



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD
Olgu Sunumu

15 Temmuz 2017 Salı

Uzman Dr. Ayşe Tekin Yılmaz



Olgu

- 6 yaşında erkek hasta

Yakınma

- 2 ay önce başlayan sol ayak bileğinde ağrı, yürümede zorluk

Olgu

Öykü

- 2 ay önce sol ayak bileğinde ağrı ve hafif şişlik
- Travma öyküsü yok
- Yakınmaların başlangıcında 1-2 gün karın ağrısı olmuş.
- Ara ara 1-2 gün devam eden ateş yakınması
- Farklı sağlık merkezlerinde değerlendirilen hasta ağrı kesici tedavi verilerek izleme alınmış.
- Yakınmalarında zaman zaman azalma

Olgu

Özgeçmiş

- Özellik yok.

Soy-geçmiş

- Anne, 34 yaşında, sağ-sağlıklı
- Baba, 36 yaşında, sağ -sağlıklı
- Birinci çocuk, hastamız
- İkinci çocuk, 2 yaşında, kız, sağ-sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok.

Olgu

Fizik bakı

- Genel durumu iyi
- Vücut sıcaklığı: 37,6°C, nabız: 90/dk, solunum sayısı: 28/dk
- Kan basıncı: 90/50 mmHg
- Sistem muayeneleri normal sınırlarda
- Eklemlerin değerlendirmesinde sol ayak bileğinde hafif hassasiyet var. Kızarıklık, şişlik, ısı artışı, eklem hareketlerinde kısıtlılık yok.

Ön tanı?

Olgu-laboratuvar

- Hb: 12,4 g/dl MCV:68
- Beyaz küre: 12,300 (%25 nötrofil, %60 lenfosit)
- Trombosit: 317,700/mm³
- Sedimentasyon: 13 mm/s
- CRP: 0,09 mg/dl
- Periferik yayma: Atipik hücre yok
- Glikoz: 94 mg/dl
- Üre: 22 mg/dl
- Kreatinin:0,42 mg/dl
- AST: 44 U/L
- ALT: 32 U/L
- LDH: 309 U/L
- Ürik asit: 3,5
- Fosfor: 5,4 mg/dl

Olgu

- Dayının 3 ay önce nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle değerlendirildiği ve brusella tanısı alarak tedavi gördüğü
- Hastanın son 2 aydır köyde dayısıyla birlikte babaannesin yanında kaldığı öğrenildi.
- **Rose Bengal: Pozitif**
- **Serum agglütinasyon testi: Pozitif (1/160)**

Bruselloz

- Halk sağılığı problemi
- Dünya üzerinde bilinen en yaygın zoonoz... Asıl konak hayvanlar
- İnsanlar ara konak
- Brusellozun ilk tanımlanması 1883 yılında Malta adasında İngiliz bir cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır.
- Türkiye bruselloz için endemik bölge
- Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlardan da en sık sorumlu olan ajan...
- Meslek hastalığı...
- Bioterörizm...

Bruselloz



- Gram negatif, zorunlu aerop, hareketsiz, spor oluşturmeyan, kültürde yavaş üreyen, koko-basil
- Laboratuvar şartlarında üretilmesi zor.
- Etkenin üretilmesi 6 haftaya kadar uzayabilir.
- Çikolata agar ya da kanlı agar kullanılabilir.



Bruselloz

- İnsanda başlıca hastalık etkenleri,
 - *Brucella abortus*..... **sığırlar**
 - *Brucella melitensis*... **koyun ve keçiler**
 - *Brucella suis*..... **domuz, ren geyiği,**
 - *Brucella canis*..... **köpek, tilki, çakal**
- *Brucella ceti, Brucella pinnipedialis ve Brucella inopinata ?*
- İnsanda en sık hastalığa neden olan etken, *Brucella melitensis*





Bruselloz

Bulaş yolları....

