



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNSAN BRUSELLOZUNUN GEBELİK KAYBI
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Özlem METE

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU**

ARALIK-2014

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNSAN BRUSELLOZUNUN GEBELİK KAYBI İLE
İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Özlem METE

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

İNSAN BRUSELLOZUNUN GEBELİK KAYBI
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. AYŞE ÖZLEM METE

10.12.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Doç.Dr. İlkay Karaoğlan

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. İlkay Karaoğlan.....(İmza)
2. Prof. Dr. Mustafa Namıduru.....(İmza)
3. Doç. Dr. Ömer Evirgen.....(İmza)
4. Doç Dr. Vuslat Keçik Boşnak.....(İmza)
5. Doç Dr. Yasemin Zer.....(İmza)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, azim, deneyim, meslek sevgisi ile bana örnek olan ve eğitimime büyük emeği geçen Enfeksiyon Hastalıkları ABD. Öğretim Üyeleri saygıdeğer hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıları ve tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Namıduru'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Bu tez çalışması kızım Özge Nil ve oğlum Ömer Alp' e ithaf olunur.

Dr. Ayşe Özlem ÖRNEK METE

Gaziantep, 2014

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	V
IV. ABSTRACT.....	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ.....	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Bakteriyoloji.....	3
2.3.1. Görünüm ve Boyanma Özellikleri.....	3
2.3.2. Kültür Özellikleri.....	3
2.3.3. Biyokimyasal Özellikleri.....	3
2.3.4. Antijen Yapısı ve Virülans Faktörleri.....	4
2.3.5. Direnç.....	5
2.4. Epidemiyoloji	5
2.5. Patogenez	8
2.6. Bağışıklık.....	8
2.7. Klinik	9
2.7.1. Subklinik Bruselloz.....	9
2.7.2. Akut Bruselloz.....	9
2.7.3. Subakut Bruselloz.....	10
2.7.4. Kronik Bruselloz.....	10
2.7.5. Relaps.....	10

2.7.6. Komplikasyonlar.	10
2.7.7. Gebelik Kaybı ve Bruselloz.....	11
2.8. Tanı.....	11
2.8.1. Mikrobiyolojik tanı yöntemleri.....	11
2.8.1.1. Direkt tanı testleri.....	11
2.8.1.2. İndirekt tanı testleri.....	13
2.8.2. Radyolojik tanı yöntemleri.....	15
2.9. Tedavi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Hasta seçimi ve örneklerin toplanması.....	17
3.2. Yöntem.....	18
3.3. İstatistiksel analiz.....	20
3.4. Etik kurul onayı.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	35
8. EKLER.....	44

III. ÖZET

İNSAN BRUSELLOZUNUN GEBELİK KAYBI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Ayşe Özlem METE
Uzmanlık Tezi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU
Aralık 2014, 46 sayfa

Bruselloz, brusella türü bakterilerin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Hastalık gebe büyükbaş hayvanlarda genitoüriner sistem tutulumu ve en önemli komplikasyonu olan abortusa neden olur. İnsanda spontan abortus, prematür doğum ve intrauterin eksitusa neden olabildiği bilinmekte ancak konuyla ilgili sınırlı sayıda sistematik çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında bruselloz için endemik olan bölgemizde gebelik kaybı yaşayan hastalarla gebeliğini sağlıklı tamamlayan kadınlar brusella serolojisi açısından karşılaştırıldı.

Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Kliniğinde Ağustos 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya 18-40 yaşında, intrauterin gebelik kaybı yaşayan 71 hasta ve gebeliğini sağlıklı tamamlayan 109 olgu ise kontrol grubu olarak alındı. İki grubun yaş ve gestasyon yaşları birbirleri ile benzer olacak şekilde oluşturuldu.

Hasta grubunda brusella serolojisi pozitif olan kişi sayısı 10 (% 14,1), kontrol grubunda ise bu sayı 5 (%4,5)' ti. Gebelik kaybı yaşayan kadınların C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, aspartat aminotransferaz, abortus sayısı ve parite sayısı anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Hastaların kırsal alanda yaşama oranları; ateş şikayeti, üşüme titreme ve bel ağrısı şikayetlerinin varlığı belirgin şekilde yüksek bulundu. Hasta grubu brusella serolojisine göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında bel ağrısı, eklem ağrısı şikayetleri ve hayvan teması öyküsü serolojik pozitifliği olan hastalarda belirgin şekilde daha sıklıkla. Hastaların brusella aglütinasyon titrasyonları ile gebelik kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte özellikle gebelik kaybı yaşayan gruptaki hastaların aglütinasyon titrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada literatür genelinde de olduğu gibi gebelik kaybı ile bruselloz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda gebelik kaybı yaşayan sınırlı sayıda olgu ele alınmıştır. Gebelik-bruselloz ilişkisini daha iyi ortaya koyabilmek için daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca özellikle endemik bölgelerde gebe takibi sırasında brusella serolojisi tarama amacıyla kullanılarak hastaların erken tedavisi ve bruselloz ilişkili komplikasyonların önlenmesi sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Abortus, *Brucella*, Bruselloz, İntrauterin ölü fetus, Gebelik kaybı

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATION OF HUMAN BRUCELLOSIS WITH MISCARRIAGE

MD Ayşe Özlem ÖRNEK METE

Residency Thesis, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Supervisor: Prof.MD. Mustafa NAMIDURU

July 2014, 46 pages

Brucellosis is a zoonotic infection caused by the *Brucella spp.* The disease mainly affects the bovine genitourinary system and presents with its major complication abortus. In humans, it is known to cause spontaneous abortus, premature delivery and intrauterine exitus, yet limited number of systematic studies are available regarding the subject. This study is carried out in a region endemic for brucellosis and compares the brucellosis serology of pregnant women who procure miscarriage and those who accomplish a full term pregnancy.

The study is conducted at the Department of Gynecology and Obstetrics in Gaziantep University Faculty of Medicine between August 2012 and June 2013. 71 patients aged between 18 and 40 and who experienced intrauterine abortus were enrolled in the study, whereas 109 pregnant women accomplishing a full term pregnancy served as the control group. The two groups were congruent in terms of patient age and gestation period.

In the abortus group, 10 patients had positive serology for brucellosis (14,1%) as compared to 5 (4,5%) in the control group. Also in this group, women exhibited a statistically significant increase in levels of C-reactive protein, eritrosite sedimentation rate, aspartate aminotransferase and number of abortus and parity ($p<0,05$). These women were more commonly of the rural area and complaints such as chills and shivering, fever, low back pain were significantly more common. The patient group was further divided into two, as those with a history of bovine contact, low back pain and joint aches and those without; serology positive patients were significantly more relevant in the first group. Pregnant women with abortions revealed higher titers of brucella agglutination, however there was no statistically significant correlation.

This study shows an association between brucellosis and abortions which is in consistence with the literature data. Limited number of abortus cases is the major drawback of this study, therefore large prospective studies are imperative to better validate this association between brucellosis and abortions. Nevertheless, especially in endemic areas, pregnant women may be scanned for their brucella serology in order for an early diagnosis and to avoid brucella-related complications.

Key words: Abortus, Brucella, Brucellosis, Intrauterine exitus, Miscarriage.

V. KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AFP	: Alfa Feto Protein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
ANA	: Anti nükleer Antikor
AST	: Aspartat Transaminaz
BHI	: Brain heart infüzyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CLSI	: Clinical and Laboratory Stansarts Institute
CMV	: Sitomegalo Virüs
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein Barr Virüs
ELİSA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
HBsAg	: Hepatitis B surface antigen
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
INR	: International normalized ratio
MIK	: Minimum inhibitor konsantrasyon
RES	: Retikülo endotelyal sistem
RF	: Romatoid faktör

RFLP	: Restriction fragment length polimorfizm
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
S-LPS	: Somatik lipopolisakkarit
STA	: Standart tüp aglütinasyonu
TMP-SMX	: Trimetoprim-sülfometaksozol
TNF	: Tümör nekroz faktör

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsanda bruselloza neden olan bakterilerin ayırdedici özellikleri.....	4
Tablo 2. Brusella vaka ve ölüm sayıları, morbidite hızları, Türkiye, 1970-2005...	6
Tablo 3. Hasta özellikleri ve laboratuvar sonuçları	22
Tablo 4. Brusella seroloji pozitifliği oranları, öykü bilgileri ve şikayetleri.....	23
Tablo 5. Brusella pozitif hastaların özellikleri.....	25
Tablo 6. Farklı titrasyonlardaki pozitif hasta sayıları.....	25
Tablo 7. Hasta grubundaki olguların brusella serolojisine göre Karşılaştırılma....	26

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada insan brusellozu insidansı	6
Şekil 2. 2005 yılı bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il.....	6
Şekil 3. Türkiye’ de bruselloz morbidite ve mortalite oranları, 1970-2005.....	7
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda brusella serolojisi pozitif saptanan kişilerin aylara göre dağılımı.....	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz, Gram negatif aerob küçük kokobasiller olan brusella türü bakterilerin etken olduğu yaygın olarak görülen ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan bir zoonotik hastalıktır (1, 2). Bruselloz hayvanlarda ciddi morbidite ve mortalite nedenidir ve büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bruselloz dünya genelinde en yaygın görülen zoonotik hastalık olup her yıl yaklaşık 500.000'den fazla yeni vaka bildirilmektedir (3). Hastalık özellikle ülkemizin de içerisinde bulunduğu Orta Doğu, Akdeniz havzası ülkelerinde hiperendemiktir (3,4).

Brusellozda etken izolasyonu ile tanı koymak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu yüzden bruselloz tanısı genellikle serolojik olarak konulmaktadır. Ancak serolojik testlerde çapraz reaksiyon oranları yüksek, hastalığın erken dönemlerinde duyarlılık düşüktür (5).

Bakteriler, enfekte hayvanların materyalleri ile direkt temas veya bu hayvanlardan elde edilen süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşır (6). Bruselloz insanda kronikleşme eğilimi gösteren ve birçok organ tutulumuna neden olabilen granülamatöz iltihabi reaksiyona neden olur (7,8). Bu nedenle multisistem tutulum yapan birçok hastalıkla karışabilir (8,11).

Bruselloz özellikle gebe büyükbaş hayvanlarda genitoüriner sistemini tutar ve en önemli komplikasyonu ise abortustur (1). İnsanlarda spontan abortus, prematür doğum, intrauterin ölüme neden olduğu bilinmekte (9-11) hatta tedavisiz kalan bazı gebelerde yenidoğanda sekel gelişimi gözlenmiştir ancak özellikle ülkemizde bu konuda geniş vaka serilerini kapsayan çalışmalar yoktur (12).

Bu tez çalışmasında, bruselloz için endemik olan bölgemizde gebelik kaybı yaşayan ve gebelik sürecini sağlıklı tamamlayan kadınlar arasında klinik, laboratuvar ve serolojik olarak bruselloz bulgularını karşılaştırılarak brusellozun gebelik kaybına etkisi olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Bruselloz, Gram negatif kokobasil olan *Brucella* spp'in neden olduğu bir zoonozdur. Hastalık, insanlara enfekte hayvanlardan elde edilen süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile veya bu hayvanların enfekte materyallerlerinin direkt teması ile bulaşır. Yüksek ateş, büyük eklemlerde artralji ve myalji ana semptomlardır. Bruselloz hayvanlarda abortus ve infertiliteye neden olurken insanlarda farklı organ tutulumları ile seyreden granülamatöz iltihabi cevabın olduğu birçok tabloya neden olabilir (6,13). Gebe kadınlarda ise abortus, preterm doğum eylemi ve intrauterin eksitusa diğer enfeksiyonlara oranla daha sık neden olduğu izlenmiştir (14-17).

