

Bruselloz Tanılı Hastalarda Nüksü Öngören Parametrelerinin Değerlendirilmesi



Yasemin Çakır Kıymaz¹, Sevda Özdemir Al², Fatma Kesmez Can³,
Ebru Çiçek Üzümcüoğlu³, Cihan Semet⁴, Enes Dalmanoğlu⁵, Ayşe Turunç
Özdemir⁶, Duygu Çerçioğlu Özdemir⁶, Zarifa Orta⁷, Selcen Özer⁸, Şule Damlaca⁹,
Elif Özge Damar Mıdık¹⁰, Güle Çınar¹¹, Cumhuri Özmen¹², Merve Kılıç
Tekin¹², Tuğba Demircioğlu⁷, Mustafa Usanmaz¹³, Bahar Büşra Sivrikaya¹³, Dilek
Yağcı Çağlayık¹⁴, Benan Atak Bolataslan¹⁴, Üner Kayabaş⁶



Giriş ve Amaç

- Bruselloz, dünya genelinde yaygın olmakla birlikte Türkiye’de özellikle İç, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde endemik seyreden, yüksek morbidite ve belirgin iş gücü kaybına yol açan önemli bir sistemik zoonotik enfeksiyondur.
- Modern tanı yöntemleri ve kombine antibiyotik tedavi protokollerindeki gelişmelere rağmen, bruselloz yönetiminde çözülmesi güç en önemli sorunlardan biri tedavi sonrası nüks gelişimi olmaya devam etmektedir.

Giriş ve Amaç

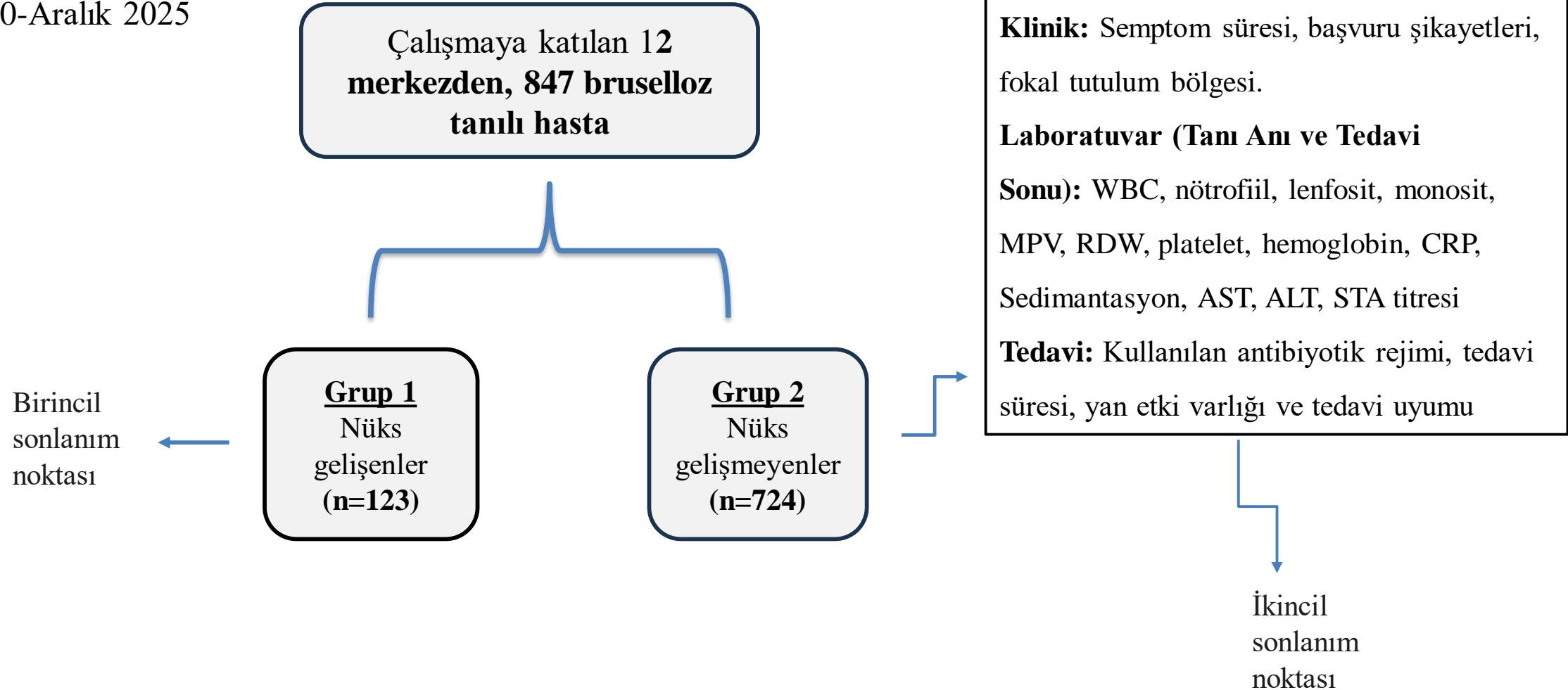
- Özellikle kolay ulaşılabilir rutin laboratuvar parametrelerinin ve tedavi sonu biyokimyasal değerlerin, nüks riskini öngörmedeki bağımsız ve klinik olarak uygulanabilir belirleyiciler olup olmadığı hâlen net değildir.
- Bu alandaki çalışmaların çoğunun tek merkezli, sınırlı hasta sayısına sahip ve heterojen metodolojiye sahip olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

