

Brusellozda spesifik olmayan laboratuvar testlerinin tanıdaki önemi

Importance of nonspecific laboratory tests in Brucella diagnosis

Güliz Doğan Toklu¹, Arzu Etem Akağaç², Harun Ağça³

¹ Uşak Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Uşak, Türkiye

² Uşak Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Uşak, Türkiye

³ Tavşanlı Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Uşak, Türkiye

ÖZET

Amaç: Brusella enfeksiyonlarının ayırt edici klinik özelliği olmadığından, ateşle seyreden hastalıklarla karışır. Bu çalışmada, brusellozlu hastalarda tanıya spesifik olmayan laboratuvar testlerinin tanıdaki değerini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Aralık 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Uşak Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gelen, klinik olarak brusellozla uyumlu, Standart Tüp Aglutinasyon (STA) testi ve Coombslu STA testi çalışılan hasta örnekleri geriye dönük olarak tarandı. Kontrol grubu olarak Aralık 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında laboratuvara başvuran, STA testi sonucu negatif olan, bruselloz tanısı olmayan 62 hasta rastgele belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunun 54'ünde (%87.0) CRP yüksekliği, 44'ünde (%70.9) ESH yüksekliği, 22'sinde (%35.4) AST yüksekliği, 7'sinde (%11.2) ALT yüksekliği, 19'unda (%30.6) Ferritin yüksekliği, 8'inde (%12.9) anemi saptandı. Kontrol grubunun 7'sinde (%11.2) CRP yüksekliği, 10'unda (%16.1) ESH yüksekliği, 1'inde (%1.6) AST yüksekliği, 1'inde (%1.6) ALT yüksekliği, 6'sında (%9.6) anemi saptanırken, ferritin düşüklüğü saptanan hasta olmadı.

Sonuç: Sonuç olarak, brusellozda tanıya spesifik testlerin yanında, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan CRP, ESH, ALT, AST ve ferritin yüksekliğinin de tanıyı destekleyici testler olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin

GİRİŞ

Bruselloz, gram negatif hücre içi bir bakteri olan *Brucella* spp.'nin neden olduğu, sistemik, zoonotik enfeksiyöz bir hastalıktır.¹ İnsanlarda enfeksiyon oluşturan türleri *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* olup, Türkiye'de en sık görülen tür *B. melitensis*'tir.² En sık rastlanan semptomlar, ateş, halsizlik, terle-

ABSTRACT

Objectives: Brucella infection doesn't have spesific clinical evidences, for this reason it can be confused with febrile diseases. In this study we aimed investigating the importance of diagnosis with nonspesific laboratory tests in brucellosis.

Materials and methods: We retrospectively screened clinically compatible with brucellosis, standard tube agglutination (STA) and STA tests with coombs of patients sera which came to Uşak State Hospital Central Laboratory between December 2010-May 2011. As control group, we determined random 62 patients attended to the laboratory between December 2010-May 2011 with STA test results are negative and not diagnosed brucellosis.

Results: C-reactive protein elevated in 54 patients (87.0%), ESR elevated in 44 patients (70.9%), AST elevated in 22 patients (35.4%), ALT elevated in 7 patients (11.2%), ferritin elevated in 19 patients (30.6%), 8 patients had anemia (12.9%) of patient group. In control group, 7 patients elevated CRP (11.2%), 10 patients elevated ESR (16.1%), 1 patient elevated AST (1.6%), 1 patient elevated ALT (1.6%), 6 patients had anemia (9.6%) and decrease in ferritin level wasn't detected.

Conclusion: We concluded statistically significant high level of CRP, ESR, ALT, AST and ferritin support the test results too beside the spesific brucellosis tests. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(1): 87-90

Key words: Brucellosis, C-Reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, ferritin

me, kas ağrısı, eklem ağrısı, kilo kaybı ve iştahsızlıktır.^{3,4,5}

Brusellanın spesifik laboratuvar tanısı kültür, serolojik testler ve moleküler testlerle konulmaktadır. Kültür koşullarının oluşturulması ve bakterinin üretilmesindeki zorluklardan ötürü, bruselloz tanısı genellikle serolojik testlere dayanarak konulmaktadır. Sıklıkla kullanılan serolojik testler, Rose Bengal

Correspondence: Dr Güliz Doğan Toklu

Uşak Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Uşak, Türkiye Email: drgulizdogan@yahoo.com

Received: 30.01.2012, Accepted: 16.02.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