2.2. Tarihçe

Hipokrat zamanında Akdeniz kıyılarında aralıklı ateş ile karakterize tablo tanımlanmış ve “humma” olarak isimlendirilmiş. Bir cerrah olan J. A. Marston, Malta adasında 1861 yılında ilk kez bruselloz semptomlarını tanımlamış ve “gastrik remittan ateş” olarak isimlendirilmiştir. Hastalık coğrafi bölgelere göre “Akdeniz Humması”, “Malta Humması”, “Kıbrıs Humması”, “Cebelitarık Humması”; ateşin seyrine göre ise “Ondülan Ateş”, tifo ve sıtmaya benzemesinden dolayı ise “Tifomalaryal Ateş”, “İntermittan Ateş” gibi isimler almıştır.

1887’de yine bir cerrah olan David Bruce Malta Humması nedeniyle kaybedilen hastaların dalağından izole edilen bakteriye Malta’da bulunmaları ve küçük kok şeklinde olması nedeniyle “*Micrococcus melitensis*” adını vermiştir.

Meyer ve Shaw cins ismini David Bruce’a ithafen *Brucella* olmasına karar vermişler.

Türkiye’de ise ilk defa 1915’te Kuleli Hastanesinde bir erde Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından *B.mellitensis* izole edilmiştir (4,13,17).

2.3.Bakteriyoloji

2.3.1. Sınıflama ve Görünüm

Brusella cinsi bakteriler *Agrobacterium*, *Rickettsia*, *Rhodabacterium* ve *Rhizobium* gibi *Proteobacterium*'ların α -2 alt grubunda sınıflandırılırlar. Brusella cinsi bakteriler patojenite ve konak tercihine göre altı türe ayrılırlar: *B.abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae* (6,18). Brusella cinsi bakteriler 0.5-0.7 μ m eninde, 0.6-1.5 μ m boyunda Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, küçük kokobasil veya kısa çomaklardır. Genellikle tek yada çift şekilde görülürler. S şeklinde mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül bulunabilir. Pasajlarla ve R koloni şekillerinde, bu kapsüller kaybolur. Brusella türleri aerop ve mikroaerofil bakteriler olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. CO₂ ile üremeleri artar. Özellikle *B. abortus* ilk izolasyonda % 5-10 CO₂'li ortama ihtiyaç duyar (6).

2.3.2. Kültür Özellikleri

Brusella türleri intrasellüler yaşadıklarından, beslenme ihtiyaçları komplekstir. Buyon, triptoz gibi kompleks peptonlu, glikoz ve tuz içeren besiyerlerinde iyi ürerler. Jelozdaki kolonileri küçük, yuvarlak, kabarık, kaygan S şeklindedir.

Optimal üreme ısısı 37°C olmakla birlikte, 10-40°C'de üreyebilirler. Optimal PH: 6.7-7.4'tür. İnkübasyondan 2-3 gün sonra koloniler görülebilir, ancak 4-5 gün sonra 2-3 mm büyüklüğe ulaşmaktadır (19). Konvansiyonel kültür yöntemleri ile inkübasyon süresi uzun olmalıdır. Ancak son yıllarda brusella türlerinin daha kısa sürede izolasyonunu sağlayan santrifügasyon kan kültürü ve otomatize kan kültürü sistemleri kullanılmaktadır (13).

2.3.3. Biyokimyasal Özellikleri

Brusella cinsi bakteriler, katalaz pozitif, oksidaz ve üreaz aktiviteleri değişkendir. Karbonhidratlardan asit ya da gaz yapmakla beraber glikozu az miktarda kullanırlar. Jelatin içermez, indol negatiftirler ve nitratları nitritlere çevirirler, metil kırmızısı testi negatiftir, H₂S oluştururlar (6,20).

Brusella bakterilerine karşı ilk defa izole edilen bakteriyofajlar, hem genus hem de tür düzeyinde identifikasyon için kullanılmaktadır. Brusella fajları 6 grupta sınıflandırılmıştır. Grup 1: Tbilisi (Tb), Grup 2: Firenze (Fi), Grup 3: Weybridge (Wb),

Grup 4: Berkeley (BK0, BK1, BK2), Grup 5: R, R/O, R/C, Grup 6: İzatnagar (Iz). Bakterilerin biyokimyasal özellikleri, boya maddelerinin üremeleri üzerine olan etkisi, antijenik yapısı ve fajlara olan duyarlılıklarına göre *B. melitensis*' te 3, *B. abortus*'ta 9, *B. suis*'te 4 biovar ayırt edilmiştir (20). Brusella türlerinin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnsanda bruselloza neden olan bakterilerin ayırdedici özellikleri

Test	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. canis</i>
Boyalara duyarlılık				
*Bazik fuksin	Dirençli	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
*Tiyonin	Duyarlı	Dirençli	Dirençli	Dirençli
Üre Hidrolizi	>90 dakika	>90 dakika	<90 dakika	<90 dakika
H2S oluşumu	2-5 gün	Yok	1-6 gün	Yok
Tb fajı ile lizis	Var	Yok	Yok	Yok
CO2'e gereksinim	Var/Yok	Yok	Yok	Yok

2.3.4. Antijen Yapısı ve Virülans Faktörleri

Somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri ve dış membran proteinleri hariç brusella antijenleri tüm suşlarda ortaktır (21,22).

Brusella cinsi bakteri antijenleri *E. coli* 0116 ve 0157, *Francisella tularensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* ve *Yersinia enterocolitica* 09 gibi bakteriler ile serolojik çapraz reaksiyon verirler.

B. abortus, *B. melitensis* ve *B. suis*, A (abortus) ve M (melitensis) olarak isimlendirilen, ısıya dayanıklı, aglütinasyon reaksiyonlarından sorumlu, yüzey antijenlerine sahiptirler. Brusellaların, ayrıca Salmonellaların Vi antijenine benzeyen, L antijenleri de gösterilmiştir. Fakültatif hücre içi bakterilerdir, makrofaj içinde yaşayabilme ve çoğalabilme yeteneğine sahiptirler. Başlıca virülans faktörleri lipopolisakkarit tabakasıdır. S-LPS enfekte hücrenin immüniteden kaçışını sağlayabilir. Ayrıca adenin ve guanin monofosfat üreterek fagolizozom oluşumunu, miyeloperoksidaz aktivasyonunu-degranülasyonu ve tümör nekroz faktör (TNF) üretimini inhibe etmesidir (5,19).

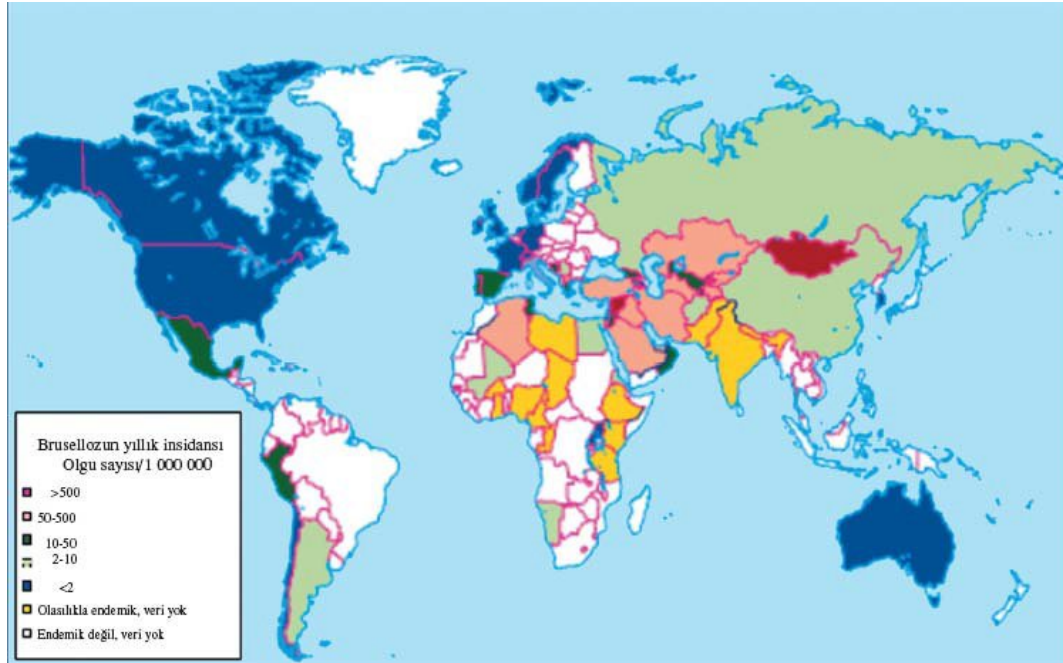
2.3.5. Dirençlilik

Brusella cinsi mikroorganizmalar 60 °C'de ısıtılmakla 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olurlar. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. İnfekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 tuz içeren ise 1 ay yaşayabilir. Pastorizasyon ile ölümler (13,20).

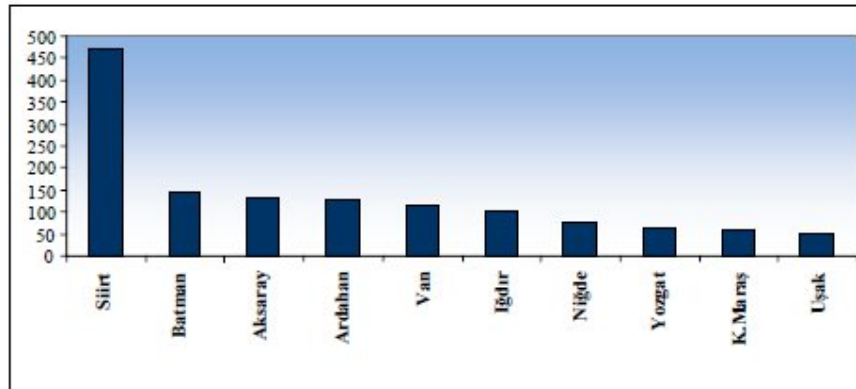
2.4. Epidemiyoloji

Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir. Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 1'de görülmektedir.

İnsanda brusella enfeksiyonlarının gerçek insidansı bilinmemekle beraber endemik bölgelerde insidansın 100.000 nüfusta 0,01 ile 200 arasında olduğu bildirilmektedir (23). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100000), 2005 yılına gelindiğinde 14.644'e ulaşmıştır (20.32/100000) (24). 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray olarak bildirilmiştir. Bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il Şekil 2'de görülmektedir. Sağlık Bakanlığı'na 2005 yılında Rize ve Bartın illerinden bruselloz olgusu bildirilmemiştir. Tablo 2'de 1970-2005 yılları arasında bildirilen bruselloz vaka ve ölüm sayıları, morbidite hızları ve Şekil 3'te ise morbidite ve mortalite hızlarının yıllar göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 1. Dünyada insan brusellozu insidansı (3).



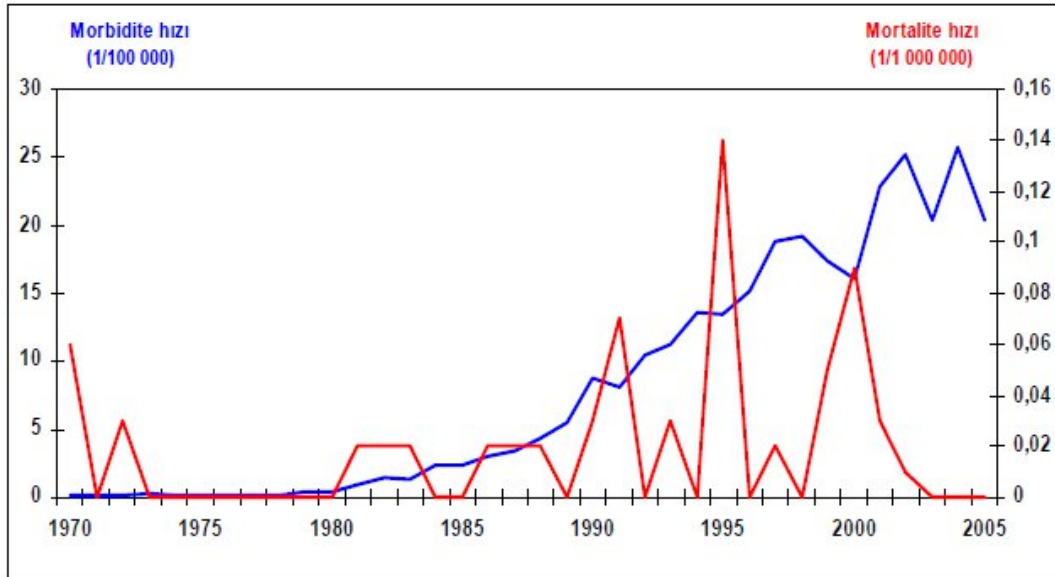
Şekil 2. 2005 yılı bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il (25)

Tablo 2. Bruselloz vaka ve ölüm sayıları, morbidite hızları, Türkiye, 1970-2005 (24).