Giriş ve Amaç

- Bu nedenle, brusellozda nüks gelişimini öngörebilecek pratik, güvenilir ve maliyeti düşük belirteçlerin tanımlanmasına yönelik çok merkezli ve geniş ölçekli çalışmalara belirgin bir gereksinim bulunmaktadır.
- Bu çalışma, bruselloz tanılı hastalarda klinik, laboratuvar ve tedavi değişkenlerini sistematik olarak analiz ederek, nüks ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemeyi ve yüksek riskli hastaların erken tespiti için ön gördürücü bir model oluşturmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

- Çok merkezli, retrospektif kesitsel çalışma
- Ocak 2020-Aralık 2025



Gereç ve Yöntem

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalar
- Klinik semptomlarla (ateş, artralji, terleme vb.) birlikte aşağıdaki kriterlerden en az birine sahip olmak:
 - Standart Tüp Aglütinasyon (STA) testinin $\geq 1/160$ titrede olması veya STA titresinde 2 hafta arayla en az 4 kat artış saptanması.
 - Kan, kemik iliği veya diğer vücut sıvılarında/dokularında *Brucella spp.* üremesi.
- İlk tanı anında DSÖ veya ulusal kılavuzlara uygun en az bir antibiyotik kombinasyonunu (örn. Doksisisiklin + Rifampisin/Streptomisin) planlanan sürede (en az 6 hafta) tamamlamış olmak.
- Tedavi bitiminden sonra en az 12 ay boyunca düzenli kontrole gelmiş veya nüks açısından verilerine ulaşılabilmiş olmak.
- Dosya kayıtlarında nüksü öngörecekte temel laboratuvar (WBC, nötrofil (%), lenfosit (%), monosit (%), platelet, hemoglobin, CRP, Sedimantasyon (ESR), AST, ALT, STA titresi) verilerinin hem tanı anında hem de tedavi sonunda mevcut olması.

