Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12 (1) 20-23

BRUSELLOZDA BÖBREK TUTULUMU

RENAL INVOLVEMENT IN BRUCELLOSIS

İdris Şahin, Filiz Arabacı, Hüseyin Avni Şahin, Yusuf Üstün, Rıdvan Mercan, Lokman Eminov

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Amaç *: Bruselloz, enfekte hayvanlardan insanlara bulaşabilen zoonotik bir hastalıktır. Seyrek olarak böbrek tutulumu yapabilmektedir. Bu çalışmada bruselloz tanısı konulan olgularda klinik ve laboratuvar verilen yardımı ile böbrek tutulumunu incelemeyi amaçladık.*

Yöntem ve gereçler : *Bu çalışmaya Van Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, Wright testi 1/320 'nin üzerinde pozitif olan veya belirgin bruselloz kliniği ile birlikte Wright testi 1/160'in üzerinde pozitif olan 32 hasta dahil edildi. Tüm hastaların tam idrar tetkiki ve idrar kültürü, biyokimyasal incelemeleri yapıldı.*

Bulgular : *Çalışmaya yaşları 14-65 (33.4 ± 14.1) arasında değişen 16'sı erkek, 16'sı bayan 32 hasta dahil edildi. Olgularımızın 18'inde (% 56.3) idrarda ürobilinojen artışı, 16'sında (% 50) proteinüri (10'unda (%31.3) orta derecede, 6'sında (% 18.8) hafif derecede), 15'inde (%46.9) bilirubinüri, 9'unda (% 28.2) mikroskopik hematüri, 7'sinde (% 21.9) ketonüri saptandı. İlaveten beş (% 15.6) olguda hiponatremi, bir (% 3.1) olguda da hipernatremi bulundu. Hiçbir olguda belirgin böbrek yetmezliğive asit-baz denge bozukluğuna rastlanmadı.*

Sonuç : *Bruselloz, bilinenden daha fazla oranlarda böbrek tutulumu yapabilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Brusellozlu olgularda dikkat çeken oranlarda hafif ve orta derecede proteinüri, bilirubinüri ve idrarda ürobilinojen artışı saptandı. Seyrek olarak da hiponatremi ve hipernatremiye rastlandı.*

Anahtar kelimeler : Bruselloz, böbrek tutulumu, proteinüri, hematüri, bilirubinüri,

SUMMARY

Background : *Brucellosis is a zoonotic disease transmitted infected animals to humans. The kidney involvement is rare seen in brucellosis. In this study we aimed to investigate the renal involvement in brucellosis. With clinical and laboratuary data*

Materials and methods : *We included the patients diagnosed brucellosis who admitted to the Van State Hospital Department of Infectious Disease and Yüzüncü yd University Training Hospital Department of Internal Medicine. Brucellosis was diagnosed by standard tube agglutination titers equal or higher than 1/160 with compatible clinical findings. Complete urine analysis, urine culture and biochemical analysis were performed.*

Results : *The patients were between the ages 14-65 years (mean: 33.4 ± 14.1) and half of them were male.Increase in urine urobilinogen was found in 18 patients (56.3 %), proteinuria in 16 (50 %-degrees of proteinuria were moderate in 10 patients, mild in 6 patients), bilirubiuria in 15 patients (46.9 %), microscopic hematuria in 9 patients (28.2 %) and ketonuria in 7 patients (21.9 %). In addition serum sodium levels weer detected decreased in 5 cases (15.6 %), and increase in one case (3.1 %). We did not find prominent renal failure and asit-base metabolism disorders in any patient.*

Conclusion : *Brucellosis can cause more renal involvement move than expected rates. We determined prominent proteinuria (mild or moderate), bilirubinuria, and an increase in urine urobilinogen. We rarely found deterioration in sodium metabolism.*

Key words : Brucellosis, renal involvement, proteiuria, hematuria, bilirubinuria

GİRİŞ

Bruselloz, enfekte hayvanlardan insanlara bulaşabilen zoonotik bir hastalıktır. Diğer sistemik enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi bir çok sistem tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir. Bu sistemlerden birisi de genitoüriner sistemdir. Brusellozda genitoüriner sistem tutulumu sıklığı % 5.1 olarak bildirilmiştir. Genito-üriner sistemde epididimo-orşit, prostatit, seminal vesikülit, amenore, dismenore, servisit, tubo-ovariyan abse; akut piyelonefrit, glomerulonefrit, massif proteinüri görülebilmektedir (1,2). Brusellozlu hastaların idrarından etken izole edilmesine rağmen, böbrek tutulumu nadirdir. Böbrek tutulumu olan hastalarda interstisyel nefrit, piyelonefrit, eksudatif glomerulonefrit ve IgA nefropatisi görülebilmektedir (3,4).

