

**BRUCELLOSİS BENZERİ SEMPTOMLARI OLAN
HASTALARIN SERUMLARINDA B. ABORTUS, B. CANİS VE
C. BURNETTİ ANTİKOR DÜZEYLERİNİN GÖSTERİLMESİ**

**DEMONSTRATION OF ANTIBODY LEVELS TO B. ABORTUS,
B. CANIS AND C. BURNETTİ IN SERA OF PATIENTS
WITH BRUCELLOSIS LIKE SYMPTOMS**

**F. KÖKSAL*, E. AKAN*, L. BAŞLAMIŞLI*
S. DİKER**, S. YİĞİT*, K. ÖZCAN***

Özet: Brusellosis'e benzer şikayetlerle hastanemiz klinik ve polikliniklerine başvuran ve klinik olarak brusellosis düşünülen 296'sı erkek, 218'i kadın toplam 514 hastaya ait serum rneęi B. abortus, B. canis ve C. burnetti antikorları yönünden wright, 2ME. TAT (2 mercaptotanol tp aglutinasyon) ve KBR (Kompleman Birleşmesi Reaksiyonu) metodları ile değeriendirildi.

Serumların 156 (% 30.3)'sında C. burnetti, 43 (% 8.3)'nde B. canis ile 32 (% 6.2)'sinde B. abortus'a karşı seropozitiflik tespit edildi.

Summary: The serum specimens of patients attending clinics and polinics of our hospital and suspected of having brucellosis were evaluated for B. abortus, B. canis and C. burnetti by wright agglutination, 2ME. TAT (2 metaptoethanol Tube Agglutination) and KBR (Compleman Fixation reaction) tests. A total of 514 sera was examined gram 296 men and 218 women.

We detected antibody to C. burnetti 156 (30,39%) of the sera and B. canis in 43 (8.3%) and to B. abortus in 32 (6,2%).

GİRİŞ

Yüksek ateş, bitkinlik ile eklem ve baş ağrısı Brusellosis ve C. burnetti enfeksiyonlarında en sık rastlanan klinik bulgulardır (1, 2, 4, 6, 7, 10, 14, 16, 17, 18). Son yıllarda insanlarda da görüldüğü bildirilen B. canis enfeksiyonlarının da klinik olarak brusellosis'i taklit ettiği bildirilmektedir (3, 5, 15, 19).

* Çukurova Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

** Ankara Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Bölgemizde iklim şartları ve özellikle ithal hayvancılığın yaygın oluşu enfekte hayvan ürünleri ile meydana gelen zoonoz ve antropozoonoz enfeksiyonlar için uygun zemin oluşturmaktadır. Süt ve süt ürünlerinin yanı sıra plasenta gibi enfekte hayvan çıkartılarının kontrol altına alınamaması enfeksiyonların oral ve inhalasyon yolu ile süratle yayılmasına sebep olmaktadır (1, 2, 4, 6, 11, 16). Sero epidemiyolojik çalışmalar ülkemizde brusellozisin yıllar, mevsimler ve coğrafi bölgelere göre değişen prevalans hızına sahip olduğunu göstermektedir. *C. burnetti* enfeksiyonlarının memleketimizde değişik hasta gruplarında görüldüğü bildirilmiştir (9, 11, 12, 13). 2ME. TAT ile yapılan serolojik araştırmalarla *B. canis*'in ülkemizde köpek ve insanlarda enfeksiyon oluşturduğu anlaşılmıştır (3, 8). 11.1.1986-11.1.1987 tarihleri arasında kalan bir yıllık süre içerisinde hastanemiz klinik ve polikliniklerine müracaat eden ve brusellozis düşünülen 514 hastaya ait serum örneğini *B. abortus*, *B. canis* ve *C. burnetti* enfeksiyonlarının prevalansını tespit etmek amacı ile serolojik olarak değerlendirdik.

MATERYAL ve METOD

296'sı erkek, 218'i kadın olmak üzere brusellosis şüpheli 514 hastadan serum örnekleri alındı. Örnekler değerlendirilene kadar -20°C'de saklandı.