Yıllar	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı
1970-1979	753	0,18	3
1980-1989	13.103	2,5	6
1990-1999	89.626	13,56	21
2000-2005	91497	21,63	12

Vaka ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir. Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Türkiye İstatistik Kurumu 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır.

Brusella bakterileri insanlara; enfekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, infekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokulasyonu ile bulaşır. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiş ve spermde bakteri üretilebilmiştir (25). Literatürde intrauterin geçtiği tahmin edilen bir olgu bildirilmiştir. Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (25,26). Bazı meslek grupları; hayvan yetiştiriciler, veteriner hekimler ve sağlık memurları, laboratuvar çalışanları, mezbahe işçileri, et sanayisinde çalışanlar bruselloz açısından riskli gruplardır (27). Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde, koyunların yavruleme dönemleri ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında daha siktir (28). Hastalık tipik olarak genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (6). Ülkemizde bruselloz tanısı alan olguların %50-60’ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar, hastaların %10-15’ini, 65 yaş üzeri olgular %10’unu oluşturmaktadır, cinsiyet dağılımı ise fark göstermemektedir (28-30).



Şekil 3. Türkiye’de bruselloz morbidite ve mortalite oranları, 1970-2005 (24)

2.5. Patogenez

Gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğerk mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra bakteri, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaparak hematojen yolla retikulo endotelial sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Yerleştiğı başlıca organlar; karaciğerk, dalak, kemik iliğı, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlerdir. İntrasellüler mekanizmalar ile öldürülemeyen bakteriler yerleştiğı RES organlarını büyütür. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Zaman zaman polimorfonükleer lökositler lizise uğrar ve LPS gibi bakteriyel ürünler dolaşıma karışır ve hastalığın tipik ateşine neden olur (6,13,20).

2.6. Bağışıklık

Brusella infekte ettiğı konakta hem hüresel hem de hümorale immun yanıt meydana getirir. Hümorale immünite reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hüresel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. Makrofajların etkinliğinde rol alan başlıca sitokinler TNF- α , TNF- γ , IL-1 ve IL-2'dir. Bakterinin ortadan kaldırılması tip IV hüresel immünitenin gelişmesi ile hastalığın 7-10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmasına bağlıdır. İntrasellüler mikroorganizma öldürme işleminin hızlanması ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir (31). Persistan enfeksiyon bakterinin bağışıklık sistemine rağmen makrofaj içerisinde yaşamasına bağlıdır (13,32).

Brusellozda şimdiye dek belirlenebildiğı kadarı ile hümorale immünite S-LPS' ne karşı gelişmektedir (33). Brusellozda hümorale cevap olarak IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar oluşur. Akut enfeksiyonda önce IgM sınıfı antikorlar meydana gelir. Bunlar ilk haftada saptanan antikorlardır. IgG sınıfından antikorlar hastalığın ikinci haftasından başlayarak artış gösterirler. Bu antikorların titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü akla getirmelidir (34). Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli cilt döküntülerinin immun

komplekslere bağlı olduğu düşünölmektedir. Bazı hastalarda ise anti-nökleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (35).

2.7. Klinik

Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta arasındadır. Alınan bakteri sayısı ve vücuda giriş yerine göre bu süre bir haftaya kadar indiği gibi bir aya kadar da uzayabilir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Bruselloz klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Klinik olarak subklinik, akut (<8 hafta), subakut (8-52hafta) ve kronik (>52 hafta) seyir gösterebilir. Diğer bulguların ağırlığından bağımsız olarak depresyon görölebilir. Birçok semptom görölebilmesine rağmen olgularda en sık rastlanan bulgular ateş, splenomegali, hepatomegali, lenfadenomegali ve artrittir (6,13,17,20). Lokalize bruselloz akut brusellozun bir komplikasyonu olabileceği gibi kronik brusellozun klinik tablosunu da oluşturabilir (17).

2.7.1. Subklinik Bruselloz

Subklinik brusellozda semptomlar olmadığı ya da klinik bulgular tam ortaya çıkmadığı halde serolojik bulgular pozitif bulunabilir. Bu seyir özellikle enfekte hayvanlarla yakın temasta olan mezbaha çalışanları, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlarda göröür. Tanı seroloji pozitifliği ile konulur (13).

2.7.2. Akut Bruselloz

Akut bruselloz, brusellozun tipik klinik formudur. şikayet süresi iki aydan kısa olan olgulardır. Akut bruselloz hafiften çok ağır seyirli toksik tabloya kadar değişik bir spektrum gösterebilir. Buna karşılık hafif ve orta seyirli hastalarda soğuk algınlığı benzeri özgül olmayan belirtiler vardır. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, miyalji ve artralji bulguları ile birlikte daha çok öğleden sonra yükselen intermittan veya remittan ateş olur. Hastalarda genellikle lökositöz görömez. Olguların yaklaşık üçte birinde lökopeni göröür. Bazı olgularda anemi, trombositopeni görölebilir (6,17,20).

2.7.3. Subakut Bruselloz

Akut brusellozlu olguların tedavi edilmeyen bir bölümü subakut döneme geçebilir. Şikayet süresi iki aydan bir yıla kadar uzayan olgulardır. Bu hastalarda ise en sık yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ile ateşin ondulan hal almasıdır. Ateş, üşüme-titreme ile 38-39 °C' a kadar çıkar, her gün yarım derecelik bir artışla 40-41 °C 'a yükselebilir. Ateş genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateşin tekrar yükseldiği görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, bruselloz için tipik ondulan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondulan ateşe sık rastlanmamaktadır (13,20,36).

2.7.4. Kronik Bruselloz

Enfeksiyona bağlı şikayetlerin bir yıldan daha fazla devam etmesi kronik bruselloz olarak adlandırılmıştır. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla değildir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz ekstremitte ağrıları ve baş ağrısı gibi depresyon belirtileri ön plandadır. Bu hastalar iki gruba ayrılabilir, birinci grupta spondilit gibi fokal hastalık varken ikinci grupta fokal hastalık olmaksızın halsizlik, kronik yorgunluk sendromu, kas-iskelet ağrıları, depresyon ve anksiyete gibi yakınmalar vardır (6,13,20,37).

2.7.5. Relaps

Tedaviden sonra 1 yıl içerisinde hastalığa ait belirti ve bulguların tekrarlaması, antikor seviyesinde yeniden artış olması, yeni patolojik radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği kültürü veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık %10' unda ve sıklıkla 3-6 ayda relaps gelişir. Predispozan faktörler; yetersiz tedavi, etkinliği az olan antibiyotiklerin tedavide kullanılması, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürünün bulunması, erkek cinsiyet ve trombositopeni olarak bildirilmiştir (13,38).

2.7.6. Komplikasyonlar

Brusella enfeksiyonları, akut sistemik belirtilerle ve / veya spesifik organ tutulumlarıyla ortaya çıkabilir. Bu durum lokalize bruselloz ya da komplikasyon olarak da adlandırılır. Lokalize hastalığın tanımı, enfeksiyon belirti ve bulgularının en az bir

anatomik bölgede yedi günden uzun süre devam etmesidir. % 27.7-42.3 oranla fokal komplikasyon gözlenir (20,39). Kemik eklem tutulumu (% 25.3-69), sinir sistemi tutulumu (%2-9.8), kardiyovasküler sistem tutulumu (< %2), solunum sistemi tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu, hematolojik komplikasyonlar, gastrointestinal sistem tutulumu, deri ve göz tutulumu gelişebilecek komplikasyonlardır (40-42).

2.7.7. Gebelik Kaybı ve Bruselloz:

Aktif bruselloz gebelik ilişkisi “Malta Ateşinin” ilk tanımlandığı yıllarda (1908) Eyre tarafından bildirilmiş, sıklıkla gebelik sırasında ortaya çıktığı fark edilmiştir (43). Aktif bruselloz ile abortus ilişkisi ise 1917’ de De Forest tarafından fark edilmiştir (44). Aktif bruselloz tanımlı gebelik kaybı yaşayan kadınların plasenta, fetus ve diğer abortus materyallerinin kültüründe *Brucella spp.* üremesi, insanda brusellozun abortus yapabildiğine dair kanıtlar olmuştur (45). Ancak brusellozun insanda daha az abortusa neden olması, insan plasentasında eritriol bulunmaması ve amnion sıvısındaki anti-Brucella aktivitesinin varlığı ile açıklanmıştır (46). Gebe kadınlarda bruselloz 1000 hasta kabulünde 0.3 olarak görülmüş. Gebelikte bruselloz insidansı ise endemik bölgelerde % 1.3-12.2 olarak bildirilmiş (11,16).

Diğer bakteriyel enfeksiyonlara göre brusellozun daha sık abortus, intrauterin fetal eksitus ve preterm eylem gibi komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir (46). Maternal bakteriyemi, akut febril reaksiyon, toksemi, dissemine intravasküler koagülasyon ve plasentit bu komplikasyonları açıklamak için öne sürülmüş mekanizmalardır (11,47).

Bazı çalışmalarda antimikrobiyal tedavinin abortusa karşı kuvvetli bir koruyucu etken olduğunu göstermiş ve bruselloz tanısı alan gebelerin erkenden tedavisine başlanması konusuna dikkat çekmiştir (48).

2.8. Tanı

2.8.1. Mikrobiyolojik Tanı

2.8.1.1. Direkt Tanı Testleri

Bruselloza neden olan suşun kültürden izolasyonu ya da antijenlerinin ve / veya nükleer materyallerinin moleküler tekniklerle gösterilmesi temeline dayanan testlerdir.

A. Kültür

Altın standart kabul edilen yöntem mikroorganizmanın izolasyonudur. Bruselloz açısından şüpheli hasta örnekleri 2 saat içinde ekilmeli, mümkün değilse 2-8 °C’de saklanmalıdır. Etken en sık olarak kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilir. Dalak, karaciğer biopsi materyalleri, abseler, eklem sıvısı, BOS gibi diğer vücut sıvılarından alınan örneklerden de etkeni izole etmek olasıdır. *Brucella spp.* kanlı agar, çikolata agar, triptik soy agar, Brain-Heart İnfüzyon (BHI) agarda ürer. Otomatik sistemlerin üreme uyarı sistemleri mevcuttur. BACTEC (Becton Dickinson), BACT/ALERT (Bio-Merieux) brusella türlerinin üretilmesi için yeterli özelliklere sahiptir (49-52).

1. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Brusella türlerine disk difüzyon testi uygulanmamalıdır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2007 yılında yayımladığı dökümanda sıvı dilüsyon yöntemini önermiş ve sadece dört antimikrobik ilaç için sınır değer belirlenmiştir.

“Tetrasiklin: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı), Doksisiklin: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı), Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX): $\leq 2/38 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı), Streptomisin: $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı)” olarak belirtilmiştir. Yine bu standartlarda duyarlılık testlerinin en az ‘Biyogüvenlik Seviye 2’ önlemleri altında yapılması önerilmektedir (53).

