

BRUSELLOZLU HASTALARDA SERUM C-REAKTİF PROTEİN, DEMİR VE FERRİTİN DÜZEYLERİNİN TANI VE İZLEMDEKİ DEĞERİ

Mehmet BAYRAKTAR*, Nihayet BAYRAKTAR**, Yaşar BAYINDIR***, Rıza DURMAZ*

- * İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA
 ** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, MALATYA
 *** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Dünyada yaygın bir zoonotik hastalık olan bruselloz, ülkemizde de sık görülmektedir. Oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olup, birtakım hematolojik bozukluklara da neden olmaktadır. En sık görülen hematolojik bozukluk ise, anemi ve nötropenidir. Serum ferritin düzeyindeki değişiklikler, nonspesifik doku hasarına, demir metabolizmasındaki ve/veya hematopoezdeki anormalliklere bağlı olarak meydana gelebilir. İnflamasyonun bir göstergesi olan artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ise, bruselloz olgularında tanıya yardımcı olarak kullanılabilir. Serum CRP, demir ve ferritin düzeylerinin bruselloz tanı ve takibindeki önemini incelemek amacıyla, brusellozlu toplam 45 hasta ve 45 sağlıklı birey bu çalışmaya alınmıştır. Brusellozlu hastaların serumunda demir düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük ($p<0.001$), CRP ve ferritin düzeyleri ise yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hastalardaki yüksek serum CRP düzeyi aktif inflamasyona, düşük serum demiri ve yüksek ferritin düzeyi ise hastalığın kronik seyirli bir infeksiyon hastalığı olmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak, serum CRP, demir ve ferritin düzeylerinin izlenmesi, *Brucella* infeksiyonu olan hastaların tanı ve takibinde yol gösterici olabilir kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: bruselloz, CRP, serum demiri, serum ferritini

SUMMARY

Evaluation of Serum Levels of C-Reactive Protein, Iron and Ferritin in Diagnosis and Monitoring of Brucellosis

Brucellosis is an endemic zoonotic disease of a global distribution and is also commonly seen in our country. It has quite broad appearance with a certain number of haematologic disorders such as anemia and neutropenia. Changes in serum ferritin levels may be resulted in non-specific tissue damage, abnormalities in iron metabolism and/or haematopoiesis. C-reactive protein (CRP) which is a marker of an inflammation may be helpful in diagnosis of brucellosis. To evaluate the importance of serum levels of CRP, iron and ferritin in monitoring and diagnosis of brucellosis, a total of 45 patients and 45 healthy controls were studied. Serum iron levels were statistically decreased in patients group ($p<0.001$) whereas CRP and ferritin levels were significantly increased ($p<0.001$). The high serum CRP may indicate active *Brucella* infection while the low serum iron and high ferritin levels may suggest chronic brucellosis. From these results it was concluded that serum levels of CRP, iron and ferritin may be good markers in diagnosis and follow up of brucellosis.

Keywords: brucellosis, CRP, serum ferritin, serum iron

Yazışma adresi: Mehmet Bayraktar. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Tel.: (0422) 341 10 16

e-posta: mirtmehmet@yahoo.com

Alındığı tarih: 22.02.2005, revizyon kabulü: 11.03.2005

GİRİŞ

Brucella cinsi bakterilerin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon olan bruselloz, özellikle sığır, koyun, keçi ve domuz gibi memeli hayvanlarda büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır⁽⁸⁾. İnsanlarda yaygın olarak yüksek morbidite ve düşük de olsa mortaliteye neden olmasından dolayı önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir⁽²⁾. Veterinerler, hayvan işçileri ve laboratuvar çalışanlarında meslek hastalığı olarak görülebilir. Gram negatif koko-basil olan *Brucella* cinsinden *B.abortus*, *B.melitensis*, *B.suis* ve daha nadir olarak da *B.canis* insanlarda bruselloza neden olur⁽⁸⁾.