Gereç ve Yöntem

Dışlama Kriterleri:

- Bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların varlığı veya immünsüpresif ilaç/kemoterapi kullanımı
- Gebelik ve Emzirme
- Kronik Karaciğer veya Böbrek Yetmezliği
- Tedaviyi Yarım Bırakma
- Tedaviden sonraki 12 aylık süre içinde takipten çıkan hastalar
- Başka Bir Akut Enfeksiyonun Varlığı
- Tekrarlayan maruziyet olarak tanımlanan hastalar (yüksek riskli kaynaklara tekrar tekrar maruz kaldığı belgelenmiş hastalar)
- Yanlış tanı grubuna ait hastalar
- Tedavi sonrası ilk 12 ay içinde takipten çıkan ve nüks durumu teyit edilemeyen hastalar
- Tedavi sürecinde veya izlem süresi dolmadan bruselloz dışı nedenlerle ölen hastalar

Gereç ve Yöntem

- **Bruselloz Tanısı:** Klinik bulgularla birlikte, klinik örneklerde *Brucella spp.*'nin izolasyonu veya daha önce tedavi almamış, olguda, tek serum örneğinde STA ile antikor titresinin $\geq 1/160$ olması veya en az iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinin Brucella STA titresinde ≥ 4 kat artışı olması (Simsek-Yavuz et al., 2023)
- **Nüks (Relaps):** Bruselloz tedavisi tamamlandıktan ve semptomsuz bir iyileşme döneminin ardından brusellozla uyumlu ve başka nedenle açıklanamayan objektif semptom ve bulguların (en az bir semptom) 12 ay içinde yeniden ortaya çıkmasıyla beraber brusella antikor titrelerinde artış olması (Ariza et al, 1995; Huang, S.et al, 2023; Simsek-Yavuz et al., 2023) veya kültür pozitifliğinin saptanması
- **Fokal Hastalık:** Osteoartiküler (artrit, spondilodiskit, sakroiliit vb.), nörobruselloz, endokardit veya organ apselerinin radyolojik/klinik kanıtı

Gereç ve Yöntem

- **Uygunuz Tedavi:** CDC tarafından önerilen kılavuz dışı ilaç kombinasyonu kullanımını veya yetersiz süre (fokal olmayan hastalıkta <6 hafta; fokal organ tutulumu olanlarda <3-6 ay) (WHO, 2006; Simsek-Yavuz et al., 2023)
- **Tekrarlayan maruziyet:** Yüksek riskli kaynaklara tekrar maruz kaldığı belgelenmiş hastalar (deve, koyun vb. bruselloz taşıdığı bilinen hayvanlara tekrar maruz kalanlar veya takip süresi boyunca pastörize edilmemiş hayvansal ürünleri tüketmeye devam edenler)
- **Kısmi tedavi:** Tedaviye uyumsuzluk, tedavinin kesintiye uğraması veya erken sonlandırılması gibi faktörler nedeniyle standart tedavi rejiminin tamamını tamamlamayan hastalar

Bulgular

- Hastaların yaş ortalaması **47,8 ± 12,6**
- Çoğunluğu **erkek (%60,1)** hastalar
- Hastaların **%65,1'i kırsal kesimde** yaşamakta

• En Önemli Risk Faktörleri



- Çiğ süt ve süt ürünü tüketimi: **%65,4**
- Hayvancılık öyküsü: **%59,0**

• En Sık Görülen Klinik Semptomlar



- Halsizlik ve yorgunluk (**%66,1**)
- Eklem ağrısı (**%65,6**)
- Terleme (**%64,0**)
- Ateş (**%53,0**)

Bulgular

- Hastaların büyük çoğunluğu **akut bruselloz (%66,5)** evresinde idi
- En sık **iskelet sistemi** tutulmuştu
 - Spondilodiskit: %10,7
 - Sakroiliit: %10,4
- Rose Bengal pozitifliği **%80,9** ile oldukça yüksekti
- Hastaların %52,9'undan kan kültürü alınmış, sadece **%9,1'inde üreme** saptanmıştı
- En çok tanımlanan tür *Brucella melitensis*
- En Sık Tercih Edilen Tedavi Rejimi: **Doksisiklin + Rifampisin (%58,4)**
- **Nüks (Relaps) Oranı: %14,5**