- **Hasta hayvanların et ve sütünden elde edilen ürünlerinin tüketilmesi**
- Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda doğrudan temas
- Konjonktiva yoluyla
- Etkeni taşıyan damlacıkların hava yoluyla alınması
- Plasenta aracılığıyla anneden bebeğe etkenin geçişi
- Anne sütü
- Kan transfüzyonu

Bruselloz

Meslek hastalığı,

- Veteriner, çiftçi ya da kasapların hasta hayvanların dokularıyla (kan, plasenta, atılmış fetüs...) doğrudan teması bulaşa neden olur.



Bruselloz

Hastalık gelişme riskini,

- Konağın beslenme ve bağışıklık durumu
- Alınan basillerin sayısı (çok az sayıda basil yeterli)
- Hangi suş ile karşılaşıldığı belirler.
- *B. suis* ve *B. melitensis* suşlarının hastalık oluşturma potansiyeli daha yüksektir.

Bruselloz

- Virölans etkenlerinden olan hücre duvarı lipopolisakkaridi lökositlerin bakteriyi fagosit etmesini engeller.
- Lökositlerce fagosit edilemeyen bakteriler makrojaflar tarafından alınır.
- Makrofaj ve monosit içinde bakteri canlılığı ve çoğalması devam eder.
- Makrofaj aracılığıyla kemik iliğı, lenf düğümleri, karaciğer ve dalağı taşınır ve granülom oluşumuna neden olur.

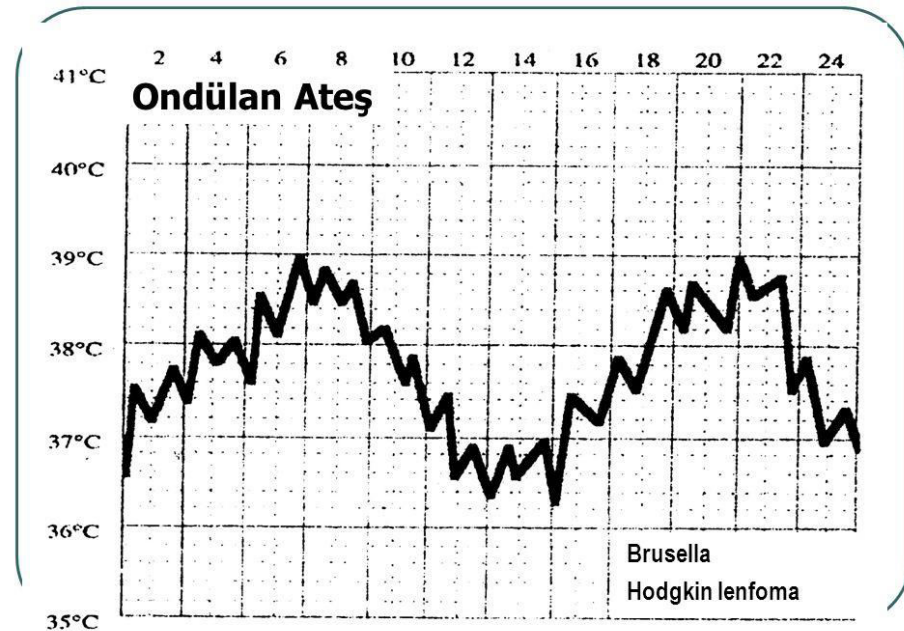
Bruselloz

- Tanıda klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri genellikle yol gösterici değildir.
- Hayvanlarla karşılaşma ya da uygun şekilde hazırlanmamış süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi öyküsü tanı için en değerli bilgidir.
- Klinik bulgular genellikle 2-4 haftalık kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar. (kuluçka dönemi 5 gün ila 2 ay arasında değişebilir.)
- Belirleyici herhangi bir klinik bulgusu yoktur.
- Hastalık ani başlangıçlı olabileceği gibi kronik seyir de gösterebilir.