Ülkemizde, brusellozlu hastalarda böbrek tutulumu sıklığı ve özellikleri bilinmemektedir. Biz de bu amaçla, bruselloz tanısı konulan hastalarda böbrek tutulumu sıklığını, böbrek tutulumunun özelliklerini ve laboratuvar bulgularını araştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Haziran 2000- Aralık 2001 tarihleri arasında Van Devlet Hastanesi ve Van Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvurup bruselloz tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önceden bilinen herhangi bir böbrek hastalığı öyküsü olan ve serum kreatinin değeri 1.2 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Streptomisin verilen hastalar bu çalışma protokolü dışında bırakıldı. Çalışmaya, Wright testi 1/320'nin üzerinde pozitif olan hastalarla birlikte, belirgin Bruselloz kliniği olup Wright testi 1/160'ın üzerinde pozitif olan hastalar dahil edildi. Hastaların tam idrar tahlili (idrarın pH'ı, dansitesi, idrarda protein, bilirubin, ürobilinojen, keton, eritrosit, lökosit), serum BUN, kreatinin, ürik asit, Na, K, total, direk ve indirek bilirubin, AST, ALT,ALKP, GGT ölçümleri yapıldı. İdrar tahlili dipstick metodu ile yapıldı. Serum BUN, kreatinin, bilirubin (total, direk ve indirek) değerleri HITACHI 911 otoanalizörü ile otomatik olarak ölçüldü. Serum Na ve K düzeyleri cihazı ile iyon selektif elektrot yöntemi ile otomatik olarak çalışıldı.

Sonuçlar yüzde oran veya ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda student-t testi, korelasyon analizi kullanıldı. P< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Haziran 2000 - Aralık 2001 tarihleri arasında Hastanemize başvuran yaşlan 14 ile 65 arasında değişen (33.4 ± 14.1), 16'sı bayan, 16'sı erkek 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgularımızda Wright testi 9'unda 1/1280, 14'ünde 1/640, 7'sinde 1/320, 2 olguda ise 1/160'm üzerinde pozitif olarak bulunmuştu. Tüm hastaların idrar dansiteleri ve idrar pH değerleri normal sınırlar arasında saptandı. Olgularımızın 9'unda mikroskopik hematüri, 10'unda püyüri saptandı. Toplam 16 olguda değişik derecelerde proteinüri saptandı. Olgularımızın 10'unda hafif derecede (< 300 mg/ gün), 6'sında orta derecede proteinüri (300 mg/ gün > günlük protein atılımı > 3 gr/ gün) saptandı. Hiçbir olguda nefrotik düzeyde proteinüri saptanmadı. Olgularımızın 3'ünde (2K,1E) aşikar üriner enfeksiyon vardı. Olgularımızdan 7'sinde ketonüri saptandı. İlginç olarak 15 olguda idrarda bilirubinüri saptanırken 18 olguda da idrarda ürobilinojen artışı saptandı. **(Tablol).** Bilirubinüri saptanan olguların biri hariç tümünde serum total ve direk bilirubin düzeyleri normaldi.**(Tablo II).** AST, ALT, GGT ve ALKP düzeyleri Tablo Il'de gösterilmiştir.

Hastalarımızın tümünün serum BUN, kreatinin, K değerleri normal olarak bulunurken, beş olguda hiponatremi, bir olguda da hipematremi saptandı. Tüm olguların sodyum düzeyleri tedaviyi takiben ilk hafta içinde normale dönmüştür.

Bilirubinürisi (direk, indirek ve total) olan hastalarda bilirubinüri ile karaciğer enzimleri arasında korelasyon analizi ile korelasyon saptanmadı (p>0.05). Yine olgularımızda bilirubin düzeyleri ile bilirubinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu, (p >0.05). Cinsiyetin bilirubinüri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı, (p>0.05).

Kadın-erkek cinsiyetinin proteinüri üzerine etkisi

Tablo 1 : Brusellozda görülen idrar bulguları ve oranlan

Brusellozda görülen idrar anomalileri ve sıklıkları

Anomali	Olgu sayısı	Yüzdesi
Proteinüri	16	% 50.0
• **Hafif** derecede	10	% 31.3
• Orta derecede	6	% 18.8
Piüri	9	% 31.3
Hematüri	9	% 28.1
Bilirubinüri	15	% 46.9
Ürobilinojen artışı	18	% 56.3
Ketonüri	7	% 21.9

saptanmadı. (P>0.05).

Karaciğer enzimleriyle idrar ürobilinojeninde artış arasında da herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır, (p > 0.05).

