titresini uyarır.

### **Bağışıklık**

Enfeksiyon esnasında antikor cevabı oluşur. Bu antikor cevabı daha sonraki ataklara karşı direnci oluşturur.

### **Tedavi**

Brucella tetrasiklinlere ve ampisilline duyarlıdır. Bu ilaçlarla tedaviye başladıktan kısa süre sonra semptomatik iyileşme görülür. Ancak organizmin hücre içine yerleşmeleri nedeniyle konakçıdan tamamen temizlenmeleri zordur. En iyi sonuç uzamış tedavi ile alınır. Tedavide streptomisin ve tetrasiklin kombinasyonları da kullanılmaktadır.

### **Epidemiyoloji, Korunma ve Kontrol**

Brucella enfeksiyonu insanlara enfekte hayvan dokularının teması ve bu hayvanların süt ve süt ürünlerin oral yolla alınması ile geçer. Özellikle kesimhanelerde çalışanlarda enfekte hayvanlarla karşılaşma olasılığı arttığından risk artmaktadır. Ayrıca hava yolu ile bulaş da söz konusudur. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu asemptomatiktir.

Hayvanlarda canlı suş 19 ile aşılama yapılmaktadır. İnsanlara karşı yapılan aşılama çalışmaları deneme aşamasındadır. Hastalığın kontrolü için sütlerin pasterizasyonu ve enfekte hayvan dokuları ile temasdan kaçınılması gereklidir.

Tablo 1:İnsanlarda Hastalık Yapan Brucella türleri

	<b>Konak</b>	<b>CO2 İhtiyacı</b>	<b>H2S Yapımı</b>	<b>Thionine</b>	<b>Basic Fuchsin</b>
<b>B.abortus</b>	Sığırlar	+	++	-	+
<b>B.melitensis</b>	Koyun, Keçi	-	-	-	+
<b>B.suis</b>	Domuz	-	+	+	-
<b>B.canis</b>	Köpek	-	-	+	-

Endokardit sonucu ölüm ortaya çıkabilir, mortalite %5 civarındadır.

Kronik nörolojik hastalıklara neden olabilir bu ise mortal seyredir.

Erkek kadın oranı 5/2,3 şeklindedir.

Yaşlılarda kronik enfeksiyon oluşur.