Bulgular

Değişkenler	Nüks yok (n=724)	Nüks var (n=123)	p değeri
Demografik ve Epidemiyolojik Özellikler			
Yaş (yıl), [Ortanca (Ç1-Ç3)]	48 (35-60)	50 (37-61)	0,33
Cinsiyet			
Kadın	290 (40,1)	48 (39)	0,82
Erkek	434 (59,9)	75 (61)	
Hayvancılık öyküsü			
Var	414 (57,3)	86 (69,9)	0,02
Yok	267 (37)	30(24,4)	
Çiğ süt ve süt ürünü tüketimi			
Var	464 (65,1)	90 (73,2)	0,08
Yok	249 (34,9)	33 (26,8)	
Yerleşim türü			
Kırsal kesim	464 (64,1)	87 (70,7)	0,2
Kentsel alan	247 (34,1)	33 (26,8)	
Komorbid Hastalıklar			
Var	323 (44,6)	50 (40,7)	0,4
Yok	401 (55,4)	73 (59,3)	
PPI kullanım öyküsü			
Var	262 (36,3)	47 (38,2)	0,09
Yok	386 (53,5)	74 (60,2)	

Bulgular

Değişkenler	Nüks yok (n=724)	Nüks var (n=123)	p değeri
Klinik Semptomlar			
Halsizlik ve yorgunluk	415 (57,5)	81 (66,9)	0,05
Eklem ağrısı	471 (65,2)	85 (69,1)	0,40
Terleme	455 (63)	87 (71,3)	0,07
Ateş	382 (52,9)	67 (54,9)	0,68
İştahsızlık	346 (48)	57 (47,1)	0,85
Bel ağrısı	287 (39,8)	65 (53,7)	0,004
Kilo kaybı	240 (33,4)	35 (28,9)	0,33
Sırt ağrısı	224 (31,1)	37 (30,6)	0,91
Kalça ağrısı	166 (23)	25 (21)	0,62
Bulantı ve kusma	186 (25,8)	32 (26,4)	0,87
<hr/>			
Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre (gün), [Ortanca (Ç1-Ç3)]	30 (14-60)	30 (15-60)	0,90
<hr/>			
Klinik Formlar			
Akut (<8 hafta)	498 (68,8) ^a	65 (52,8) ^b	<0,001
Subakut (8-52 hafta)	163 (22,5) ^a	50 (40,7) ^b	
Kronik (>52 hafta)	63 (8,7) ^a	8 (6,5) ^a	
<hr/>			
Fokal Tutulumu			
Var	206 (28,9)	35 (28,5)	0,92
Yok	507 (71,1)	88 (71,5)	

Bulgular

Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Nüks yok (n=724)	Nüks var (n=123)	p değeri
Rose Bengal pozitifliği	586 (93,8)	99 (96,1)	0,34
Tanı anındaki STA Titreleri			
≤1/160	215 (51,8)	25 (37,3)	0,16
1/320	93 (22,4)	19 (28,4)	
1/640	60 (14,5)	14 (20,9)	
1/≥1280	47 (11,3)	9 (13,4)	
Coombs STA Titreleri			
≤1/160	163 (28,3) ^a	12 (13,2) ^b	0,01
1/320	114 (19,8) ^a	26 (28,6) ^a	
1/640	123 (21,4) ^a	24 (26,4) ^a	
1/≥1280	176 (30,6) ^a	29 (31,9) ^a	
STA'da 4 kat titre artışı			
Var	49 (9,8)	8 (10,8)	0,78
Yok	451 (90,2)	66 (89,2)	