Tablo 2 : Brusellozlu olgularimizdaki bazı demografik ve biyokimyasal özellikler

Parametre	Ortalama	Alt-üst sınır
Olgu sayısı	32 (16E/16K)	
Yaş	33.4 ±14.1	14-65
T.Bilirubinüri	0.65 ± 0.40	0.21-2.5
İ.Bilirubiniiri	0.50 ± 0.28	0.17-1.4
D.Bilirubiüri	0.15 ±0.18	0.04- 1.1
Na	136.7 *t* 4.5	126-150
K	4.2 ± 0.4	3.5-5.0
ALT	55.9 ±59.1	9-284
AST	76.3 ±114.2	9-530
ALKP	367.1 ±371.0	101-2180
GGT	69.7 ±156.6	10-861

TARTIŞMA

Brusella tanısı, endemik bölgelerde Brusella antikor fitresinin 1/320, veya 1/640'ın üzerinde olması veya endemik olmayan bölgelerde 1/160'ın üzerinde pozitif olması ile konulmaktadır (1). Olgularımızın ikisi hariç hepsinde Brusella antikor titresi 1/320'den yüksekti. İki olgumuz da ise belirgin bruselloz kliniği ile birlikte Brusella antikor titresi 1/160'tan yüksekti.

Brusella enfeksiyonu seyrinde böbrek tutulumu uzun yıllardan bu yana bilinmektedir. Hatta böbrek tutulumunun bilinenden daha fazla olduğu söylenmiştir (5). Bruselloz olgularında proteinüri, hematüri, glomerulonefrit, glomeruler tutulum, akut tubuler nekroz, tubulo-interstisyel nefrit, eksudatif glomerulonefrit gibi durumların görülebildiği bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak nefrotik sendrom ve IgA nefropatisinin de görüldüğü söylenmiştir (1,5-7). Hatta allerjik vaskülite bağlı olarak da hematüri ve proteinüri görülebildiği bildirilmiştir (8). Literatürde brusellozlu olgularda hematüri sıklığı ile ilgili olarak herhangi bir bilgiye rastlanılmadı. Kendi çalışmamızda, brusellozlu olguların % 28.1'inde mikroskopik hematüriye rastlanırken, hiç bir olguda makroskopik hematüriye rastlanılmamıştır.

Proteinüri de, bruselloz seyrinde görülen böbrek tutulum göstergelerinden biridir. Literatürde genellikle non-nefrotik proteinüriye yol açtığı bildirilmiş, nadiren nefrotik düzeye kadar olabilen proteinüri de bildirilmiştir (1,4-6). Brusellozda nefrotik düzeyde seyreden proteinüri genellikle eşlik eden böbrek yetmezliğinin göstergesidir (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Sırmatel ve arkadaşları (10) brusellozlu olgularda % 34.6 olguda proteinüri saptanmıştır. Kendi olgularımızın 10'unda hafif (günde 300 mg'dan daha az), 6'sında ise orta derecede (300 mg/gün ile 3gr/gün) arasında değişen proteinüri saptanmıştır. Yani tüm olgularımızın yarısında proteinüri saptanmıştır. Ancak 6 olguda (%18.8) orta derecede proteinüriye rastlanılmıştır. Hiçbir olgumuzda nefrotik düzeyde proteinüriye rastlanılmamıştır. Literatürde, bruselloz seyrinde görülen proteinüri sıklığı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda bu oranı % 50 olarak saptadık. Sonuçlarımız literatürle genel olarak uyumlu olsa da proteinürinin literatürde bildirilenden daha fazla oranlarda olduğunu tespit ettik.

Brusellozlu olgularımızın yaklaşık yarısında bilirubinüriye rastlanmıştır. Olgularımızda gerek karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALKP, GGT) gerekse de serum direk, indirek ve total bilirubin değerleriyle bilirubinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Literatürde, brusellozda bilirubinüri görülmesi ile ilgili olarak herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bilindiği gibi sadece direk bilirubin idrara çıkmaktadır. Eğer idrarda bilirubin varsa hepatosellüler hasar, tıkanma sarılığı veya dışkı ile idrarın kontaminasyonu düşünülmelidir (11). Bir olgu dışındaki tüm olgularda bilirubinüri için yukarıda bahsedilen durumlar düşünülmemiştir. Belki renal tubuler hasardan kaynaklanmış olabilir. Bu konuda kesin bir kanıya varmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde bruselloz seyrinde idrar ürobilinojen artışını bildiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz olgularımızın yarısından fazlasında idrar ürobilinojeninde artma saptadık. İdrar ürobilinojen artışı hepatosellüler fonksiyonlarda azalma, hemoliz, siroz, viral hepatit gibi durumlarda olabilmektedir (14). Olgularımızdaki ürobilinojen artışı kesin bir nedene bağlanamamıştır ancak klinik ve laboratuvar olarak aşikar olmayan ancak hafif düzeyde hepatosellüler hasar veya renal tubuler hasarla ilişkilendirmek mümkün olabilir.