Lam Aglutinasyon Testi, Standart Tüp Aglutinasyon testi (STA) ve Coombslu STA testleridir. Rose Bengal Lam Aglutinasyon testi tarama testi olup, pozitif sonuçlar STA testiyle titrelendirilir. Klinik olarak brusellozu destekleyen ancak, STA testi negatif olan vakalarda, blokan antikorları ortaya çıkaran Coombslu STA testi uygulanır. Tüp aglutinasyon testlerinde, akut enfeksiyonlarda 1/160 ve üzeri titreler tanı koydurucudur.⁶

Brusellozda spesifik olmayan laboratuvar bulguları, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğidir. Ayrıca, anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, trombositoz şeklinde hematolojik bozukluklar da görülmektedir.⁹

Brusella enfeksiyonlarının ayırt edici klinik özelliği olmadığından, ateşle seyreden diğer hastalıklarla karışır. Tedavide hastalığa spesifik uzun süreli antibiyotik tedavisi uygulanacağı için, hastalığın doğru ve hızlı tanısı önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, brusella enfeksiyonlu hastalarda tanıya spesifik olmayan laboratuvar testlerinin tanıdaki değerini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Aralık 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Uşak Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gelen, STA testi ve Coombslu STA testi çalışılan hasta örnekleri geriye dönük olarak tarandı. Değerlendirme sonucunda, tüp aglutinasyon titresi $\geq 1/160$ olan, klinik olarak brusellozla uyumlu 62 hasta çalışmaya alındı. Hasta grubu belirlenirken, STA testinin yanında, eş zamanlı olarak tam kan sayımı (Coulter LH 750, Beckman Coulter, USA), ESH (THERMA NE, Linear Chemicals S.L, Spain), CRP (BN II System, Siemens, Germany), ALT-AST (Architect C8000, Abbott, USA) ve ferritin (Architect i2000sr, Abbott, USA) testlerinin çalışılmış olması özelliği arandı. Kontrol grubu olarak Aralık 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında laboratuvara başvuran, STA testi sonucu negatif olan, bruselloz tanısı olmayan 62 hasta rastgele belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda ayrıca, yaş ve cinsiyet bilgileri sorgulandı.

C-reaktif protein yüksekliği: CRP >5 mg/l; ESH yüksekliği: ESH >20 mm/saat; ALT yüksekliği: ALT >55 U/L; AST yüksekliği: AST >34 U/L; ferritin yüksekliği: ferritin >291 ng/ml; anemi: hemoglobin <12 g/dl; lökopeni: lökosit sayısı $< 4000/\mu$ l; lökositoz: lökosit sayısı $> 10.000/\mu$ l; trombositopeni: trombosit

sayısı $<150.000/\mu$ l; trombositoz: trombosit sayısı $>450.000/\mu$ l olması olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) 11.5 for Windows bilgisayar programında yapıldı. Veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için lineer korelasyon testleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için gruplar arasındaki ortalama değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki fark $p<0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Altmışiki kişiden oluşan hasta grubunun 26'sı (%42) kadın, 36'sı (%58) erkek; 62 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 46'sı (%74) kadın, 16'sı (%26) erkekti. Yaş ortalaması hasta grubunda 41.7 (yaş aralığı: 4-77 yıl), kontrol grubunda 39.2 (yaş aralığı: 7-66 yıl) yıl idi.

Tablo 1'de hasta ve kontrol grubunda brusella enfeksiyonuna spesifik olmayan laboratuvar testlerinin sayısı ve yüzdesi; Tablo 2'de hasta ve kontrol grubunda brusella enfeksiyonuna spesifik olmayan laboratuvar testlerinin en düşük, en yüksek, ortalama değerleri ve p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda brusella enfeksiyonuna spesifik olmayan laboratuvar

	Hasta Grubu (n= 62)		Kontrol Grubu (n = 62)	
	Sayı	%	Sayı	%
CRP yüksekliği	54	87,0	7	11,2
ESH yüksekliği	44	70,9	10	16,1
AST yüksekliği	22	35,4	1	1,6
ALT yüksekliği	7	11,2	1	1,6
Ferritin yüksekliği	19	30,6	-	-
Anemi	8	12,9	6	9,6
Lökositoz	6	9,6	4	6,4
Lökopeni	1	1,6	3	4,8
Trombositoz	4	6,4	1	1,6
Trombositopeni	3	4,8	3	4,8

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda brusella enfeksiyonuna spesifik olmayan laboratuvar testlerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri.