2. Epsilometer Test Yöntemi

Yayılmı temeline dayanan, plastik stripler üzerinde bulunan antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği bir duyarlılık yöntemidir. Stripin bir tarafında ilaç, belirli ve sürekli bir konsantrasyon değişimi olacak şekilde bulunur. Standart bakteri inokulumu, test için uygun katı besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra stripler yerleştirilir. İnkübasyon süresi sonunda elips şeklindeki inhibisyon alanının stripi kestiği konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenir.

B. Moleküler Testler

1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bruselloz tanısında PZR, kültür ve serolojik testlerden daha duyarlıdır. PZR’ ye dayalı yöntemlerde amaç patojen nükleik materyalinin çoğaltılarak enfeksiyonun etkeninin göstermektir. Tüm materyaller için uygun bir testtir ayrıca tanı amaçlı

kullanılabileceği gibi, tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilir (54). Sonuç olarak yöntem, hızlı olması erken aşama dahil hastalığın tüm dönem ve formlarında pozitifliğin gösterilebilmesi, tür ve biyovar düzeyinde bilgi vermesi sebepleriyle avantajlıdır.

2. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)

Türe özel RFLP, genusun üyelerini ayırmada kullanılabilecek moleküler testlerden biridir (55).

2.8.1.2. İndirekt tanı testleri (serolojik testler)

Bu yöntemler hastalığa neden olan mikroorganizma ya da bu mikroorganizmanın antijenlerine organizmanın verdiği bağışık yanıt sonucu oluşan antikorların serolojik olarak belirlenmesi; antijenlere karşı organizmada ortaya çıkan aşırı duyarlılığın (alerji) ‘deri testleri’ ile araştırılması ile yapılan tanı yöntemleridir.

A. Hızlı Aglütinasyon Testleri

Bu testlerde bakterinin konsantrasyonu belli değildir. Alınan pozitif sonuçların serum tüp aglütinasyon testi ile doğrulanması gerekir.

1. Rose Bengal Testi:

Rose Bengal boyası ile boyanmış *B. abortus*'un 99-S kökeninin asit tampondaki süspansiyonunun hasta serumu ile plak üzerinde karşılaştırılması sonucu aglütinasyon olup olmadığının gözlenmesine dayanan bir hızlı ve duyarlı tarama testidir. Endemik bölgelerde tüm ateşli hastalara uygulanmalıdır. Piyasada bulunan Rose Bengal testlerinin sensitivitesi % 96 ile % 100 arasında değişir (56).

2. Lam Aglütinasyon Testi:

Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon deneyi (SPOT testi), *B. abortus*'un S-99 kökeninden hazırlanan antijenler kullanılır. Özellikle kitle taramalarında bir ön deney olarak kullanılır.

3. Mikroaglütinasyon Testi:

Daha kısa inkübasyon zamanı ve daha az antijen gerektiren bir testtir.

B. Tüp Aglütinasyon Testleri

1. Serum Tüp Aglütinasyon Testi (Wright Testi):

Bruselloz tanısında kullanılan standart serolojik test, Serum Tüp Aglütinasyon (STA) testidir. *B. abortus* S99 veya *B. abortus* 1119 kökenlerinin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonundan elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılması esasına dayanır. Bruselloz tanısı için titrenin 1: 100 den fazla olması ve bir iki hafta sonra titrenin belirgin yükselmesi değer taşır.

Uygun antibiyotik tedavisine karşın olguların % 5-72'sinde anlamlı STA testi titrasyonları iki yıla kadar yüksek kalabilmektedir. STA testinin düşük spesifitesi diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır (56).

2. Diamino 6,9 Etoxy Acridin (Rivanol) ve 2-Mercapto Ethanol'ü Aglütinasyon Testi:

Klasik STA testinde saptanan immunglobulinlerin hangi sınıftan olduğu belirlenemez. Önemli olan hastalığın aktif olarak sürdüğünü belirleyen IgG antikorlarının varlığını saptamaktır. Yalnızca IgG antikorlarının titresini ortaya çıkarabilmek için, IgM'in 2-merkapto ethanol ve rivanole duyarlılığından faydalanılır (20).

3. Coombs Testi:

Klinik olarak bruselloz belirtileri olduğu halde yapılan aglütinasyon deneylerinin olumsuz olması, brusellozda sık rastlanan bir durumdur. Olay antikorların antijenlere bağlandıkları halde aglütinasyon reaksiyonu oluşturmasını engelleyen mekanizmanın bulunmasından doğmaktadır. Bloke edici ya da blokan antikorlar olarak tanımlanan bu tip immunglobulinlerin varlığında, antijen-antikor birleşmesi gerçekleşmekte, fakat aglütinasyon meydana gelmemektedir. Bu antikorlar Coombs serumu (anti-human globulin) kullanılmak suretiyle ortaya çıkarılır. Bu testin özellikle düşük titrede antikor içeren veya negatif sonuç alınan kronik olguların belirlenmesinde önemi vardır. Hastalığın erken ve geç dönemlerinde, yüksek antikor titreli serumlarda daha sık olmak üzere prezon olayı ve diğer bloke edici fenomenler nedeniyle yanlış negatif sonuçlar

elde edilebilir. Prezon olayı, blokan antikorlara bağlı gelişebileceği gibi, ortamda eşit miktarda antijen ve antikor bulunmamasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir (20).

C. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Akut ve kronik bruselloz tanısında immünglobulin sınıflarının profilini veren hızlı, yüksek duyarlılıklı, özgül ve güvenilir bir yöntemdir (92). Nörobruselloz vakalarında, BOS'da antikor aramak için ELISA testi uygun bir yöntemdir (93). Son zamanlarda geliştirilen 'Competitive Enzyme Immunoassay (CELISA)' testinin özgülüğü % 96.5-100; duyarlılığı ise %94.8-100 arasında bulunmuştur. İnsan brusellozunun tanısında uygun bir test olduğu ve bir doğrulama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (58).

D. Immunocapture (Brucellacapt®)

Son zamanlarda geliştirilen bu test yöntemi, immunocapture aglütinasyon tekniği temeline dayanmaktadır. Kuyucuklarda gerçekleşen bir Coombs'lu brusella aglütinasyon testidir (20).

2.8.2. Radyolojik Tetkikler

İskelet sistemi tutulumu olan olgularda direkt filimler yararlıdır. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma % 90 vakada saptanabilir. Vertebral osteomyelit, sakroileit veya artritlen şüphelenilen olgularda ilgili bölge bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) ile görüntülenmelidir. Organ ve eklem tutulumlarının belirlenmesinde radyoizotop maddeler ile yapılan sintigrafik tetkikler tanı koydurucudur. Tc 99m MDP (metilen difosfonat) kemik sintigrafisi bruselloza bağlı osteoartiküler komplikasyonların teşhisinde oldukça kullanışlıdır (59,60).

2.9. Tedavi

Brusellozda antimikrobia tedavisi semptomları ortadan kaldırır, hastalık süresini kısaltır, hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişmesini ve nüksleri önler. Brusella türlerinin intrasellnüler yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide problemler yaratmaktadır. Bu bakterilerin makrofaj ve retiküloendotelial

sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle in vivo tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır. Bu nedenle verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar içine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmaması ve tercihen bakterisid etkili olması gerekir. Tedavide başarı, ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya ve tedavi süresini uzun tutmaya bağlıdır.

Tedavi rejiminin seçimi ve antimikrobiyal tedavinin süresi fokal hastalığın varlığına ve hastanın yaş, gebelik, alerji gibi şartlarına bağlı olarak seçilmelidir. Brusella bakterilerine invitro etkili antibiyotikler; tetrasiklinler, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin ve florokinolonlardır (61). İn vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler in vivo tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır (6,62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve örneklerin toplanması

Temmuz 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine yatırılan 18-40 yaş arası bilinen bir sebebe bağlı olmayan spontan abortus, missed abortus ve intrauterin eksitus olgusu incelendi. Aynı dönemde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine rutin kontrol amacıyla başvuran sağlıklı gebelerden yaş ve gestasyon yaşları benzer olacak şekilde kontrol grubu oluşturuldu. Takipleri sırasında obstetrik problemleri ve/veya fetal problemi gelişen hastalar kontrol grubundan çıkarıldı. Tüm olguların yaşları, memleketleri, kırsal alan ziyareti, çiğ süt ve süt ürünleri (özellikle çiğ süttten yapılmış peynir) tüketimi, hayvanlarla uğraş, şikayet süreleri, başvuru yakınmaları, yüksek ateş varlığı, muayene ve laboratuvar bulguları, bilinen diğer hastalıkları tanı ve tedavileri yönünden değerlendirildi ve kaydedildi.

Olguların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra tanı için tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri [ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin, INR (international normalized ratio)], AKŞ (açlık kan şekeri), total kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, ESH, CRP, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti Toxo IgM/IgG, CMV IgM/IgG, Human Herpes Virus tip 1 IgM/IgG, Human Herpes Virus Tip2 IgM/IgG, Rubella IgM/IgG, Brusella STA ve Brusella blokan antikorlu aglütinasyon testi (Brucellacapt®) çalışıldı. Hastalardan Brucellacapt > 1/320 ve/veya STA > 1/160 saptanan hastalar pozitif olarak kabul edildi. Her iki testte de herhangi bir aglütinasyon varlığı olan hastalar brusella serolojisi pozitif olarak kabul edildi ve bu hastalarda kan kültürü çalışıldı.

Hastalar sistem tutulumları açısından değerlendirildi. Hematolojik tutulum değerlendirmesinde laboratuvarında kullanılan referans değerleri dikkate alındı:

Anemi; hemoglobin değerinin ≤ 12 g/dl,

Trombositopeni; trombosit sayısının $\leq 150.000/\mu\text{l}$,

Lökopeni; lökosit sayısının $\leq 4000/\mu\text{l}$,

Lökositoz; lökosit sayısının $>10.000/\mu\text{l}$ olması olarak tanımlandı.

ESH'nin saatte 20 mm'nin üstünde olması yüksek sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) serum düzeyinin 5 mg/l'nin üstünde olması CRP yükselmesi olarak değerlendirildi.

Gebelik kaybı bilinen herhangi bir sebebe bağlı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Brusella dışında çalışılan diğer serolojik tetkiklerinde pozitiflik saptanan (akut ya da kronik hastalığı düşündürecek) hastalar çalışmaya alınmadı. Polikliniğe başvuran gebelerden altta yatan hastalığı olanlar, taramalar sırasında gebelik kaybına neden olabilecek durum saptananlar (trizomi, idrar yolu enfeksiyonu, EBV IgM, CMV IgM, rubella IgM, HSV IgM ve viral hepatit markırları pozitif hastalar) kontrol grubuna alınmadı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Standart Tüp Aglütinasyon Testi

Standart brusella tüp aglütinasyon antijeni: *B. abortus* S99 suşu ile hazırlanmış; standart brusella antiserumu ile standardize edilmiş; *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis* teşhisinde kullanılan antijenler (Metserslab Biyolojik Ürünler Şirketi /İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

Ön Hazırlık:

1. Standart brusella antijeni kullanılmaya başlamadan 15 dakika önce oda ısısına getirildi ve iyice çalkalandı.
2. Serum sulandırılması amacıyla 1 adet temiz tüp (140X100mm) hazırlandı.
3. Her bir test, mikroplak üzerinde 6 kuyucukta çalışılacak şekilde hazırlandı.
4. Fizyolojik tuzlu su (% 0.9).