Wright testi antijeni Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsünden, *B. canis* 2ME. TAT antijeni USDA (diagnostik reagent section veterinery services lab. Ames Iowa. USA) tarafından, *C. burnetti* KBR antijeni ticari preparat olarak behring firmasından (ORAS 04/05), test için gerekli olan amboseptör de yine aynı firmadan (ORIC 24/25) sağlandı. Kompleman ise laboratuvarımızdaki kobaylardan elde edildi.

BULGULAR

Serum örneklerinin 193 (% 37.7)'ünde tek bir mikroorganizmaya, 24 (% 4.65)'ünde farklı iki mikroorganizmaya karşı (217 serumda % 42.2) seropozitiflik tespit edildi. Erkek hastalara ait örneklerin 20(% 6.75)'sinde *B. abortus*, 28 (% 9.4)'inde *B. canis* ve 97 (% 32.7)'sinde *C. burnetti*'ye karşı seropozitiflik bulunurken kadın hasta serumlarında bu sayılar 12 (% 5.50), 15 (% 6.88) ve 59 (% 27.06) idi (Tablo 1).

İki ayrı mikroorganizmaya karşı seropozitiflik tespit edilen 10 serum örneğinde *B. canis* + *B. abortus*, 8'inde *B. canis* + *C. burnetti*, 6'sında da *B. abortus* + *C. burnetti* antikorları birlikte görülmüştür.

Tablo 1
Değerlendirilen Serum Örneklerinin Cinsiyet ve Seropozitiflik Dağılımı

Seropozitif Örnek Dağılımı								
Hasta Grubu	Örnek Sayısı	B. abortus		B. canis		C. burnetti		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	296	20	6.75	28	9.4	97	32.7	145
Kadın	218	12	5.50	15	6.88	59	27.06	76
Toplam	514	32	6.2	43	8.3	156	30.3	231

Tablo 2
İki Mikroorganizmaya Karşı Seropozitiflik Tespit Edilen 24 Hastada Birlikte Görülen Antikor Kombinasyonları ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Hasta Grubu	B. abortus B. canis +	B. canis C. burnetti +	B. abortus C. burnetti +	Toplam
Erkek	8	3	5	16
Kadın	2	5	1	8
Toplam	10	8	6	24

B. abortus 17 (% 5.74)'si erkek 8 (% 3.66)'i kadın olmak üzere 25 (% 4.86) hastanın serumunda 1/160 ve üzerindeki titrelerde seropozitif bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3

**B. abortus Yönünden Seropozitif Olan
32 Serum Örneğinde Elde Edilen Pozitif Antikor Titreleri ve
Cinsiyetlerine Göre Dağılımı**

Hasta Grubu	Serum Antikor Seviyeleri						Toplam
	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	
Erkek	1	-	2	2	2	13	20
Kadın	2	-	2	-	2	6	12
Toplam	3	-	4	2	4	19	32

B. canis'de 11 (% 3,7)'i erkek, 3 (% 1,38)'ü kadın, 14 (% 2,72) serum örneğinde 1/200, 5 (% 1,34)'i erkek, 1 (% 0,46)'i kadın 6 (% 1,16) serum örneğinde 1/400 titrede seropozitif bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4

**B. canis Antikoru Tespit Edilen 43 Serum Örneğindeki
Antikor Seviyeleri ve Cinsiyetlere Dağılımı**

Hasta Grubu	Serum Antikor Seviyeleri				Toplam
	1/50	1/100	1/200	1/400	
Erkek	10	2	11	5	28
Kadın	5	6	3	1	15
Toplam	15	8	14	6	43

C burnetti 35 (% 11,82)'i erkek, 20 (% 9,17)'si kadın, 55 (% 10,7) serum örneğinde 1/64 ve daha yukarı titrelerde seropozitif bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5