Bruselloz

Çocuk olgularda en sık görülen klinik yakınma ve bulgular,

- Ateş (ondülan-dalgalı ateş)
- Terleme
- Halsizlik-iştahsızlık
- Eklem ağrısı
- Büyüme-gelişme geriliği
- Döküntü
- Nedeni bilinmeyen ateş....



Bruselloz

Kemik-eklem tutulumu

- Çocuklarda en belirgin yakınmalar genellikle kemik ve eklem tutulumuyla ilgilidir.
- Erişkenlerde → Sakroileit
- Çocuklarda → Diz, kalça ve el-ayak bilekleri gibi büyük eklemlerin artiriti
- En sık tek eklem artiriti (%70)
- Eşlik eden ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik yakınmaların varlığında ayırıcı tanıda juvenil idiyopatik artirit (JIA) düşünülmelidir.
- Özellikle uzun kemik ve vertebra osteomyeliti görülebilir.

Bruselloz

Merkezi sinir sistemi

- Baş ağrısı ve depresyon gibi yakınmalar brucella da sıklıkla görülebilirken merkezi sinir sistemi tutulumu nadirdir.
- En sık menenjit...
- Konfüzyon, bilinç bulanıklığı, denge problemleri, ensefalit, miyelit, nörit, beyin apsesi...
- Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, lenfosittik pleositoz, yüksek protein ve düşük glikoz düzeyi
- BOS kültür pozitifliği < %50
- Seroloji incelemeleriyle BOS'da *Brucella* antijenleri gösterilebilir.

Bruselloz

Kalp-damar sistemi

- Çok çok az sayıda enfektif endokardit olguda
- Bruselloza bağlı ölümlerin başta gelen nedeni
- Endokarditle birlikte ya da endokarditsiz perikardit ve miyokarditte görülebilir.

Solunum sistemi

- Pnömoni, akciğerde nodül, ampiyem

Genital-üriner sistem

- Orşit, epididimit olguların %2-20'sinde
- Enfektif endokardit varlığında nefrit, glomerulonefrit...

Bruselloz

Retiküloendotelyal sistem

- Hemen hemen olguların hepsinde karaciğer tutulumu görülür.
- Karaciğer enzimleri normal ya da hafif yükselmiş olabilir.
- Etken suşa göre farklı patolojik bulgular izlenebilir.
- Lenf düğümlerinde büyüme, karaciğer-dalak büyüklüğü

Mide- barsak sistemi

- Akut bruselloz olgularının üçte ikisinde bulantı, kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal ya da kabızlık görülebilir.
- Az sayıda bildirilmiş pankreatit, kolesistit, ileit olguları da bulunmaktadır.

Bruselloz

- Laboratuvar incelemelerinde anemi, trombositopeni, nötropeni ya da pansitopeni saptanabilir, ancak kan incelemeleri tamamen normal olabilir.

Kesin tanı

- Etkenin kan, kemik iliği ya da diğer dokulardan alınan örneklerde gösterilmesi
- Serolojik yöntemlerle antikor yanıtının gösterilmesi

Bruselloz

- Kültürlerin duyarlılığı örneğin alındığı evre, kullanılan besiyeri sistemi, örnek almadan önce antibiyotik tedavisi başlanmış olup olmadığı gibi çeşitli etmenlerden etkilenir.
- Kültür sonucu üreme olmaması tanıyı dışlamaz.
- Özellikle kan kültürlerinde etkenin izolasyonu 6 haftaya kadar gecikebilmektedir.
- Akut dönemde kültür pozitifliği oranı %40-90
- Kronik ya da fokal enfeksiyonda kültür pozitifliği %5-20
- Kemik iliği örneklerinde etkenin üretilme oranı kan k lt rlarına göre %15-20 daha yüksek olabilir. ( zellikle öncesinde antibiyotik tedavisi almış olgularda)

Bruselloz

- Brusella antikorları IgM ve IgG yapısında
- Hastalığın ilk belirtileriyle birlikte 1 hafta-3 ay içinde IgM antikorları oluşur
- IgG tipi antikorların yükselmeye başlamasıyla IgM düzeyleri azalır.
- IgM yıllarca düşük titrede pozitif kalabilir.
- IgG titrelerini ısrarla yüksek kalması enfeksiyonun etkin şekilde tedavi edilemediğini, kronik enfeksiyonu ya da hastalığın tekrarladığını düşündürür.