Hastaların çoğunda en belirgin klinik semptomlar ve bulgular yüksek ateş, eklem ağrıları, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybıdır⁽⁵⁾. Brusellozun seyri sırasında, yaygın damar içi pıhtılaşmasından, hafif hematolojik değişikliklere kadar çeşitli seviyelerde hematolojik bozukluklar bildirilmiştir. En yaygın hematolojik bozukluk ise anemi ve nötropenidir⁽³⁾. Anemi, birçok inflamatuvar hastalıkta görülebilmektedir. Bu nedenle bazı yazarlar kronik hastalık anemisi teriminin "inflamasyon anemisi" terimiyle değiştirilmesini önermektedirler^(3,6).

Bu çalışmada, brusellozlu hastalarda inflamasyonun göstergesi olan CRP, kronik hastalık anemisinde değişen serum demir ve ferritin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırarak brusellozun tanı ve takibindeki değerini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnfeksiyon Hastalıkları ve İç Hastalıkları kliniklerine başvurarak bruselloz tanısı almış 45 hasta (26 kadın, 19 erkek) ile kontrol grubu olarak da klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucu herhangi bir hastalık belirtisi saptanmayan 45 kişi (20 kadın, 25 erkek) çalışmaya alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika süreyle santrifüje edilmiş ve ayrılan serumlar iki ayrı steril tüpe paylaştırılmıştır. Analiz yapılmaya kadar -20°C'de saklanan örneklerde, serum demiri otomatik analizörde (Olympus 600, BIODPC, Germany), CRP ve ferritin ise nefelometrik olarak (Behring Nephelometer Analyzer 100, Germany) incelenmiştir.

Veriler, "SPSS 10.0 for Windows" programına kaydedilmiş, gruplar arasındaki farkı analiz etmek için istatistik yöntemi olarak ikili karşılaştırma testi olan Tukey HSD testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Brucella enfeksiyonu olan hastalar ve kontrol grubunun

yaş ortalamaları sırasıyla 34.2±8.4 ve 32.7±8.6 yıl olmuştur (p>0.05). Tablo 1'de serum demiri, ferritini ve CRP düzeyleri ve istatistiksel anlamlılık değerleri görülmektedir.

Tablo 1: Kontrol grubu ve brusellozlu hastalarda serum demir, ferritin ve CRP değerleri.

Serum	Kontrol grubu (Ortalama ± SD)	Brusellozlu hastalar (Ortalama ± SD)	p değeri
Demir (mg/dl)	93.4 ± 10.8	34.5 ± 7.6	< 0.001
Ferritin (µg/l)	100.3 ± 11.7	192.4 ± 32.4	< 0.001
C-reaktif protein(mg/dl)	8.6 ± 3.4	67.4 ± 15.4	< 0.001

SD: standart sapma

TARTIŞMA

CRP bir akut faz reaktanıdır. Hepatositler tarafından sentezlenir, IL-6 ve IL-1 gen vasıtasıyla yanıtlanır⁽⁵⁾. CRP'nin en önemli rolü kompleman sistemlerle reaksiyona girerek vücudun immunolojik savunma mekanizmalarına yardımcı olmaktır. İnfeksiyonlarda, romatoid artrit, romatizmal ateş, kanser, tüberküloz gibi birçok hastalıkta serum CRP düzeyi artmaktadır⁽¹⁰⁾.

Febril nötropenik hastaların teşhis ve izleminde eritrosit sedimentasyon oranı, prokalsitonin, tümör nekroz faktör (TNF-α), IL-1β, IL-6 ve follistain testleri kadar CRP testi de değerlidir. Ancak, CRP en kolay yapılan testlerden biridir⁽¹⁰⁾. CRP düzeyi klinik olarak hastalığın başlamasıyla 10 saat içinde artar. Febril nötropenik hastalarda 36-50 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarılanma süresi yetişkinlerde 19 saat, yeni doğanlarda 12 saattir. İnflamatuvar uyarıların kaybindan sonra CRP düzeyi birkaç gün içinde normale döner⁽¹²⁾.