Değişkenler	Nüks yok (n=724)	Nüks var (n=123)	p değeri
WBC($10^3/\mu\text{L}$)	6,9 (5,7-8,8)	7,2 (5,7-8,9)	0,51
Nötrofil (%)	56,4 ± 10,4	55,8 ± 11,6	0,62
Lenfosit (%)	32,9 ± 9,7	33,5 ± 10,1	0,46
Monosit (%)	7,3 (5,8-9)	7,2 (5,7-9)	0,92
Eozinofil (%)	1,5 (0,8-2,5)	2 (1-3)	0,007
Notrofil sayısı	3,8 (2,9-5,1)	3,7 (2,9-5,3)	0,62
Lenfosit sayısı	2,3 (1,7-2,9)	2,4 (1,7-2,8)	0,83
Monosit sayısı	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,33
Eozinofil sayısı	0,2 (0,1-1)	0,2 (0,1-0,9)	0,40
HGB (g/dL)	13,7 (12,4-14,9)	13,6 (12-15)	0,42
RDW (%)	13,7 (13-14,8)	13,6 (12,9-14,3)	0,37
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	262 (213-310)	253 (205-298)	0,04
MPV (fL)	9,7 (8,8-10,4)	9,5 (8,6-10,3)	0,14
CRP (mg/L)	10 (3,6-28,4)	12,7 (3-50)	0,43
Sedim (mm/saat)	19 (9-33)	25 (8,2-46,72)	0,04
AST (U/L)	24 (19-38)	23 (19-37)	0,89
ALT (U/L)	24,5 (17-44)	24,5 (16-41)	0,26
BUN (mg/dL)	14 (11,1-17-9)	15,4 (12-18,9)	0,03
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,15

Bulgular

Tedavi sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametreler

Değişkenler	Nüks yok (n=724)	Nüks var (n=123)	p değeri	Değişkenler	Nüks yok (n=724)	Nüks var (n=123)	p değeri
Tedavi sonrası STA Titreleri	279 (82,8) ^a	40 (62,5) ^b	<0,001	WBC($10^3/\mu\text{L}$)	6,7 (5,5-8,0)	6,6 (5,4-8,1)	0,97
≤1/160	32 (9,5) ^a	17 (26,6) ^b		Nötrofil (%)	54,4 (49,9-61,1)	56,9 (48,7-62,5)	0,44
1/320	21 (6,2) ^a	4 (6,3) ^a		Lenfosit (%)	34 (28,3-39,7)	33,9 (29,3-29,9)	0,36
1/640	5 (1,5) ^a	3 (4,7) ^a		Monosit (%)	6,7 (5,2-8,2)	6,5 (5,3-8,0)	0,40
1/≥1280				Eozinofil (%)	2,3 (1,2-4,0)	2,1 (1,2-3,7)	0,46
Tedavi Sonrası Coombs STA Titreleri	420 (73,3) ^a	40 (40,8) ^b	<0,001	Nötrofil sayısı	3,6 (2,8-4,6)	3,5 (2,8-4,7)	0,72
≤1/160	56 (9,8) ^a	33 (33,7) ^b		Lenfosit sayısı	2,2 (1,7-2,8)	2,4 (1,7-2,8)	0,11
1/320	61 (10,7) ^a	11 (11,2) ^a		Monosit sayısı	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,5)	0,02
1/640	33 (5,8) ^a	14 (14,3) ^b		Eozinofil sayısı	0,2 (0,1-0,7)	0,1 (0,07-0,2)	<0,001
1/≥1280				HGB (g/dL)	14,2 (12,9-15,4)	14,2 (12,5-15)	0,31
				RDW (%)	13,7 (12,9-14,8)	13,5 (12,8-15)	0,94
				Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	248 (207-297)	245 (205-283)	0,20
				MPV (fL)	9,8 (8,9-10,4)	9,6 (9-10,4)	0,91
				CRP (mg/L)	3 (1,5-5,0)	5,2 (2-10,5)	<0,001
				Sedim (mm/saat)	12 (7-18)	15 (8-23)	0,01
				AST (U/L)	21 (17-26)	20,5 (17-26)	0,95
				ALT (U/L)	19 (15-26)	20 (15,3-26)	0,91
				BUN (mg/dL)	14 (11-17)	15 (12,9-17)	0,16
				Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,63