	Hasta Grubu (n= 62)			Kontrol Grubu (n = 62)			p değeri
	Ortalama±SD	En düşük değer	En yüksek değer	Ortalama±SD	En düşük değer	En yüksek değer	
CRP	29,0±27,7	3,4	127,0	4,2±2,6	3,4	21,3	0,000
Sedimentasyon	29,5±17,7	5,0	78,0	11,2±7,8	1,0	40,0	0,000
ALT	33,4±37,0	7,0	280,0	18,0±10,8	7,0	62,0	0,000
AST	37,1±34,6	13,0	254	18,2±5,4	10,0	44,0	0,000
Ferritin	192,5±186,1	4,2	1122,0	39,5±39,4	4,6	203,8	0,000
Hemoglobin	13,5±1,4	10,1	17,2	13,7±1,4	10,1	17,2	0,555
Lökosit	8,5±7,0	3,8	53,0	6,8±1,8	3,2	13,5	0,153
Trombosit	243,7±80,7	107,0	495,0	245,6±63,2	82,0	416,0	0,422

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, SD: standart deviasyon),

TARTIŞMA

Zoonotik enfeksiyöz bir hastalık olan bruselloz, Türkiye’de sıklıkla karşılaşılan sağlık problemlerinden biridir.⁸ Hastalık genellikle Orta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülür.² Brusellozun mortalitesi düşük olmakla birlikte, morbidite oranları yüksek seyretmektedir.

Hastalıkta sıklıkla görülen klinik belirtiler, ateş, terleme, halsizlik, kas ağrıları, eklem ağrıları ve iştahsızlıktır. Bu belirtiler bruselloza spesifik olmayıp, ateşle seyreden diğer hastalıklarla karışmaktadır.⁷ Bakterinin geç ve zor üremesi, hastalığın klinik evresi, antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden dolayı bakterinin kültürden izole edilmesi güç, kültürde üreme oranı düşük olmaktadır.⁹ Bu kısıtlamalardan dolayı, brusella enfeksiyonunun laboratuvar tanısında serolojik yöntemler önem kazanmaktadır. Mert ve ark. yaptığı bir çalışmada, aglütinasyon testlerinin brusella tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar verdiği göstermişlerdir.¹⁰ Bu testlere destekleyici olarak bruselloza spesifik olmayan laboratuvar testleri de tanıda yardımcı olmaktadır.

C-reaktif protein, hepatositlerden salgılanan en iyi bilinen akut faz reaktanıdır. Enfeksiyonun önemli belirteci olup, düzeyi enfeksiyonun ciddiyetinin güvenilir göstergesidir. Hastalığı takiben 24-48 saat içerisinde normalin iki katına çıkabildiği gibi, yarılama ömrü kısa olduğu için enfeksiyonun sonlanmasından sonra hızla normale döner. Enfeksiyonun bir diğer belirteci ESH’dir. Oldukça yaygın kullanılan, basit ve ucuz bir yöntemdir. CRP’ye göre daha geç

yükselir, normale dönmesi daha yavaş olur. Ayrıca, ESH yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenir.

Çalışmamızda, CRP ve ESH yüksekliği bruselloz tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Navarro ve ark. yaptığı çalışmada, CRP’yi akut bruselloz tanısı için gösterge olarak bulmuşlardır.¹¹ Literatürde brusellozlu hastalarda CRP ve ESH yüksekliğiyle ilgili çok değişik oranlar bildirilmiş olup, sırasıyla, Pourbagher ve ark.¹² %23.1-%49, Khateeb ve ark.¹³ %55-%81, Buzgan ve ark.⁸ %58.4-%31.7, Gür ve ark.¹⁴ %74-%41, Bosilkovski ve ark.¹⁵ %79-%63 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, brusellozlu hastaların %87’sinde CRP, %70.9’unda ESH yüksek bulunmuş olup, bu değerler literatürdeki yüksek oranlar arasında yer almıştır.

Çalışmamızda hastaların %35.4’ünde AST, %11.2’sinde ALT yüksek bulunmuş olup, bu sonuçlar bruselloz tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gür ve ark. yaptığı çalışmada¹⁴ AST yüksekliği %44, ALT yüksekliği %39; Bosilkovski ve ark. yaptığı çalışmada¹⁵ ALT yüksekliği %33 olarak tespit edilmiştir.

Brusellozda görülen hematolojik bozukluklar sıklıkla hafif seyreder. Nadir olarak yaygın damar içi pıhtılaşma, immun trombositik purpura gibi ağır tabloların olduğu vakalar bildirilmiştir.^{16,17} Bizim çalışmamızda, hastaların %9.6’sında lökositoz, %1.6’sında lökopeni, %4.8’inde trombositopeni, %6.4’ünde trombositoz görülmüş olup, yapılan istatistiksel verileri sonucunda lökosit sayısı ve trombosit sayısı bruselloz tanısında istatistiksel olarak

anamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yapılan çalışmalardaki verilere bakıldığında, Buzgan ve ark.⁸ %9.0 lökositöz, %10.9 lökopeni, %9.5 trombositopeni; Hasanjanı ve ark.¹⁸ %12.2 lökositöz, %3 lökopeni, %3.4 trombositopeni, %1.1 trombositöz bildirmişlerdir.