Olgularımızın az bir kısmında ketonüri saptandı. Literatürde bruselloz seyrinde ketonüri görülmesi ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanılmadı. Ketonüri, uzamış açlık, kusma; karbonhidrat kullanımının azalması (diabetes mellitus, glikojen depo hastalıkları - von Gierke, alkaloz, diyabetik ketoasidozda ve alkolizmde görülen bir durumdur (13). Ketonüri, olgularımızda hastalık nedeniyle iştah azalması ve kusma ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bruselloz seyrinde üriner enfeksiyon sıklığı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Kendi çalışmamızda üç olguda aşikar üriner enfeksiyon saptandı. Brusellozda aşikar genitoüriner sistem enfeksiyonu olan hastaların yandan fazlasının idrar kültürünlerinde brusella suşları üremiştir (1). Kendi Uç olgumuzun ikisinin idrar kültüründe Brusella susu üretilmiştir ancak alt grup tayini yapılmamıştır

Literatürde bruselloz seyrinde nadir olarak uygunsuz ADH (SIADH) salınımı olabileceği bildirilmiştir (1). Kendi olgularımızda da muhtemelen uygunsuz ADH salınımı, tuz kaybettiren nefrite veya akut tubuler nekroza (12) bağlı olarak hiponatremi geliştiği düşünüldü.

Bir olgumuzda tedavi ile düzelen hipematremi saptanmıştır. Hipematremi, antibiyotik tedavisinin ilk haftasında düzelmiştir. Literatürde bruselloz hipematremi ilişkisine rastlanmamıştır. Hastamızda hipematremi kesin bir nedene bağlanmamakla birlikte iştah azalmasına bağlı dehidratasyondan kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak; bruselloz bilinenden daha fazla oranlarda böbrek tutulumu yapabilen, özellikle hafif ve orta derecede proteinüri, mikroskopik hematüriye yol açabilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Seyrek olarak sodyum metabolizma bozukluğuna yol açabilmektedir. Ayrıca dikkat çeken bir durumda bilirubinüri, idrarda ürobilinojen artışı ve ketonüridir. Brusellozlu olgulardaki idrar ürubilinojen artışını ve bilirubinüriyi açıklayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Madkour MM. Kasper DL, Brucellosis. In : Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). Me Graw-Hill Co, 15 th edition, International edition, 2001, pp: 986-90.
2. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection : a study of 530 cases. Medicine (Baltimore) 1996; 76 (2): 195-211.
3. Young EJ. Brucella species. In: Principles and Practice of Infectious Disease. Mandel GL, Bennett JE, Dol in R (eds). 5 th edition. Churchill-Livingstone, 2000, pp: 2386-93.
4. Aşçıoğlu Akhan S, Akova M. Brusellozis. In: Temel İç Hastalıkları. Hiçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, et al (eds). Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, ss: 2240-44.
5. Martinez Castelao A, Oliver JA, Carrera M, Caralps A, Alsına J. Renal disease with glomerular involvement during Brucella infection. Med Clin (Bare) 1981; 76 (7): 318-21. (Abstract).
1. Siegelmann N, Abraham AS, Rudensky B, Shemesh O. Brucellosis with nephrotic syndrome, nephritis and IgA nephropathy. Postgraduate Med J 1992; 68 (804): 834-6.
2. Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In: Brenner & Rector's The Kidney. Brenner BM (ed). WB Saunders Co, London, Fifth edition, 1996, pp: 1655-79.
3. Boudghene-Stambouli O. Merad-Boudia A, Ghernout-Benchouk S. Allergic vasculitis in brucellosis. Ann Dermatol Venereol 1994, 121 (3): 240-1. (Abstract).
4. Odeh M, Oliven A. Acute brucellosis associated with massive proteinuria. Nephron 1996: 72 (4): 688-9.
5. Sırmatel F, Bozkurt Aİ, Tiirker DM. Bruselloziste klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Anadolu Tıp Dergisi 2000; 3: 195-9.
6. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assesment of renal disease: Clearance, urinanalysis, and renal biopsy. In: Brenner & Rector's The Kidney. Brenner BM (ed). WB Saunders Co, London, Fifth edition, 1996, pp: 1137-74.
7. Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. In: Harrison's Principles of internal Medicine. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). Me Graw-Hill Co, 15 th edition, International edition, 2001, pp: 271-83.
8. Sacks DB. Carbohydrates. In: Tietz Textbook of clinical Chemistry. Burtis CA, Ashwood ER (eds). WB Saunders Co, 3rd edition, London, 1999, pp: 750-809.
9. Tolman KG, Rej R. Liver Function. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Burtis CA, Ashwood ER (eds). WB Saunders Co, 3rd edition, London, 1999, pp: 1125-78.