Test Aşaması:

1. Cam tüpe 0.1 ml hasta serumu 0.9 ml SF konularak 1/10 dilusyonda hasta serumu hazırlandı.

2. Mikroplaktaki ilk kuyucuk boş bırakılacak şekilde diğer kuyucuklara 100 µl SF konuldu.
3. Birinci ve ikinci kuyucuğa 100 µl cam tüpteki 1/10' luk hasta serumundan konuldu ve karıştırıldı.
4. İkinci ve kuyucuktan 100 µl alıp üçüncü kuyucuktan itibaren sıra ile dilüsyon yaparak en son 100 µl dışarı atıldı.
5. Kuyucuklarda serum dilüsyonları 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320 oldu.
6. Her kuyucuğa 100 µl standart brusella tüp aglütinasyon antijeni eklendi ve karıştırıldı. Böylece son titrasyonlar 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640 oldu.
7. Mikroplak 37°C' de 24 saat inkübe edildi.
8. İnkübasyonu takiben kuyucuklardaki sıvının berraklaşması, aglütinasyonun kuyucuğun dibinde yaygın bir şekilde görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirildi.
9. En son aglütinasyon görülen kuyucuğun titresini pozitif değer olarak kabul edildi. Pozitif olan en son kuyucuk ise üst dilüsyon çalışıldı.
10. 1/160 ve üzeri titrasyonda aglütinasyon gelişen hastalar pozitif olarak kabul edildi.

3.2.2. Brucellacapt testi

Kit; Vircell Microbiologists (Granada, İspanya) tarafından hazırlanmış ve yerli aracı firmalar tarafından temin edilmiştir.

Ön Hazırlık:

1. Bütün reaktifler (standart aglütinasyon + coombs) oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi.
2. Mikroplakta 8 kuyucuk kullanılarak yapıldı.

Test Aşaması:

1. İlk kuyucuğa 95 µl, diğer kuyucuklara 50 µl serum dilüenti konuldu.
2. İlk kuyucuğa 5 µl hasta serumu pipetleyip karıştırıldı. Bu kuyucuktan 50 µl alıp sıra ile dilüsyon yaparak en son 50 µl dışarı atıldı.
3. Bütün kuyucuklara 50 µl brusella antijeni ilave edildi.
4. Üzerini kutuda bulunan koruyucu bant ile kapatıp kuyucuklarda bulunan sıvının kurumaması ve gerekli reaksiyonun gerçekleşmesi için plak nemli ortamda 18-24 saat 37°C' de inkübe edildi.

5. Sonuçlar ilk kuyucuk 1/40 titrasyon olmak üzere 1/5120 titrasyona kadar dilüsyon yapıldı ve kuyucuklar gözle değerlendirildi.
6. İncelenen serumda brusella antikorları yoksa antijenler duvara bağlanmadan dibe çöktüğünden mavi nokta şeklinde görüldü. Mavi nokta şekli negatif, kuyucuğun, iç yüzeyine yapışık homojen mavi görüntü pozitif olarak değerlendirildi.
7. En son aglütinasyon görülen tüpün titresi pozitif değer olarak kabul edildi.
8. 1/160 ve üzeri titrasyonda aglütinasyon gelişen hastalar pozitif olarak kabul edildi.

3.2.3. Kan Kültürü

Alınan kan kültürleri BacT/Alert 3D (bioMerieux, Fransa) otomatize kültür cihazında inkübe edildi. Şişeler 7 gün inkübe edildi.

3.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 for Windows programı kullanıldı. Bağımsız grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler için normal dağılım koşulu sağlandığı durumlarda T-Test, normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik kurul onayı

“İnsanda Brusellozun Gebelik Kaybı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu’nda 04.09.2012 tarih ve /04.09.2012/325 karar numarası ile onay alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya intrauterin gebelik kaybı yaşayan 71 olgu hasta grubu olarak ve gebeliğini sağlıklı tamamlayan 109 olgu ise kontrol grubu olarak alındı. İki grubun yaş (P = 0,844) ve gestasyon yaşları (P = 0,079) birbirleri ile benzer olacak şekilde oluşturuldu. İki grup arasında gravide sayılarının benzer, parite sayılarının sağlıklı gebelerde daha fazla, abortus sayılarının ise hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü. Çalışmaya alınan gönüllülerin gravide, parite, abortus sayılarının ve laboratuvar değerlerinin ortalaması Tablo 3' te görülmektedir. ESH değerleri birbirine bezer bulunmuşken CRP değerleri ise hasta grubunda daha yüksek bulundu (P < 0,001).

STA için cut-off 1/160 ve/veya immunocapture için cut-off değeri 1/320 olarak alındığında seropozitiflik oranları hasta grubunda % 5,6 ve kontrol grubunda ise % 0,9 olarak bulundu, aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı. Herhangi bir aglütinasyon pozitifliğini değerlendirmeye alacak olursak, çalışma grubunda % 14.1 ve kontrol grubunda ise brusella seroloji pozitifliği % 4.6 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P = 0,028). Tablo 4'te herhangi bir titrasyondaki aglütinasyon pozitifliği değerlendirmeye alındı.

Tablo 3. Hasta özellikleri ve laboratuvar sonuçları

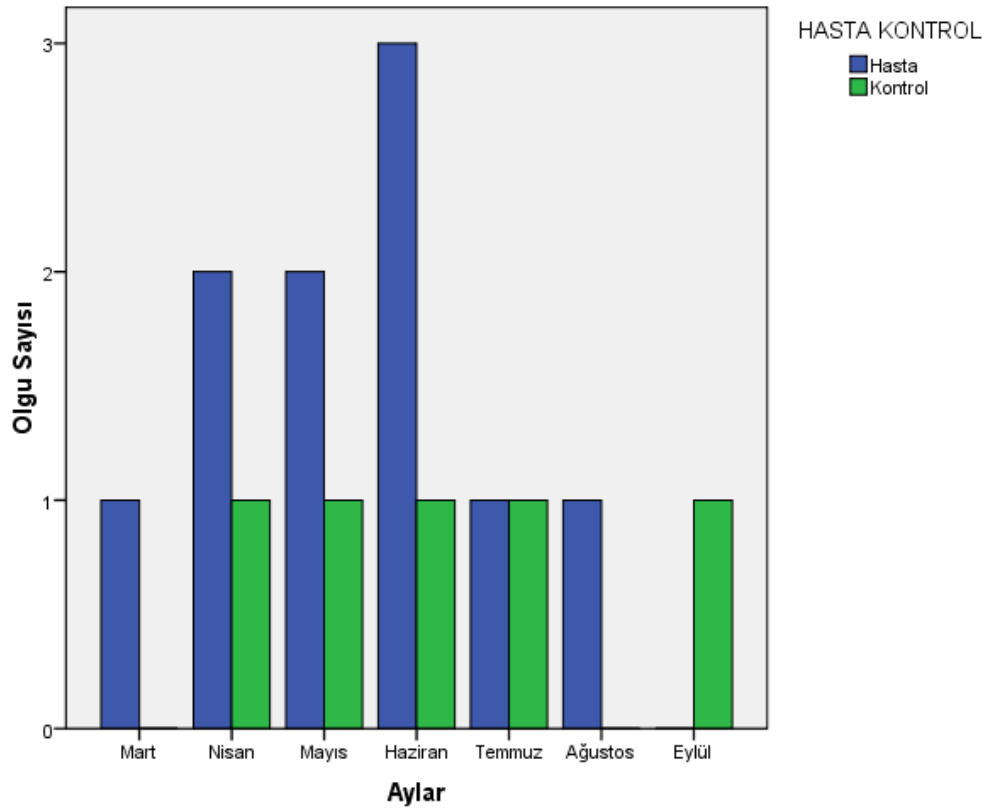
Hasta Özellikleri	Gebelik kaybı yaşayan hasta (n=71)	Sağlıklı gebe (n=109)	P Değeri
Yaş	28,37 (±6,64)	28,55 (±5,77)	0,844
Gestasyon Yaşı	18,51 (±8,78)	20,93 (±9,11)	0,079
Gravide Sayısı	3,25 (±1,57)	3,22 (±1,89)	0,982
Parite Sayısı	1,21 (±1,12)	1,70 (±1,59)	0,026
Abortus Sayısı	1,14 (±1,41)	0,53 (±0,91)	0,001
Beyaz küre, ×10 ³ /μL	9.787 (±3207)	11.996 (±12.784)	0,156
Hemoglobin, g/dl	12,57 (±2,12)	12,07(±0,95)	0,033
Hematokrit, (%)	36,59 (±7,07)	36,40 (±5,83)	0,849
Trombosit, ×10 ³ /μL	225.391 (±79039)	225.899 (±50.205)	0,958
AKŞ, mg/dl	101,15 (±30,42)	87,66 (±19,97)	<0,001
Kreatinin, mg/dl	1,23 (±5,51)	0,51 (±0,12)	0,173
ALT, U/L	19,43 (±13,23)	19,39 (±8,17)	0,981
AST, U/L	25,58(±14,98)	20,42 (±7,61)	0,003
Total bilirubin, mg/dl	0,35 (±0,20)	0,31 (±0,27)	0,294
Albumin, g/dl	3,86 (±0,51)	3,87 (±0,48)	0,801
ESH, mm/h	23,46 (±12,72)	20,22 (±7,83)	0,036
CRP, mg/L	16,70 (±27,81)	7,04 (±4,42)	<0,001

Hasta grubu ve kontrol grubunun brusella seroloji pozitifliği oranları, demografik özellikleri ve yakınmaları Tablo 4’ de görülmektedir. İki grup arasında demografik özellikler arasında belirgin farklılık yok iken şikayetler (ateş, üşüme-titreme, bel ağrısı) hasta grubunda belirgin şekilde yüksekti. Hasta grubunda brusella serolojisi pozitif olan kişi sayısı 10 (% 14,1), kontrol grubunda ise bu sayı 5 (%4,5)’ ti (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubu ve kontrol grubunun brusella seroloji pozitifliği oranları, demografik özellikleri ve yakınmaları

Hasta Özellikleri	Gebelik kaybı yaşayan hasta (n=71)	Sağlıklı gebeler (n=109)	P Değeri
Yaşadığı yer			
-Kırsal alan	29 (%40,8)	19 (%17,4)	0,01
-Şehir merkezi	42 (%59,2)	90 (%82,6)	
Meslek			
-Çalışmıyor	64 (%90,1)	86 (%78,9)	0,065
Öykü			
-Taze peynir yeme	44 (%62)	61 (%55)	0,440
-Hayvancılıkla uğraşma	13 (%18,3)	14(12,8)	0,394
Şikayetler			
-Ateş	19 (%26,8)	9 (%8,3)	0,01
-Üşüme-titreme	23 (%46,5)	27 (%24,8)	0,03
-Bel ağrısı	45 (%63,4)	22 (%20,8)	<0,001
-Eklem ağrısı	22 (%31)	32 (%29,4)	0,870
Brusella serolojisi	10 (%14,1)	5 (%4,6)	0,028

Serolojinin pozitif saptandığı toplam 15 hastanın tanı aldıkları aylara göre dağılımları Şekil 4' gösterilmiştir. Bu hastaların özellikleri Tablo 5' te ve farklı titrasyonlardaki pozitiflik oranları ise Tablo 6' te karşılaştırılmıştır.