Kronik hastalık anemisi (KHA), enfeksiyöz, inflamatuvar, otoimmün veya neoplastik hastalıklarda görülür.¹⁹ Aneminin etyolojisinde, serum demir ve ferritin değerleri yol göstericidir. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. KHA'de, serum demiri ve hemoglobin azalır, ferritin düzeyi artar.²⁰ Arıca ve ark. yaptığı çalışmada, bruselloz tanısı alan beş çocukta, serum ferritin değerleri 1200, 985, 886, 748 ve 435 ng/ml bulunmuş, tedavi sonrası ferritin değerleri normale dönmüştür.²¹ Bizim çalışmamızda da hastaların %30.6'sında ferritin yüksekliği tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucu ferritin yüksekliği bruselloz tanısı için anlamlı ($p=0.000$) bulunmuştur.

Brusellozda hemoglobin düzeyinin düşüşü, sıklıkla hafif (>100 g/L) veya orta seviyede (85–100 g/L) olmaktadır.²² Bizim çalışmamızda, hastaların %12.9'unda, kontrol grubunun %9.6'sında hemoglobin düşüklüğü tespit edilmiş olup, hemoglobin değeri brusella tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yapılan çalışmalara bakıldığında, Khateeb ve ark.¹³ hastaların %13'ünde, Hasanjanı ve ark.¹⁸ ise %15.1'inde anemi tespit etmiş olup, bildirilen bu oranlar bizim çalışmamıza benzerdir. Ülkemizde yapılan başka çalışmalarla karşılaştırdığımızda ise, bulduğumuz anemi oranının düşük olduğu görülmüştür. Ülkemizden çıkan yayınlarda, Buzgan ve ark.⁸ %40.3, Gür ve ark.¹⁴ %70 anemi yüzdesi bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, brusellozda tanıya spesifik testlerin yanında, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan CRP, ESH, ALT, AST ve ferritin yüksekliğinin de tanıyı destekleyici testler olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human Brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25(3):188-202.
- Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de Brucelloz: Genel Bakış. *Klimik Derg* 2006;19(3): 87-97.
- Franco M, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(12): 775-86.
- Mantur BG, Biradar MS, Bidri RC, et al. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J Med Microbiol*. 2006;55(7):897-903.
- Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Trop Doct* 2006;36(1):49-51.
- Christopher S, Umapathy BL, Ravikumar KL. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *J Lab Physicians* 2010;2(2):55-60.
- Sarııldız MA, Deveci Ö, Yula E. Acutely developed elbow arthritis in a patient with Brucellosis: Familial Mediterranean Fever. *J Clin Exp Invest* 2011;2(4): 437-40.
- 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(6):469-78.
- Sisrak M, Hukić M, Knezević Z. Evaluation of some diagnostic methods for the brucellosis in humans - a five year study. *Prilozi* 2010;31(1):91-101.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. The sensitivity and specificity of Brucella agglutination tests. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46(4):241-3.
- Navarro JM, Mendoza J, Leiva J, Rodríguez-Contreras R, de la Rosa M. C-reactive protein as a prognostic indicator in acute brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990;13(3):269-70.
- Pourbagher MA, Pourbagher A, Savas L, et al. Clinical pattern and abdominal sonographic findings in 251 cases of brucellosis in southern Turkey. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(2):191-4.
- Khateeb MI, Araj GF, Majeed SA, Lulu AR. Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait. *Ann Rheum Dis* 1990;49(12):994-8.
- Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in south-eastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003;44(1):33-44.
- Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J* 2010;51(4):327-36.
- 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(1):71-3.
- Farah RA, Hage P, Al Rifai A, Afif C. Immune thrombocytopenic purpura associated with brucellosis. Case report and review of the literature. *J Med Liban* 2010;58(4):241-3.
- Hasanjanı Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajjahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect* 2004;132(6):1109-14.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
- Coenen JL, van Diejen-Visser MP, van Pelt J, et al. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease. *Clin Chem* 1991;37(4):560-3.
- Arıca V, Silfeler I, Arıca S, Tutanç M, Motor VK, İnci M. Brucellosis with very high ferritin levels: Report of five cases. *Hum Exp Toxicol* 2012;31(1):104-6.
- Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* 2008;179(4):333-7.