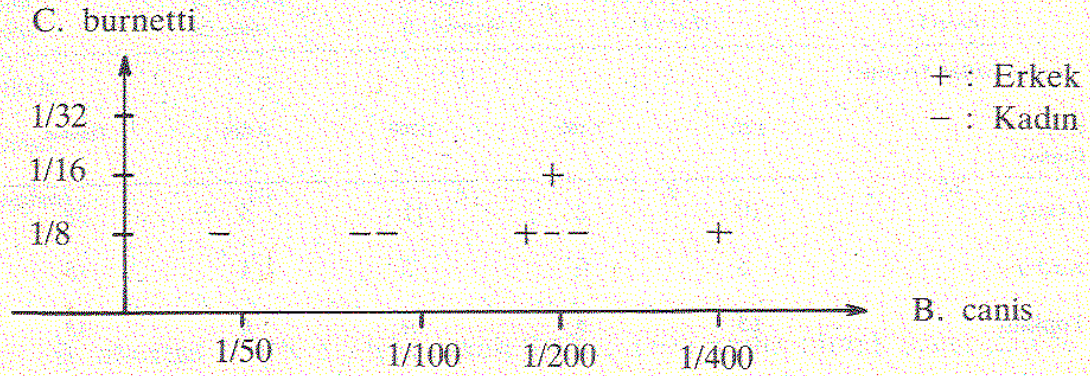
**C. burnetti Antikorları Tespit Edilen 156 Serumun
Antikor Düzeyleri ve Cinsiyetlere Dağılımı**

Hasta Grubu	Serum Antikor Düzeyleri						
	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
Erkek	20	30	12	22	4	5	4
Kadın	23	11	5	9	5	6	—
Toplam	43	41	17	31	9	11	4

B. canis ve C. burnetti antikorları tespit edilip 8 hastadan 3'ü erkek 5'i kadın olup C. burnetti antikorları hemen hepsinde (1 tanesi hariç) düşük titrede iken B. canis antikorları çoğunda yüksek titrede bulunmuştur.

Tablo 6

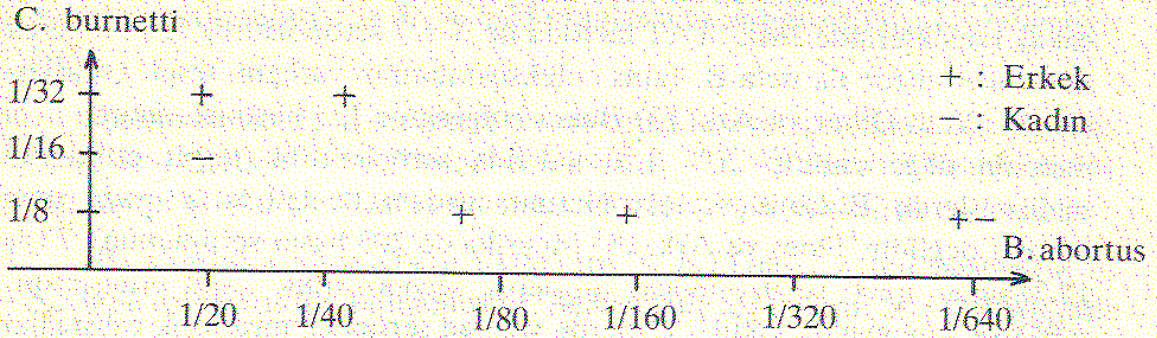
**B. canis ve C. burnetti Antikorları Tespit Edilen 8 Hastanın
Antikor Düzeyleri ve Cinsiyet Grupları**



B. abortus seropozitif 5 erkekle 2 kadında da aynı zamanda C. burnetti seropozitifliği tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7

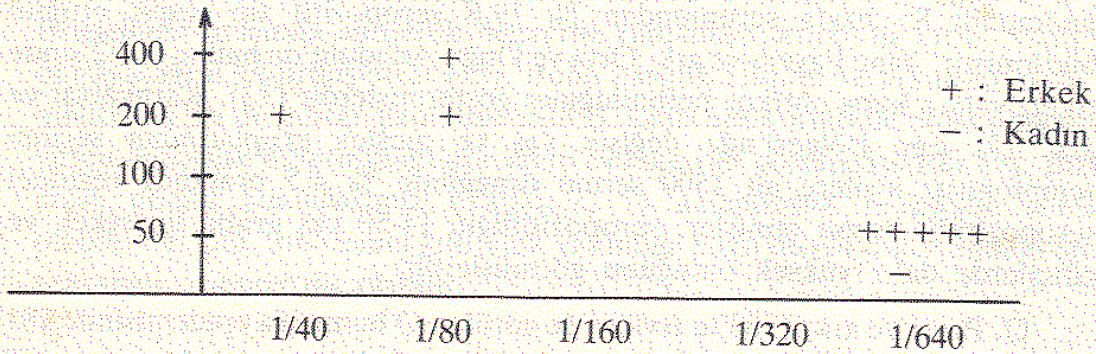
B. abortus ve C. burnetti Antikorları Yönünden Seropozitif 7 Serum Örneğinin Antikor Düzeyleri ve Cinsiyet Dağılımı