Bruselloz

Serolojik yöntemlerin uygun şekilde kullanılmasıyla olguların %95'ine tanı konulabilir.

- **Rose Bengal (RB) testi**
- **Serum aglütinasyon testi (SAT)**
- **2-ME tüp aglütinasyon testi**
- **Coombs testi (CT)**
- **ELISA**

Bruselloz

Rose Bengal (RB) testi

- Bir tarama testidir.
- Boyalı antijen lam veya kart üzerinde serum ile karşılaştırıldığında 4 dakika içinde aglütinasyon gözlenmesi pozitif olarak değerlendirilir.
- Sonuç pozitif ise hasta serumu Brusella serum/standart aglütinasyon testine alınır.

Bruselloz

Serum aglütinasyon testi (SAT)

- Standart aglütinasyon testi, tüp aglütinasyon testi ya da Wrigth testi olarak da isimlendirilir.
- *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis*'e karşı oluşan total antikor titresi belirlenir.
- *B. canis*'e karşı oluşan antikorlar ise serum agglütinasyon testiyle saptanamaz.
- IgG ve IgM ayrımı yapılamaz.

Bruselloz

Serum aglütinasyon testi (SAT)

- Çoğu sağlıklı bireyde geçmişteki tekrarlayan karşılaşma ve belirtisiz enfeksiyon nedeniyle 1:80 - 1:160 gibi titrelerde aglütininler pozitif bulunabilir
- Tek bir antikor titresi ölçümü tanısal olmamakla birlikte genellikle akut enfeksiyon sırasında antikor titresi $\geq 1:160$ 'dır.
- Hastalığın erken döneminde titreler çok düşük olabildiğinden, 10-14 gün sonra yeni bir örnekle inceleme tekrarlanmalı ve serokonversiyon ya da titre artışı olup olmadığı gözlenmelidir.
- Çift serum örneğinin incelemesinde ≥ 4 kat titre artışı akut bruselloz için kesin tanı ölçütüdür.

Bruselloz

SAT- yalancı negatiflik nedenleri

- Enfeksiyonun ilk haftası (erken bakteriyemik dönem <1:160 titreler)
- Blokan antikorların varlığı (kronik bruselloz?)
- Hasta serumunda antikor fazlalığı nedeniyle düşük sulandırımelerde aglütinasyonun görülmemesi/maskelenmesi (prozon fenomeni)
- *B.canis* enfeksiyonu
- Agammaglobulinemi

Bruselloz

2-ME tüp aglütinasyon testi

- IgG ve IgM ayrımının yapılması amacıyla kullanılır.
- 2-ME, IgM antikoru yapısındaki disülfid bağlarını parçaladığı için sadece IgG antikorlarının varlığının ortaya konulmasını sağlar.
- SAT $\geq 1:160$ titrede pozitif iken merkaptan bazlı test ile 4 kat azalma gözleniyorsa “anlamli sonuç”, yani, aktif enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Bruselloz

Coombs testi (CT)

- Klinik olarak güçlü bir şekilde bruselloz olduğu düşünüldüğü halde aglütinasyon testlerinden negatif sonuç alınması brusellozda sık rastlanan bir durumdur.
- Antikor antijen bağları oluşmasına rağmen aglütinasyonu engelleyen blokan IgG'lerin varlığından kaynaklanmaktadır.
- Aglütinasyon vermeyen blokan (inkomplet) IgG'lerin gösterilmesinde kullanılan en iyi serolojik test Coombs testidir.
- Blokan antikorların varlığında Rose Bengal ve SAT negatif ya da düşük titreli pozitif sonuç verebilir.