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda brusella serolojisi pozitif saptanan kişilerin aylara göre dağılımı

Hasta grubundaki kadınlar brusella serolojisi pozitif olanlar ve negatif olanlar olmak üzere iki gruba ayrılıp laboratuvar bulgular, hasta özellikleri, semptom ve şikayetler açısından tekrar karşılaştırıldı (Tablo 7). Üşüme – titreme, taze peynir yeme öyküsü tüm gebelik kaybı yaşayan kadınlarda bel ağrısı, eklem ağrısı şikayetleri ve hayvancılıkla uğraş / hayvan teması öyküsü serolojik pozitifliği olan hastalarda belirgin şekilde daha yüksek sıklıkta tespit edildi. Tablo 3’ te anlamlı olarak farklı bulunan birçok parametre ise Tablo 7’ de anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 5. Brusella pozitif hastaların özellikleri

Hasta numarası	Yaş	Daha önceki gebelik kayıpları	STA	Brusella Blokan antikor
Hasta				
1	20	3	1/160	1/640
2	39	2	1/40	1/80
3	28	0	1/40	1/80
4	31	0	1/40	1/80
5	40	0	1/40	1/80
6	21	1	1/20	1/80
7	38	3	1/80	1/320
8	39	3	1/40	1/80
9	25	0	1/40	1/640
10	22	3	1/160	1/320
Kontrol				
1	39	0	1/40	1/80
2	29	0	1/80	1/80
3	34	0	1/160	1/320
4	30	1	1/40	1/80
5	24	1	1/40	1/80

Tablo 6. Farklı titrasyonlardaki pozitif hasta sayıları

	Negatif	1/80	1/160	1/320	1/640
Hasta grubu (n=71)	61	6	0	2	2
Sağlıklı gebeler (n=109)	104	3	1	1	0

Tablo 7. Hasta grubundaki olguların brusella serolojisine göre karşılaştırılması

	Brusella Pozitif (n=10)	Brusella Negatif (n=61)	P
Üşüme-titreme	7 (%70)	26 (%42,6)	0,171
Ateş	8 (%80)	11 (%18)	0,001
Bel ağrısı	10 (%100)	35 (%57,4)	0,011
Eklem ağrısı	8 (%80)	14 (%23)	0,001
Taze peynir	6 (%60)	38 (%62,3)	1,00
Hayvancılık	6 (%60)	7 (%11)	0,02
Yaş	30,30 (±8,16)	28,05 (±6,38)	0,324
Gestasyon Yaşı (hafta)	13,80 (±3,64)	19,28 (±9,15)	0,067
Gravide Sayısı	3,40 (±1,26)	3,23 (±1,62)	0,753
Parite Sayısı	1,00 (±1,05)	1,25 (±1,13)	0,524
Abortus Sayısı	1,50 (±1,43)	1,08 (±1,41)	0,391
Beyaz küre,×10³/µL	10.470 (±2878)	9675 (±3266)	0,472
Hemoglobin, g/dl	13,65 (±1,85)	12,40 (±2,12)	0,084
Hematokrit, (%)	39,92 (±2,92)	36,04 (±7,40)	0,109
Trombosit, ×10³/µL	250.700 (±40.170)	221.242 (±83239)	0,278
AKŞ, mg/dl	117,70 (±49,02)	94,44 (±25,81)	0,063
Kreatinin, mg/dl	0,86 (±1,15)	0,60 (±0,28)	0,118
ALT, U/L	19,10 (±12,10)	19,49 (±13,49)	0,932
AST, U/L	21,70 (±7,30)	26,21 (±15,84)	0,381
Total bilirubin, mg/dl	0,25 (±0,12)	0,38 (±0,20)	0,73
Albumin, g/dl	4,08 (± 0,46)	3,82 (±0,51)	0,137
ESH, mm/h	16,40 (±6,02)	24,62 (±13,18)	0,058
CRP, mg/L	12,63 (±13,99)	17,37 (±29,49)	0,621

5. TARTIŞMA

Bruselloz, brusella cinsi bakterilerin neden olduğu en sık görülen beş zoonotik enfeksiyonlardan biridir (23). Global dağılım göstermekle birlikte Akdeniz Ülkeleri, Orta Doğu, Hindistan ve Güney Amerika' da endemik olarak görülmektedir (63). Bunun sebebi bu bölgedeki evcil hayvanlardaki brusella rezervuarının devam etmesi ve insanların geleneksel alışkanlıklarını, taze süt ve süt ürünlerini tüketmeyi sürdürmesidir (64).

Brusellozun inkübasyon süresi 2-3 haftadan 6 aya kadar uzayabilir (65,66). Uzun ve değişken inkübasyon süresi, geniş klinik spektrumu ve kültürde düşük üreme oranları nedeniyle yaklaşık olarak vakaların ancak % 10 – 15' i tanı alabilmektedir. Hatta endemik bölgeler de dahil olmak üzere enfeksiyonun bildirildiğinden çok daha yüksek oranlarda olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (3,17). Bruselloz ile ilişkili olarak 70.009 gönüllünün katılımı ile yapılan Türkiye' nin ilk sistematik epidemiyolojik çalışmasında Çetin ve ark. (67) yüksek riskli popülasyonda brusella seropozitifliğini % 6 olarak bildirilirken tüm çalışma grubu için bu oran % 1.8 olarak bildirilmiştir. Doğu ve güneydoğu illeri için ise bu oran % 27.2 kadar yüksek saptanmıştır (68). Gebelerde bruselloz insidansı ise farklı çalışmalarda % 1.3 – 12.2 arasında bildirilmiştir (11,16).

Birçok brusella türünün, çiftlik hayvanlarında gebelik kaybı yaptığı çok iyi bilinmekte ayrıca insanlarda da gebelik kaybı yaptığına dair kanıtlar mevcuttur (44,69). İnsanlarda hayvanlara oranla daha az gebelik kaybına neden olduğu ve bunun sebebinin ise insan plasentasında eritriol bulunmamasına ve insan amnion sıvısındaki anti-brusella aktivitesinin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (70,71). Klamidyalar, *Coxiella burnetti*, *Listeria monocytogenes*, *Waddlia chondrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp* de dahil olmak üzere birçok mikroorganizmanın gebelik üzerine olan olumsuz etkileri (gebelik kaybı, preterm doğum, konjenital enfeksiyon) ile ilgili literatürde birçok yayın mevcuttur (72-75). Ancak diğer bakterilerin gebelik kaybı ile ilişkisinin belirlenmesindeki ve insidansının hesaplanmasındaki zorluk nedeniyle tek tek bu enfeksiyonları karşılaştırmak mümkün değildir. Biz çalışmamızda rubella, CMV,

EBV, toksoplazma enfeksiyonlarını ELİSA yöntemi ile dışladığımız hastaları çalışmaya dahil ettik. Tüm bakteriyel enfeksiyonlarda bakteriyemi, akut febril reaksiyon, toksemi ve/veya DIC, gebelik kaybına neden olan mekanizmalardır (11,76). Endotoxinlerin uterin düz kas üzerine olan kontraktıl etkisi, brusellozun gebelikle ilişkili komplikasyonlarından esas olarak sorumlu tutulmaktadır (77). İnsanlarda bruselloz gebelik kaybı dışında preterm doğum eylemi ve konjenital enfeksiyona da neden olabilmektedir (10,78). Konjenital enfeksiyonla ilgili birçok vaka bildirilmiş (78-82), bu vakaların gebelik sırasında transplasental geçişe ya da doğum sırasında amnion sıvı kontaminasyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür (83-85). Brusellozun fetal anomaliyle ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (69). Literatürün aksine Buzğan ve ark.’nın (39) Van’da yapmış olduğu bir çalışmada bruselloz tanısı alan 1028 hasta çalışmaya alınmış ve gebe hastaların (%1,7) tamamı gebelik sürecini sağlıklı tamamlamıştır.

Khan ve ark.’nın (16) çalışmasında ise 1983– 1995 yılları arasında 545 bruselloz vakası incelenmiş, gebe olan hastaların oranı % 17 (92/545) bu gebe hastaların ise % 43’ünde gebelik kaybı bildirilmiştir. Yine başka bir çalışmada bruselloz tanısı alan hastalar içinde gebe olanların oranı % 6.14 saptanmıştır (10). Bruselloz tanısı konulmuş gebe kadınlarda gebelik kaybı %10-44 arasında bildirilmektedir (10,11,16,21,86,87). Makhseed ve ark. (14) spontan abortus yaşayan 29 hastadan % 7 sinde ve intrauterin fetal eksitus gelişen 51 hastanın ise % 10’unda akut veya kronik brusella enfeksiyonu saptanmıştır. Ürdün’den yayınlanan 445 gebelik kaybı yaşayan ve 445 kontrol grubu olmak üzere 890 gönüllü ile yapılan bir seroprevalans çalışmasında da brusella seropozitiflik oranı çalışma grubunda % 1,8 kontrol grubunda ise % 1,0 olarak saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (89). Bu çalışmada Abo-Shehada ve arkadaşları Rose Bengal ve/veya brusella tüp aglütinasyonu için herhangi bir titrasyondaki aglütinasyon varlığını “Pozitif” olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda ise benzer şekilde çalışma grubunda % 14.1 ve kontrol grubunda ise % 4.6 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P = 0,028). Ancak immunocapture için cut-off değeri 1/320 olarak alındığında ise bu oranlar % 5,6 ve % 0,9 olarak bulundu, aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdı. Khan ve ark. (16) yaptıkları çalışmada bruselloz tanısı konulan gebe hastaları 1/2560 titrasyonun üstünde ve altında olanlar olarak ikiye ayırmışlar ancak gebelik kayıpları ve erken doğum ile ilişkisi bulunamamıştır. Yapılan

birçok çalışmada gebelik kaybı ile titrasyon düzeyleri arasında ilişki izlenmemiştir (10,16,76). Ancak bu çalışmaların birbiri ile karşılaştırılması kullanılan yöntemler arasındaki farklılıklar nedeniyle uygun değildir.

Endemik bölgelerde özellikle 15-35 yaş arasında bruselloz prevalansının daha yüksek olduğu , 18 - 40 yaş aralığı dışındaki kadınlarda gebelik komplikasyonları başka nedenlerle daha sık olduğu göz önünde bulundurularak hasta grubu 18- 40 yaş arası gebelik kaybı yaşayan hastalar olarak belirlendi (6,13). Fakat Abo – Shehada ve ark.’nın (89) yaptığı çalışmada ve diğer birçok çalışmada yaş sınırlaması getirilmeden oluşturulan hasta gruplarında abortus ve diğer gebelik ilişkili komplikasyonlar hesaplanmıştır.

Bruselloz ile ilişkili gebelik komplikasyonlarının özellikle ilk 2 trimesterde olduğu literatürde gösterilmiş. Khan ve ark.’nın (16) çalışmasında ilk iki trimester kayıpları % 43 olarak bildirilirken üçüncü trimesterde ise bu oran % 2’ dir. Bu ve benzeri çalışmaların çoğunda hastalara tanı sadece serolojik olarak konulmuş olup akut – kronik ayrımı yapılmamıştır. Üçüncü trimesterde tanı alan bir hasta genellikle kronik brusellozdur. Sonuç olarak brusellozun ilk iki trimesterde üçüncü trimestere oranla daha sık gebelik kaybı yaptığını söylemekten daha doğru olanı brusellozun gebelik kaybı riskinin ilerleyen gestasyon haftalarında giderek azaldığıdır. 3. trimesterde yeni enfekte olan bir hasta ile ilk trimesterde enfekte olan hastanın riski benzer olabilir. Bu konuda daha detaylı anamnez ve laboratuvar incelemelerinin yapıldığı ve değerlendirildiği, geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda literatürü destekleyecek şekilde gebelik kaybı yaşayan brusella pozitif hastalarımızın gestasyon haftası 13,80 (\pm 3,64) olarak bulunmuştur. Gebelik kaybı yaşayan brusella negatif hastalara oranla ise daha erken dönemde kayıp yaptığı saptanmış olup bu bize brusellozun erken dönem gebelik kayıplarına neden olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 3’ te görüldüğü gibi hastaların daha önce yaşadığı abortus sayıları hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($P = 0,001$). Bunun ise iki sebebi olabilir. Bunlardan biri hastalar romatolojik ve / veya immünolojik başka sebeplere bağlı olarak gebelik kaybı yaşamış olabilirler. Anamnezde böyle bir durumu açıklayacak bilgi bulunmama ile birlikte laboratuvar da bilinen gebelik kaybı sebeplerinin ekartasyonu yapılmamıştır. İkinci mekanizma ise bu hastalar eğer kronik bruselloz ise başka çalışmalarda da belirtildiği gibi mükerrer abortus sebebi bu olabilir (79). Hasta grubunu

brusella serolojisi pozitif ve negatif olanlar olarak ikiye ayırarak yaptığımız incelemede ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmaması brusellozdan ziyade diğer mekanizmaların etkin olma ihtimalini yükseltmiştir.