Serum Örneklerinin 9'unda da B. abortus ve B. canis'e karşı antikor seviyeleri tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8

B. abortus ve B. canis Antikorları Yönünden Seropozitif 9 Serum Örneğinin Antikor Düzeyleri ve Cinsiyet Dağılımı



TARTIŞMA

Brusellosis memleketimizde insan ve veteriner hekimliğindeki önemini korumaktadır. Genellikle bir meslek hastalığı şeklinde görülen insan brusellosis vak'aları kültür ırkı hayvancılığının yapıldığı bölgelerde oldukça yüksek prevalansa sahiptir. Son yıllarda B. canis'in de insanlarda B. melitensis, B. abortus ve B. suis'in oluşturduğu klinik bulgulara benzer bulgularla seyreden infeksiyonlara yol açtığı gözlenmiştir. Brusellosis'in

ülkemizdeki insidansını kesin olarak tespit etmek mümkün değildir. Özellikle hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı bölgelerde brusellosis şüpheli veya risk grubundaki insanlarda seropozitiflik oranının % 2,68-14,4 dolaylarında olduğunu bildiren çeşitli yayınlar vardır (1, 2). Buna karşılık B. canis enfeksiyonlarının tanımlanması son derece yenidir. Diker ve ark. Ankara'da sokak köpeklerinde 2ME. TAT metodu ile % 6,7 seropozitiflik tespit ederek memleketimizde ilk defa B. canis enfeksiyonlarının varlığını tespit etmişlerdir (8). Yine Diker ve Ark. (3) Bursa bölgesinde 123 hasta serumunu aynı metodla değerlendirip 2(% 1,6) vak'ada seropozitiflik tespit ettiklerini bildirmişlerdir. B. canis enfeksiyonlarının insidansı ile ilgili fazla sayıda yayın mevcut değildir. Flores ve Ark. (5) Meksika'da 203 hasta serumunun 27 (% 13,3)'sinde 1/100 ve üzerindeki titrelere seropozitiflik tespit etmişlerdir. ABD ve Japonya'da sağlıklı kişilerde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar ise B. canis'in seropozitifliğinin %0,4-2,9 dolaylarında olduğunu göstermektedir (7, 15, 19).

Derrick (1937)'in ilk Q humması enfeksiyonlarını işçiler arasında görülen yüksek ateşli epidemide tarif etmesinden sonra çeşitli ülkelerde C. burnetti enfeksiyonlarının prevalansını ve klinik spektrumunu ortaya çıkarmak için çalışmalar yapılmıştır. Gerek klinik semptomlar gerekse epidemiolojik özellikleri ile brusellosis'i taklit eden çalışma Payzin ve ark. (11, 12) tarafından atipik pnömonili hasta serumlarında KBR ile yapılmış, atipik pnömonili 85 hasta serumundan % 19,8 seropozitif tip tespit ettiğini bildirmiştir. Yine Payzin ve ark. Orta ve Doğu Anadolu'da halkın % 32'sinde riketziyalara karşı antikor bulunduğunu göstermişlerdir (13). Karakartal ve ark. (9) Ege Bölgesi'nde değişik yaş ve meslek gruplarından seçilen semptomsuz kişilere ait 1500 serum örneğinde % 4,5 oranında rezidüel seropozitiflik tespit etmişler, seropozitifliğin 14-50 yaş grubu ile erkek ve çiftçilerde daha yüksek olduğunu görmüşlerdir.