Kronik hastalık anemisi (KHA), yaşlı hastalarda veya kanser, kronik enfeksiyon (osteomyelit, infektif endokardit, kronik üriner sistem enfeksiyonu, tüberküloz, kronik fungal hastalık gibi) veya inflamasyon olan (romatolojik hastalık ve bruselloz, yanıklar, şiddetli travma, akut ve kronik hepatitler gibi) kronik hastalıklarda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, demir düzeylerinin ortalama değerlerinin, brusellozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir^(6,9). Brusellozlu hastalarda serum ferritin düzeyinin yükselmesi, non-spesifik doku hasarına, demir metabolizmasındaki ve/veya hematopoezdeki anormalliklere bağlı olarak meydana gelebilmektedir^(1,13). Aneminin derecesi genellikle altta yatan hastalığın derecesine bağlıdır. KHA'nın patolojisinde en az 3 faktör sorumlu tutulmaktadır. İlki, kırmızı kürelerin ömürlerinin kısalmasıdır⁽⁴⁾. KHA'da normalde 120 günlük bir ömre sahip olan alyuvarların yaşam süreleri 60-90 güne düşer. Bunun alyuvarların yaşam sürelerini kısaltan bazı faktörlerin salgılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Ateş de eritrositlerin yapısını bozarak, aneminin gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir. KHA patogenezinde ikinci faktör, gastrointestinal yoldan demir emiliminde azalmanın olmasıdır. Diğer faktör ise, kemik iliğinin kısalmış eritrositer seri yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı yetersiz eritropoietin cevabıdır⁽⁷⁾.

Sonuç olarak; brusellozlu hastalarda inflamasyonun göstergesi olan serum CRP yüksekliği, kronik hastalık anemisinin göstergesi olarak da ferritin yüksekliği ve demir düşüklüğü, hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilecek önemli göstergelerdir. Hematolojik değişikliklerin fizyopatolojisini aydınlatmaya ve bruselloza özgü spesifik inflamasyonu gösterebilen yeni belirteçleri bulmaya yönelik daha ileri çalışmalara gerek olduğu anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahluwalia N: Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status, *Nutrition Rev* 1998;56:133-6.
2. Aktaş F, Şenol E, Yetkin A, Gürdoğan K, Ulutan F: Brusellozda klinik ve laboratuvar bulgularının hastalık stresi ile ilişkisi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994;24:164-9.
3. Al-Eissa Y, Al-Nasser M: Hematological manifestations of childhood brucellosis, *Infection* 1993;21:23-6.
4. Bellaire BH, Elzer PH, Hagijs S, Walker J, Baldwin CL, Roop RM 2nd.: Genetic organization and iron-responsive regulation of the *Brucella abortus* 2,3-dihydroxybenzoic acid biosynthesis operon, a cluster of genes required for wild-type virulence in pregnant cattle, *Infect Immun* 2003;71:1794-8.
5. Danese I, Haine V, Delrue RM et al: The Ton system, an ABC transporter, and a universally conserved GTPase are involved in iron utilization by *Brucella melitensis* 16M, *Infect Immun* 2004;10:90-7.
6. Di Mario A, Sica S, Zini G, Salutari P, Leone G: Microangiopathic hemolytic anemia and severe thrombocytopenia in *Brucella* infection, *Ann Hematol* 1995;70:59-67.
7. Garcia P, Yrivarren JL, Argumans C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E: Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis. Clinicopathological correlation, *Enferm Infect Microbiol Clin* 1990; 8:19-22.
8. Gruner E, Bernasconi E, Galeazzi RL, Buhl D, Heinzle R, Nadal D: Brucellosis; an occupational hazard for medical laboratory personnel. Report of five cases, *Infection* 1994;22:33-7.
9. Hikawa A, Nomata Y, Suzuki T et al : Soluble transferrin receptor-transferrin complex in serum: measurement by latex agglutination nephelometric immunoassay, *Clin Chim Acta* 1996;254:159-72.
10. Li JJ, Wang HR, Huang CX, Xue JL, Li GS: Enhanced inflammatory response of blood monocytes to C-reactive protein in patients with unstable angina, *Clin Chim Acta* 2005;352:127-33.
11. Means RT Jr: Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia, *Stem Cells* 1995;13:32-7.
12. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Kilic SS, Denk A, Yuce P: Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with acute brucellosis, *Scand J Infect Dis* 2004;36:109-13.
13. Reizenstein P: Iron, free radicals and cancer, *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1991;8:229-32.