Bulgular

Değişkenler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA	p değeri
Yaş	1,005	0,993-1,017	0,383	1,015	0,979 – 1,052	0,411
Cinsiyet	1,044	0,706-1,545	0,829	0,778	0,265 – 2,280	0,647
Hayvancılık	1,849	1,187-2,880	0,007	1,530	0,501 – 4,668	0,455
Bel ağrısı	1,759	1,194-2,591	0,004	0,996	0,309 – 3,208	0,995
Bruselloz türü						
Subakut vs Akut	2,350	1,561-3,537	<0,001	5,625	1,872 – 16,904	0,002
Kronik vs Akut	0,973	0,446-2,122	0,945	3,396	0,489-23,569	0,216
Trombosit sayısı	1,000	0,999-1,001	0,472	0,985	0,978 – 0,993	<0,001
Tanı anındaki Coombs STA						
1/320 vs <1/160	3,098	1,501-6,394	0,002	4,581	0,580 – 36,187	0,149
1/640 vs <1/160	2,650	1,275-5,508	0,009	8,429	1,127 – 63,055	0,038
1/1280 vs <1/160	2,238	1,105-4,533	0,025	4,537	0,614 – 33,521	0,138
Tedavi sonrası STA						
1/320 vs <1/160	3,705	1,886-7,279	<0,001	0,969	0,127 – 7,380	0,975
1/640 vs <1/160	1,329	0,484-4,070	0,619	0,024	0,001 – 0,920	0,050
1/1280 vs <1/160	4,185	0,963-18,187	0,056	0,011	0,000 – 1,534	0,074
Tedavi sonrası Coombs STA						
1/320 vs <1/160	6,187	3-610-10,604	<0,001	3,708	0,526 – 26,128	0,188
1/640 vs <1/160	1,893	0,922-3,887	0,082	9,433	0,396 – 224,439	0,165
1/1280 vs <1/160	4,455	2,203-9,009	<0,001	40,336	1,102 – 1476,06	0,044
Tanı anında Sedim	1,013	1,004-1,022	0,006	0,998	0,969 – 1,027	0,867
Tedavi sonrası CRP	1,046	1,019-1,073	0,001	1,072	1,013 – 1,135	0,017

Tartışma ve Sonuç

- Çalışmamızda bruselloz nüks oranı **%14,5** olarak saptanmış olup; özellikle hayvancılıkla uğraşan ve kırsal kesimde yaşayan hastalarda bu risk daha belirgindir.
- Hastalığın **subakut formda** yakalanması, akut döneme göre nüks riskini **5,6 kat** artırmaktadır. Bu durum, erken tanının nüksü önlemedeki hayati önemini göstermektedir.
- Tedavi sonunda **Coombs STA titresinin $\geq 1/1280$** seviyesinde kalması, nüks riskini **40 kat** artıran en güçlü bağımsız değişkendir.
- Tedavi bitiminde **CRP yüksekliğinin sebat etmesi** klinik iyileşmeye rağmen bakteriyel aktivitenin devam ettiğinin bir göstergesidir.
- Başvuru anında **bel ağrısı** şikayeti olan ve laboratuvarında **yüksek sedimantasyon** saptanan hastalar nüks açısından potansiyel adaylardır.

Eve Götürülecek Mesaj

- Brusellozda başarılı bir tedavi süreci sadece semptomların gerilemesiyle değil; **subakut evreye geçmeden erken tanı, tedavi sonu CRP'nin normale dönmesi ve serolojik titrelerde anlamlı düşüşün** sağlanmasıyla mümkündür.
- Tedavi sonu Coombs STA ve CRP yüksekliği olan hastalar, relaps açısından agresif izlenmelidir.

TEŐEKKÜR EDERİM...