Q. Peter ve ark. 1983'te İsviçre'de görülen Q humması epidemisinde 181 hasta tanımlamışlar ve bu hastaların % 89'unun 2. hafta sonunda seropozitif olduklarını bildirmişlerdir (14). Bu araştırmacılar akut enfeksiyonlarda IFAT'ın KBR'den daha duyarlı olduğuna işaret etmişlerdir. Aynı grup değişik bölgelerden topladıkları 1437 serum örneğinde de % 6,7-31,7 oranlarında seropozitiflik tespit ederek seropozitifliğin köylerde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (4). Lennette ve ark. ise KBR testi ile 102 hastada serum antikor deneylerindeki artışı takip etmişler, vak'aların % 95-97'sinde 3. haftada seropozitiflik bulmuşlardır. Bu grup antikor seviyelerinin yıllarca yüksek dilusyonda pozitif kaldığını KBR testinin epidemiyolojik çalışmalar

için duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (10). Heinrich Güney Almanya'da asemptomatik kişilerde % 19 oranında seropozitiflik tespit etmiş (6), Uruguay'da 1975-1985 yılları arasında 1358 Q humması şüpheli hasta bulunduğu bu süre içerisinde değişik gruplarda % 4,2 ile % 60 oranlarında seropozitiflik tespit edildiği bildirilmiştir (17). Hindistan'da çeşitli eyaletlerde asemptomatik şahıslarda da % 6-25 oranlarında seropozitiflik elde edilmiştir (16).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz serum örnekleri semptomatik hastalara ait olup örneklerden % 6,2'sinde B. abortus, % 8,3'ünde B. canis ve % 30,3'ünde C. burnetti'ye karşı seropozitiflik tespit edilmiştir.

B. abortus'a karşı erkek hastaların % 6,75'inde, kadın hastaların % 5,5'inde seropozitiflik bulunmuştur. Seropozitif serumların 25 (% 4,86)'inde 1/60 ve yukarı titrelerde antikor seviyeleri tespit edilmiştir. Bulgularımız ülkemizde değişik yörelerden elde edilen değerler arasında (% 2,68-14,4) yer almaktadır. Erkek hastalardaki gerek seropozitiflik oranının gerekse 1/160 ve üzeri titrelerdeki seropozitifliğin kadınlardan daha yüksek oluşu da literatür bilgileri ile uyum göstermektedir.

B. canis'e karşı bulduğumuz 1/200 ve üzeri titrelerdeki seropozitiflik oranı (% 3,1) Diker ve arkadaşlarının aynı metodla tespit ettikleri orandan (% 1,6) daha yüksektir. Değerlendirdiğimiz 10 serumda hem B. canis, hem B. abortus'a karşı antikor tespit ettik. Polt ve arkadaşları B. canis ile diğer Brusellalar arasında antijenik benzerlik olmaması sebebi ile cross pozitiflik olmayacağını bildirmişlerdir (15). Buna karşılık Hunter ve arkadaşları da B. melitensis dış membran proteinlerinin B. canis antikorları ile cross reaksiyon veren antijenik determinantlara sahip olduklarını göstermişlerdir (7). Bizim cross pozitif sonuçlarımız (Tablo 2, 7) anamnestic reaksiyon sonucu olabileceği gibi, muhtemel antijenik yakınlığa bağlı düşük dilusyondaki cross reaksiyon sonucu da olabilir.

İncelediğimiz serumların 156 (% 30,3)'sında C. burnetti'ye karşı seropozitiflik bulunmuştur. Elde edilen değerler benzer özellikteki hasta grupları ile çalışan Heter ve arkadaşları ile Uruguay ve Hindistan'da benzer gruplardaki çalışmalarda elde edilen % 25-60 oranındaki seropozitiflik bulguları ile uyum göstermektedir. Karakartal'ın Ege Bölgesinde anlamlı pozitiflik olarak tespit ettiği % 4,5'luk oran bizim hem seropozitif oranımızdan, hem de anlamlı dilusyon olarak kabul edilen 1/64 ve üzeri titrelerde elde ettiğimiz % 11,1'lik seropozitif oranımızdan düşüktür. Seropozitif oranının yüksek oluşunun sebebi brusellozis şikayetleri olan hasta grubu ile çalışmış