Anlamlı fark bulunan sonuçlardan biri de AKŞ düzeyleridir. Hasta grubunda yüksek olarak tespit edilmiş olup beklenen bir sonuç değildir. Hastaların ve kontrol grubunun AKŞ değerlerine tek tek bakıldığında daha öncesinde DM tanısı olmayan iki hastanın değerinin > 240 mg/dl olduğu görüldü. Gruplar arasındaki farkın saptanan bu uç değerlere bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hasta grubunda inflamatuvar markırların ve heboglobin düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Buzğan ve ark.'nın (39) 1028 bruselloz vakasının incelendiği çalışmasında laboratuvar bulguları incelendiğinde çalışmamızdakine benzer şekilde ESH (% 51,3) ve CRP (% 58,4) ve hemoglobin (% 40,3) düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Literatürde başka çalışmalarda da bruselloz hastalarında inflamatuvar markırlar anlamlı olarak yüksek, hemoglobin ise düşük olarak bulunmuştur (8,89). Bu çalışmalar ve vakalar bize inflamatuvar markırların hastalığın aktivitesini yansıttığını düşündürmektedir. Fakat Türkiye' den bildirilen bruselloz tanısı alan iki gebe hastanın bildirildiği makalede vakalardan birinin CRP düzeyi normal olarak bulunmuş ve gebeliğini sağlıklı şekilde tamamlamıştır. Diğer vakada ise CRP düzeyi 27 mg/L olarak bulunmuş (referans aralığı $< 0,05$ mg/L) ve spontan abortus ile sonuçlanmıştır (90). Çalışmamızda ise hasta grubunu bruselloz varlığına göre ikiye ayırarak yaptığımız incelemede bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubunda belirgin yüksek olmasına rağmen Brusella pozitif hastalarda diğer gebelik kaybı yaşayan hastalardan farklı bulunmamış olması göstermiştir ki aslında gebelik kaybı sırasında yaşanan fizyopatolojik değişikliklerin ve inflamasyon sürecinin sonucu olarak bu parametreler etkilenmiş olabilir. Bazı çalışmalarda ise anemi ve artmış CRP düzeyinin brusellozun akut ve subakut formlarında, artmış ESH ve lenfomonositozun tüm formlarında, romatoid faktör pozitifliğinin ise kronik ve relaps hastalarda geliştiği bildirilmiştir (6,13,91).

Hasta özellikleri incelendiğinde ise gebelik kaybı yaşayan hastaların kırsal alanda yaşama oranları anlamlı olarak yüksek bulunurken taze peynir yeme oranları ve hayvancılık / hayvan teması öyküsü açısından fark bulunamamıştır. Hasta grubunu brusella serolojisine göre ayırdığımızda benzer şekilde brusella pozitif olanların taze

peynir yeme oranları anlamlı bulunmazken, hayvan teması öyküsü anlamlı olarak yüksek bulundu ($P = 1,00$ ve $P = 0,02$). Literatür genelinde ise Türkiye’ den bildirilen bir çalışmada olduğu gibi bruselloz tanıli gebe hastalarda pastörize edilmemiş süt ürünü tüketiminin, hayvan temasının yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (10).

Şikayetler incelendiğinde ise; bel ağrısı ve eklem ağrısı anlamlı olarak farklı saptandı ancak önemli bir nokta da bu semptomların oranının kontrol grubunda yüksek olduğudur. Bunun muhtemel sebebi gebeliğin oluşturduğu mekanik etkidir. Ateş ve üşüme titreme de anlamlı yüksek bulunmuş olup bazı yayınlarda aslında semptomların daha çok hastalığın evresi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bir çalışmada ateş, eklem ağrısı ve bel ağrısı özellikle akut hastalık ile; depresif bulgular ise daha çok kronik hastalık ile ilişkilili olarak bulunmuştur (13,91).

Bu çalışmadan elde edilen başka bir önemli sonuç ise Brusella pozitif saptanan vakaların (hem hasta hem de kontrol grubunda) özellikle ilkbahar ve yaz aylarında saptanmasıdır. Gür ve ark.’nın (28) yaptığı çalışmada vakalar % 68 yaz – ilkbahar döneminde saptanırken, Lulu ve ark. (92) % 78 mart – temmuz ayları arasında, Buzğan ve ark.’nın (39) çalışmasında ise % 30,6 ilkbahar - % 33,8 yaz aylarında vakalar tespit edilmiş.

Çalışmamız hastaların tanı aldıktan sonraki tedavi ve takip verilerini içermemektedir. 10 yıl süreyle 1245 hastanın izlendiği 19 gebe hastanın yer aldığı çalışmada diğer birçok yayında belirtildiği gibi, hastalara trimetoprim / sülfametoksazol tedavisi verilmiş. Khan ve ark.’nın (16) çalışmasında antibiyoterapinin gebelik kayıplarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada düşük eğitim düzeyi ve yetersiz süre ve spektrumda verilmiş olan antibiyoterapinin gebelik kaybı ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiş. Roushan ve ark.’nın (76) yaptığı çalışmada bruselloz tanısı alan 19 gebe hasta incelenmiş, hastalardan 10’ unda (% 53) abortus gelişmiş ve bunlardan ikisinin tekrarlayan abortus yaşadığı bildirilmiştir. İkisi tekrarlayan abortus yaşayan hastalar olmak üzere 13 kadının tedavi sonrasındaki gebeliklerini sorunsuz olarak tamamlamışlar. Yine bu çalışma sırasında yapılan bir gözlem ise eğer hastalar vajinal kanama gelişmeden önce tedavi edilirlse gebeliklerini tamamlayabilmişler. Ayrıca birçok çalışmada tedaviye erken başlanmasının anne ve bebeği koruduğu gösterilmiştir (10). Fakat vaginal kanama başladıktan sonra hastaneye başvuran hastalarda tedavinin gebelik kaybını önleyemediği gösterilmiştir (16). Aslında

bu bulgu da göstermiştir ki gebelik ve brusellozla ilişkili olarak esas önemli nokta hastaların erken tanı alarak hızlı erken tedavi edilmesidir. Aksi takdirde ise başlanan tedavi gebeliğin devamlılığını sağlayamamaktadır.

Bu konuda ise yapılması gereken şey özellikle brusellozun endemik olduğu bölgelerde gebelik takipleri sırasında semptomatik olmasalar dahi hastalar bruselloz serolojisi açısından değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 71 hasta ve 109 kontrol olmak üzere 180 gönüllü alınmış olup hasta grubunda 10 (% 14,1) hastada, kontrol grubunda ise 5 (% 4,6) kişide brusella serolojisi pozitif. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma, literatürdeki birçok çalışmada belirtildiği gibi gebelik ile ilişkili komplikasyonlar ve bruselloz ilişkisini ortaya koymaktadır. Belki de insanda brusellozun gebelik kaybı yapmadığına dair eski kaynak bilgileri yeniden değerlendirilebilir.

Hastaların brusella aglütinasyon titrasyonları ile gebelik kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte özellikle gebelik kaybı yaşayan gruptaki hastaların aglütinasyon titrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

CRP ve ESH yüksekliği gebelik kaybı yaşayan grupta yüksek olarak bulunurken brusella seropozitifliği saptanan hastalarda ise brusella negatif olanlara göre fark saptanmamıştır.

Hayvan teması ve kırsal alan ziyareti anlamlı saptanırken literatürden farklı olarak çalışmamızda taze peynir yeme öyküsü ile brusella serolojisi arasında ilişki bulunmamıştır. Bruselloz semptomları gebe hastaları değerlendirirken (özellikle eklem ve kas semptomları) gebeliğin yarattığı mekanik ve hormonal değişiklikler nedeniyle anlamsız / yetersiz kalabilmektedir.

Çalışmamızda beklenildiği gibi brusella pozitifliği olan hastaların özellikle yaz ve ilkbahar aylarında başvurduğu ve gebelik kaybı yaşadığı görüldü.

Gebelik kaybı yaşayan hastaların öykülerinde mükerrer gebelik kayıplarının varlığı bize gebelik kaybı ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların bruselloz açısından araştırılmasının gerektiğini düşündürdü. Ayrıca bruselloz tanısı alan gebe hastaların tedavisi ile gebelik kayıpları azaltılabilir.

Literatürde birçok çalışmada tedavinin gebeliğin devamlılığı, fetal enfeksiyon ile ilişkili olarak olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu bulgularda da görüldüğü gibi gebelik ve brusellozla ilişkili olarak esas önemli nokta hastaların erken tanı alarak hızlı şekilde

tedavilerinin başlanması sağlanmalıdır. Aksi takdirde ise başlanan tedavi gebeliğin devamlılığını sağlayamamaktadır. Bu konuda ise yapılması gereken şey özellikle brusellozun endemik olduğu bölgelerde gebelik takipleri sırasında semptomatik olmasalar dahi hastalar bruselloz serolojisi açısından taranmalıdır.

Konu ile ilgili çalışmalar mikrobiyolojik ve sosyal zorluklar nedeniyle genellikle retrospektif ve/veya sadece seroloji temelli olarak dizayn edilmiş olup hastalığın evresi, süresi, gestasyon yaşı, gebelik kaybı risk oranları ve risk faktörleri gibi bazı verilere ulaşmayı güçleştirmektedir. Daha büyük hasta gruplarında daha detaylı anamnez ve laboratuvar verilerini içeren çalışmalar ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Voskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci.* 2002; 323: 299–315.
- 2) Aksoy Ü. Bioterrorism, parasites as potential bioterrorism agents an biosecurity studies. *Mikrobiyol Bul.* 2006;40:129-139.
- 3) Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 91–99.
- 4) Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard JP, Kohler S, Fretin D, Walravens K, et al. From the discovery of the Malta fever’s agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Vet Res.* 2005; 36: 313–26.
- 5) Colmenero JD, Reguera JM, Cabrera FP, Cisneros JM, Orjuela DL, Fernández-Crehuet J. Serology, clinical manifestations and treatment of brucellosis in different age groups. *Infection.* 1990; 18: 152–56.
- 6) Young EJ. *Brucella* species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases* (7th ed). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:2921-25
- 7) Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2325–36.
- 8) Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect.* 2004; 132: 1109–14.
- 9) Baud G, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1312–1322.

- 10) Kurdoglu M, Adali E, Kurdoglu Z, Karahocagil MK, Kulusari A, Yildizhan R, et al. Brucellosis in pregnancy: a 6- year clinical analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281: 201–6.
- 11) Elshamy M, Ahmed AI. The effects of maternal brucellosis on pregnancy outcome. *J Infect Dev Ctries.* 2008; 2: 230–4.
- 12) Elkiran O, Kocak G, Karakurt C, Kuzucu C. Brucella myocarditis in a 3-month-old: probable transplacental transmission. *Ann Trop Paediatr.* 2010; 30: 225–8.
- 13) Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı).* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:897-909.
- 14) Makhseed M, Harouuny A, Araj GF, Mousa MA, Sharma P. Obstetric and gynecologic implication of brucellosis in Kuwait. *J Perinatol.* 1998;18:196–9.
- 15) Hackmon R, Bar-David J, Bashiri A, Mazor M. Brucellosis in pregnancy. *Harefuah.* 1998;135:3–7.
- 16) Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1172–7.
- 17) Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007; 25: 188–202.
- 18) Christopher S, Umanapathy BL, Ravikumar KL. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *J Lab Physicians.* 2010;2(2):55-60.
- 19) Baysal B. Brucella. Ustaçelebi Ş (editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (1. Baskı).* Güneş Kitabevi, Ankara; 1999: 571-578.
- 20) Sümerkan B. Brucella türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı).* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:..2237-43.