Bruselloz

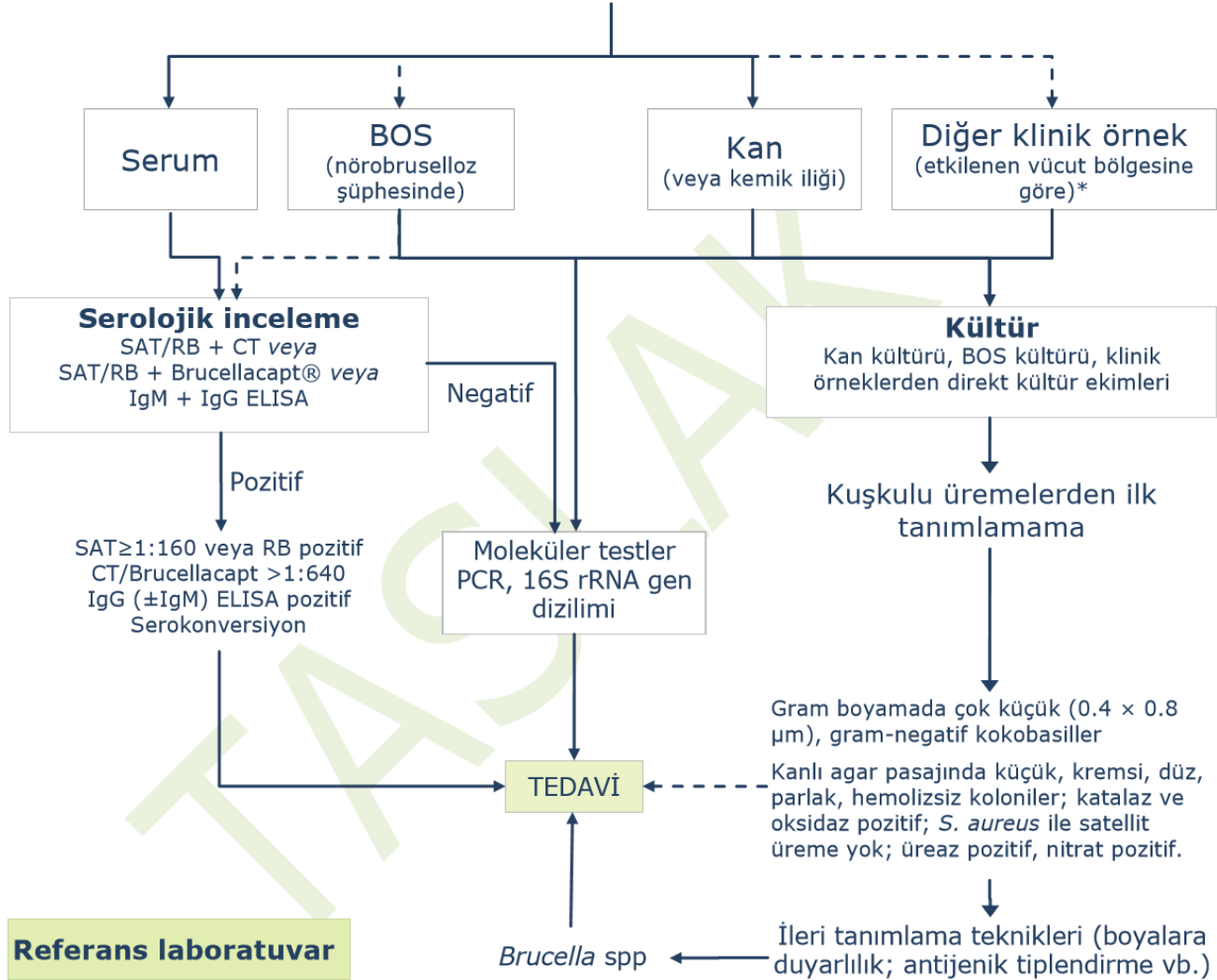
ELISA

- İmmünglobülin izotiplerini (IgM, IgG ve IgA) saptayabilen bir test olarak hem hastalığın tanısında ve evrenlenmesinde, hem de takibinde oldukça yararlıdır.
- 4-6 saat içinde ve kantitatif olarak sonuç verir.
- Özellikle nörobruselloz kuşkusunda BOS incelemesinde tanıya yardımcıdır.