olmamızdan kaynaklanmaktadır. *C. burnetti* seropozitif hastalarımızın 6'sında *B. abortus*, 3'ünde de *B. canis*'e karşı antikor bulunduğu görülmüştür. Bu cross pozitifliklerin anamnestic reaksiyonlara bağlı olduğu kanaatindeyiz. Bizim gerek *C. burnetti* gerekse *B. abortus* ve *B. canis*'e karşı seropozitif olarak tespit ettiğimiz örneklerimizde erkek hastaların kadınlara nazaran daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 6, 8). Bu da yine literatür bulguları ile uyum göstermektedir.

Sonuç olarak her üç enfeksiyonun bölgemizde görülebildiği, *B. canis* ve özellikle *C. burnetti* enfeksiyonlarının yüksek prevalansa sahip oldukları, bu sebeple Brusellosis şüpheli ve Wrigh testi negatif veya düşük titrelerde pozitif hastaların diğer iki enfeksiyon yönünden de değerlendirilmelerinin faydalı olacağı kanısına varmış bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Akan E: Tıbbi Mikrobiyoloji, Oba Kitabevi, I. Baskı, 173-184, 1986.
2. Altan N: Brusellosis Epidemiyolojisi, I. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı, İzmir, 179-185, 1987.
3. Diker S, İstanbulluoğlu E, Ayhan H, Soysal G: Bursa bölgesindeki insanlarda *B. canis* enfeksiyonları üzerinde serolojik bir inceleme. Mik. Bülteni, 18: 203-207, 1984.
4. Dupus G, Peter O, Mottiez MC, Vouilloz M: Sero-prevalence de la Pievre Q humaine en Suisse Schweiz. Med. Wschr. 116: 494-498, 1986.
5. Flores Castro R. and Sequra R: A serological and bacteriological survey of can in brucellosis in mexico. Carnell Vetr. 66: 347-352, 1976.
6. Heinrich R, Naujoks S, Saebisch R, Seuffer R, Jacob R, Schomerus H: Seropravalenz des Q Fiebers in einem endemiegebiet Suddentschlands Dtsch. Med. Wachr. 108: 1318-1324, 1983.
7. Hunter SB, Bibb WF, Sbih CN, Kaufmann AF, Mitchel JR, Mc Kinney RM: ELISA with major outer membrane proteins of *B. melitensis* to measure immune response to *Brucella* species. J. Clin. Microbiol. 24: 566, 1986.
8. İstanbulluoğlu E, Diker S: *B. canis* üzerinde serolojik incelemeler, A.ü. Vetr. Fak. Derg. 30: 14-18, 1983.
9. Karakartal G: Ege bölgesinde Q humması serolojik epidemiyolojisi. Ege Ü. Tıp Fak. Derg. 14: 2, 185-189, 1975.
10. Lennette EH, Clark FW: Q Fever studies development and persistence in man of CF and agglutination antibodies to *C. burnetti*, J. Immunol. 68: 591, 1952.
11. Payzin S: Orta Anadolu'da bir köyde Q humması salgını. Türk Hij. Tec. Bioloji Derg. 8: 5-116, 1948.
12. Payzin S: Epidemiological investigations on Q fever in Turkey Bült. WHO. 9: 553, 1955.
13. Payzin S, Akan E: R. provazeki, R. muzeri, R. konori, R. burnetti ve neoketsiya'lara karşı Orta ve Doğu Anadolu halkının kanlarında reziduel aglutininler. Türk Hij. Tec. Biol. Derg. 24: 1-44, 1964.

14. Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, Peacock M: Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primar Q fever. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4: 4, 394-396, 1985.
15. Polt SS, Schaeffer J: A microagglutination test for human *B. canis* antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.* 77: 740-744, 1982.
16. Randhawa AS, Dhillon SS, Jolley WB: Serologic prevalence of Q fever in the stute of punjab india. *Amer. J. Epidem.* 97: 131-134, 1973.
17. Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Somma S, Perez G, Monteiro M: Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev. Infect. Dis.* 9.2: 386-387, 1987.