- 21) Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. *Klimik Dergisi*. 1990; 3:17-20.
- 22) Corbel MJ. Recent advances in the study of Brucella antigens and their serological cross-reactions. *Vet. Bull.* 1985; 55(12): 927-47.
- 23) Corbel MJ. Brucellosis: An overview. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:213-21
- 24) Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yılı 2005).
- 25) Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm kültüründe Brucella melitensis Üretilen Bir Epididimo-Orşit Bruselloz Olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 23: 148-150.
- 26) Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis.* 2000; 4:55-6.
- 27) Altındış M. Afyon Bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği. *İnfeksiyon Dergisi.* 2001; 15: 11-5.
- 28) Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J.* 2003; 44: 33-44.
- 29) Göktaş P. Erzincan bölgesinde bruselloz olgularında artış. *İnfeksiyon Dergisi.* 1990;4: 475-81.
- 30) Jiang X, Baldwin CL. Iron Augments Macrophage-Mediated Killing of Brucella abortus alone and in conjunction with İnterferon Gamma. *Cell. Immunol.* 1993; 147: 397-407.
- 31) Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11 th ECCMID 1-4 April Congress Book, İstanbul, Turkey. 2001; 601.

- 32) Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP. The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet Microb.* 2002;90:383-94.
- 33) Campbell GA, Adams LG: The Long-Term Culture of Bovine Monocyte-Derived Macrophages and Their Use in the Study of Intracellular Proliferation of *Brucella abortus*. *Vet. Immunol.* 1992; 34: 291-305.
- 34) Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. 1992; 14: 131.
- 35) Berger TG, Guill MA, Goetle DK. Cutaneous Lesions in Brucellosis. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 40.
- 36) Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukçu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 pubesced adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit.* 2007;13(7):318-322.
- 37) Castano MJ, Solera J. Chronic Brucellosis and persistence of *Brucella mellitensis* DNA. *J Clin Microbiol.* 2009;47(7);2084-9.
- 38) Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1241-9.
- 39) Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, 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.
- 40) Ertek M, Yazgı H, Kadanalı A, Özden K, Taşyaran M A. Complications of *Brucella* Infection among Adults: An 18-Year Retrospective Evaluation. *Turk J Med Sci.* 2006; 36(6):377-381.
- 41) Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye’de bruselloz: Genel bakış. *Klimik Derg.* 2006;19(3):97-106.
- 42) Akıncı E, Bodur H, Çevik MA, Erbay A, Eren SS, Ziraman J, et al. A complication of brucellosis: epididymoochitis. *Int J Infect Dis.* 2006; 10: 171-7.

- 43) Eyre JWH. Melitensis septicemia. *Lancet*. 1908; 1747-52
- 44) Young EJ. Human brucellosis. *Rev Infect Dis*. 1983; 5:821-42.
- 45) Seoud M, Saade G, Awar G, Uwaydah M. Brucellosis in pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36:441-5.
- 46) Jaffar A. Al-Tawfiq, Ziad A Memish. Pregnancy Associated Brucellosis. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2013, 8, 47-50.
- 47) deCarle DW. Premature labor in a case of undulant fever. *Proc Mayo Clin*. 1931; 6: 469-71.
- 48) Oran O, Karslioglu A, Secmeer G, Berkman E, Kanra G. A premature infant with *Brucella abortus* infection. *Turk J Pediatr*. 1983; 25:139-42.
- 49) Baysallar M, Aydoğan H, Kilic A, Kucuckkaraaslan A, Senses Z, Doganci L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of *Brucella* species in a Turkish tertiary hospital. *Med Sci Monit*. 2006;12(7):235-8.
- 50) Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:512-7.
- 51) Diaz R, Casanova A, Ariza J, Mariyon I. The Rose Bengal test in human brucellosis: A neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *Plos Negl Trop Dis*. 2011;19:5(4):950.
- 52) Yu WL, Nielsen K. Review of detection of *Brucella* spp. by polymerase chain reaction. *Croat Med J*. 2010;51(4);306-313.
- 53) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.

- 54) Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004;4(1):115-123.
- 55) Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis – A review of the literature, part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clin Lab.* 2003;49(9-10):487-505.
- 56) Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis – A review of the literature, part II: Serological tests for brucellosis. *Clin Lab.* 2003;49:577-589.
- 57) Araj GF, Brown GM, Haj MM, Madhvan NV. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* 1988; 100: 389.
- 58) Lucero NE, Foglia L, Ayala SM, Gall D, Nielsen K: Competitive enzyme immunoassay for diagnosis of human brucellosis, *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3245.
- 59) Gotuzzo E, Carillo C. *Brucella*. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds), *Infectious Diseases* (2nd ed), Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1998; 1837- 1845.
- 60) Hoşoğlu S, Kaya H, Çobaner A, Ayaz C, Yılmaz S, Özbek N. Brusellozda kemik sintigrafisinin önemi. *Klimik Derg.* 1998; 3: 92-94.
- 61) Cengiz AT. Bruselloz'da korunma ve tedavi. Bruselloz simpozyumu. Prof. Dr. Kemal Özsan Tıp Günleri-1. Ankara, 2000: 57-67.
- 62) Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Derg.* 1990; 3(1): 26-29.
- 63) Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *Journal of Medical Microbiology.* 1997;46:101-3.
- 64) Kiel FW, Khan MY. Brucellosis in Saudi Arabia. *Soc Sci Med.* 1989;29:999–1001.

- 65) Yagupsky B, Baron EJ. Laboratory exposures to *Brucella* and implications for bioterrorism. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1180–5.
- 66) Texas Animal Health Commission. Brucellosis Eradication Working Group: Report and recommendations to the Texas Animal Health Commission. Presented in Austin, February 2007.
- 67) Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan E, Sipahioglu U, Gurel M. Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması. *Doğa-Turk J Med Sci.* 1990;14:324–34.
- 68) Ceylan E, Irmak H, Buzgan T, Karahocagil MK, Evirgen Ö , Sakarya N, et al. Van iline bağlı bazı köylerde insan ve hayvan populasyonunda bruselloz seroprevalansı. *Van Tıp Derg.* 2003;10:1–5.
- 69) Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett’s principles and practice of infectious diseases* (4th ed). New York: Churchill Livingstone, 1995:2053–60.
- 70) Poole PM, Whitehouse DB, Gilchrist MM. A case of abortion consequent upon infection with *Brucella abortus* biotype 2. *J Clin Pathol.* 1972; 25:882–4.
- 71) Nassaji M et al. The role of *Brucella* infection among women with spontaneous abortion in an endemic region. *Journal of the Turkish- German Gynecological Association.* 2008;9:20-23.
- 72) Spink WW. *The nature of brucellosis.* Minneapolis: The University of Minnesota Press. 1956:145–90.
- 73) Simor AE, Karmali MA, Jadavji T, Roscoe M. Abortion and perinatal sepsis associated with campylobacter infection. *Rev Infect Dis.* 1986; 8:397–402.
- 74) Sauerwein RW, Bisseling J, Horrevorts AM. Septic abortion associated with *Campylobacter fetus* subspecies fetus infection: case report and review of the literature. *Infection.* 1993; 21:331–3.

- 75) Farrell DJ, Harris MT. A case of intrauterine fetal death associated with maternal *Campylobacter coli* bacteraemia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1992; 32:172–4.
- 76) Roushan MRH, Baiani M, Asnafi N, Saedi F. Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2011;105:540– 542.
- 77) Urbaschek B. Motility-Promoting Effect of the Brucella Abortus and Brucella Melitensis Endotoxin on the Smooth Uterine Muscle. Nature 1964;202:883–884.
- 78) Mesneer O, Riesenberk K, Biliar N, Bouhnik L, Peled N, Yagupsky P. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infections and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. Clin Infect Dis. 2007;45:135–40.
- 79) Sarafidis K, Agakidis C, Diamant E, Karantaglis N, Roilides E. Congenital brucellosis: a rare cause of respiratory distress in neonates. Am J Perinatol. 2007;24:409–12.
- 80) Poulou A, Markou F, Xipolitos I, Skandalakis PN. A rare case of Brucella melitensis infection in an obstetrician during the delivery of a transplacentally-infected infant. J Infect. 2006;53:39–41.
- 81) Koklu B, Buyukkayhan D, Ackakus M, Kurtoglu S, Koklu S, Gunes T. Brucellosis with pulmonary involvement in a premature infant. Ann Trop Pediatr. 2006;26:367–70.
- 82) Mosayebi Z, Movahedian AH, Ghayomi A, Kazemi B. Congenital brucellosis in a preterm neonate. Ind Pediatr. 2005;42: 599–601.
- 83) Varon E, Cohen R, Bouhanna CA, Canet J, Janaud JC, Geslin JP. Brucellosis in a 3 month-old infant. Arch Fr Pediatr. 1990;47: 587–90.
- 84) Arroyo Carrera I, López Rodríguez MJ, Sapiña AM, López Lafuente A, Sacristán AR. Probable transmission of brucellosis by breast milk. J Trop Pediatr. 2006; 52: 380–1.

- 85) Tikare NV, Mantur BG, Bidari LH. Brucellar meningitis in an infant – evidence for human breast milk transmission. *J Trop Pediatr*. 2008; 54: 272–274.
- 86) Madkour MM. Pregnancy and brucellosis. In: Madkour MM (eds) *Brucellosis* (1st ed). Butterworth, London, 1989;197–204.
- 87) Sarram M, Feiz J, Foruzandeh M, Gazanfarpour P. Intrauterine fetal infection with *Brucella melitensis* as a possible cause of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 657–660.
- 88) Makhseed M, Harouny A, Araj G, Moussa MA, Sharma P. Obstetric and gynecologic implication of brucellosis in Kuwait. *J Perinatol* 1998; 18: 196–199.
- 89) Ganado W, Bannister W. Bacteraemia in human brucellosis. *BMJ*. 1960;1:601–603.
- 90) Abo-Shehada, Abu-Halavel. Seroprevalance of *Brucella* species among women with miscarriage in Jordan. *EMJH*. 2011;7(11):871-874.
- 91) Karcaaltincaba D, Sencan I, Kandemir O, Guvendag-Guven ES and Yalvac S. Does brucellosis in human pregnancy increase abortion risk? Presentation of two cases and review of literature. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2010;36(2): 418–23.
- 92) Gotuzzo E, Cellillo C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases* (2nd ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1992; 1513-21.
- 93) Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *Q J Med*. 1988;66:39–54.

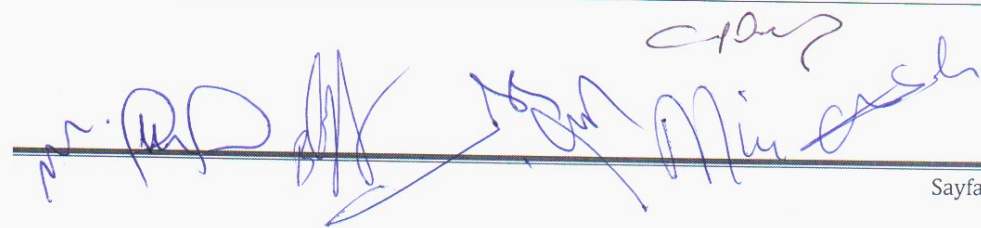
8. EKLER

EK-1

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnsanda Brucellozun Gebelik Kaybı İle İlişkisinin Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	325			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mustafa NAMIDURU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: /04.09.2012/325	Tarih: 04.09.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
	Sağlık Bakanlığına Bildirilecek	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	KARDİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.A.Mesut ONAT	İÇ HASTALIKLARI Romatoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Nejdet ADANIR	DİŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ	FIZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Arif TÜRKMEN	Plastik Rek. ve Est. Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Seval KUL	BİYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E x <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil Üye)	GASKİ	E x <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H x <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Elder testim aldım
A. Özkan METE