Klinik laboratuvar

BRUSELLOZ ŞÜPHELİ VAKA

- Ateş (devamlı ya da değişken, düzensiz), özellikle geceleri yoğun terleme, hepatomegali ve/veya splenomegali, osteoartiküler belirtiler
- Epidemiyolojik risk faktörleri (hayvancılıkla uğraş, mesleki temas veya taze peynir, süt ve süt ürünleri gibi enfekte hayvan ürünlerinin tüketilmesi öyküsü)



Bruselloz

- Uzun süreli tedavi (6 hafta)
- Tedavi başarısızlığı etkenin dirençli olmasıyla değil genellikle tedavinin erken sonlandırılmasıyla ilişkili
- Tek ilaçla tedavide hastalığın tekrarlama riski yüksek
- Klasik olarak ikili ya da üçlü tedavi önerilmektedir.
- Menenjit, endokardit ya da spondilit varlığında tedavi süresi en az 4-6 ay
- Derin doku absesi, anevrizma ya da endokardit varlığında cerrahi tedavi
- Nörobrusellozda steroid tedavisi?

BRUSSELLA TEDAVİSİ

	1. ilaç	+ 2. ilaç	± 3.ilaç
> 8 yaş	Doksisiklin (2-4 mg/kg/gün 2 dozda, maksimum günlük doz 200 mg) ya da Tetrasiklin (30–40 mg/kg/gün 4 dozda maksimum günlük doz 2gr) (6 hafta-42 gün)	Rifampisin 15–20 mg/kg/gün maksimum 600–900 mg/gün 1 ya da 2 dozda	Gentamisin 5 mg/kg/gün iv ya da im, tek doz
< 8 yaş	Trimethoprim-sulfametaksazol (Trimethoprim 10 mg/kg /gün, maks. 480 mg/gün Sulfametaksazol 50 mg/kg /gün, maks. 2.4 gr/gün, 2 dozda) (6 hafta -42 gün)	(6 hafta-42 gün)	(5-14 gün)

Bruselloz-korunma

- *Brucella* pastörizasyon sıcaklığında (65°C) 10-15 dakikada ölürler.
- Salamurada imal edilen peynirlerin ancak salamurada (%10 tuzlu su) 4 ay kaldıktan sonra satışa sunulması gerekmektedir.
- Depolama koşulları belirtilmeksizin tereyağlarında *Brucella* 4 ay canlı kalabilir.
- Krema ve tereyağı ile bulaş
- Yoğurt ile *Brucella* bulaşımı yok denecek kadar az
- Etkeni taşıyan hayvanların yeterince pişmemiş etleri, özellikle sakatatları (karaciğer, dalak) ile de hastalık bulaşabilir.
- Hayvan gübresi bulaşan sebzelerin tüketiminin de insanlarda enfeksiyona neden olabileceği bildirilmektedir.
- Hayvanların aşılınması

Olgu

- Hasta bruselloz tanısıyla hastaneye yatırıldı.
- 6 yaşında olması nedeniyle
 - Trimethoprim-sulfametaksazol +
 - Rifampisin +
 - Gentamisin iv şeklinde tedavisi başlandı.
- Yedi gün damar yoluyla gentamisin tedavisi sonrası Trimethoprim-sulfametaksazol + Rifampisin tedavisinin 6 haftaya tamamlanması planlanarak taburcu edildi.



Teşekkürler...