

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

DENİZLİ İLİNDE ENDEMİK DÖRT İLÇEDE (BULDAN,
ÇİVRİL, HONAZ VE BOZKURT) VE YÖRESİNDE
HAYVAN VE HAYVANSAL ÜRÜNLERLE UĞRAŞAN
KİŞİLERDE BRUSELLOZ SEROPREVALANSI VE
SEROPOZİTİF OLGULARIN KLİNİK BULGULARLA
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SELMİN DİRGEN ÇAYLAK

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ŞERİFE AKALIN

DENİZLİ-2010

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DENİZLİ İLİ'NDE ENDEMİK DÖRT İLÇEDE (BULDAN,
ÇİVRİL, HONAZ VE BOZKURT) VE YÖRESİNDE
HAYVAN VE HAYVANSAL ÜRÜNLERLE UĞRAŞAN
KİŞİLERDE BRUSELLOZ SEROPREVALANSI VE
SEROPOZİTİF OLGULARIN KLİNİK BULGULARLA
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SELMİN DİRGEN ÇAYLAK

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ŞERİFE AKALIN

DENİZLİ-2010

Yrd.Doç.Dr. Şerife AKALIN danışmanlığında Dr. Selmin DİRGEN ÇAYLAK tarafından yapılan “Denizli İlinde Endemik Dört İlçede (Buldan, Çivril, Honaz ve Bozkurt) ve Yöresinde Hayvan ve Hayvansal Ürünlerle Uğraşan Kişilerde Bruselloz Seroprevalansı ve Seropozitif Olguların Klinik Bulgularla İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Hüseyin TURGUT



ÜYE Doç.Dr.Suzan SAÇAR



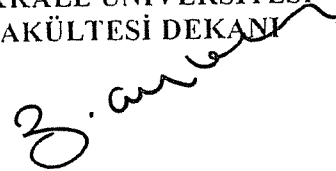
ÜYE Yrd.Doç.Dr.Şerife AKALIN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

12.../01./2011

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkısı bulunan, desteğini her zaman arkamda hissettiğim değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hüseyin Turgut'a; bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Şerife Akalın'a; asistanlık eğitimim boyunca sundukları bilimsel, verimli ve destekleyici ortam için değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Suzan Saçar ve sayın Yrd. Doç. Dr. Selda Sayın Kutlu'ya teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tezimin serumlarının toplanması için zorlu köy yollarında, anket aşamasında ve istatistik kısmında bana her türlü yardım ve desteği gösteren değerli arkadaşım Özgür Önal'a, tezimin oluşturulması ve istatistiğinde her türlü desteği sağlayan sayın hocam Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali İhsan Bozkurt'a ve tezimin serumlarını çalışma aşamasında mikrobiyoloji laboratuvarını kullanmama izin veren sayın hocam Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlknur Kaleli'ye teşekkür ederim.

Bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan canım aileme; tanıdığım günden itibaren hep yanımda olan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Yusuf Çaylak'a ve biricik oğlum Ali Mert Çaylak'a gösterdikleri özveri ve desteklerinden dolayı içten teşekkür ederim.

Dr. Selmin Dirgen Çaylak

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1.TARİHÇE	3
2.ETİYOLOJİ	4
Mikrobiyolojik Özellikleri	4
Dirençlilik	5
Antijen Yapıları	5
Sınıflandırma	6
İdentifikasyon Yöntemleri	9
3. EPİDEMİYOLOJİ	9
4. PATOGENEZ	12
5. KLİNİK BULGULAR	14
6. KOMPLİKASYONLAR	16
Gastrointestinal Sistem	16
Hepatobilier Sistem	16
İskelet Sistemi	17
Hematolojik Komplikasyonlar	17
Kardiyovasküler Sistem	17
Solunum Sistemi	18
Nörolojik Sistem	18
Genitoüriner Sistem	18
Göz Bulguları	19
Deri Bulguları	19
7. TANI	19
Bakteriyolojik Tanı	19
Serolojik Tanı	20

8. TEDAVİ	23
Komplikasyonlarda Tedavi	24
Spondilodiskit	24
Nörobruselloz	24
Endokardit	25
9. KORUNMA	25
GEREÇ VE YÖNTEM	27
Örnek Seçimi ve Uygulama	27
Laboratuvar Aşamasında Kullanılan Gereçler	29
Serolojik Testlerin Uygulanması	30
İstatistiksel Analiz	31
BULGULAR	32
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	62
ÖZET	63
YABANCI DİL ÖZETİ	65
KAYNAKLAR	67
EK	

Ek-1: Anket Çalışması

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 <i>Brucella</i> türlerinin biyotiplerinin ayırıcı karakterleri.....	8
Tablo-2 Komplikasyonu olmayan ve hamile olmayan erişkinlerde bruselloz tedavisi için öneriler.....	26
Tablo-3 Araştırma grubunun, <i>Brucella</i> seropozitifliği saptanan ve saptanmayan kişilerin cinsiyete göre dağılımı.....	32
Tablo-4 Araştırma grubunun ve seropozitif kişilerin yaş grupları dağılımı.....	33
Tablo-5 Araştırma grubunun, seropozitif ve seronegatif kişilerin eğitim durumuna göre dağılımı.....	34
Tablo-6 Araştırma grubunun ve seropozitif kişilerin meslek gruplarına göre dağılımı.....	34
Tablo-7 Araştırma grubunun, seropozitif ve seronegatif kişilerin sosyal güvencelerinin dağılımı.....	35
Tablo-8 Daha önce <i>Brucella</i> geçirme öyküsü ile <i>Brucella</i> seropozitifliği saptanması arasındaki ilişki.....	35
Tablo-9 Araştırma grubunun, <i>Brucella</i> seropozitifliği saptanan ve saptanmayan kişilerin ilçelere göre dağılımı.....	36
Tablo-10 İlçelere göre seropozitiflik saptanma oranları.....	36
Tablo-11 Hayvan cinsi ile <i>Brucella</i> seropozitifliği saptanması arasındaki ilişki.....	37
Tablo-12 Küçükbaş hayvan sayısı ve seropozitiflik arasındaki ilişki.....	37
Tablo-13 Düzenli veteriner kontrolü ile seropozitiflik arasındaki ilişki.....	37
Tablo-14 Hayvanların aşıli olma durumu ile seropozitiflik arasındaki ilişki.....	38
Tablo-15 Hayvancılık uğraşı ile <i>Brucella</i> seropozitifliği saptanması arasındaki ilişki.....	39

Tablo–16	Süt ve süt ürünleri tüketen kişilerde <i>Brucella</i> prevalansı.....	40
Tablo–17	Seropozitif ve seronegatif kişilerde klinik bulgular.....	41
Tablo–18	Rose-Bengal testi pozitif olan kişilerin Tüp Aglütinasyon ve Coombs testi sonuçları.....	42
Tablo–19	<i>Brucella</i> seropozitifliği saptanmasında etkili risk faktörleri.....	43
Tablo–20	Türkiye’de yapılan çalışmalardaki brusellozlu olguların klinik bulguları.....	55
Tablo–21	SAT için kontrolün hazırlanması.....	58

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Dünyada insan brusellozu insidansı.....	10
Şekil-2 Seropozitif ve seronegatif saptanan kişilerin yaş grupları dağılımı.....	33

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BHI	: Brain-Heart İnfüzyon
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
°C	: Derece
CI	: Güven Aralığı
CYE	: Charcoal-Yeast Extract
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMB	: Eozin-Metilen Mavili Agar
H ₂ O ₂	: Hidrojen-peroksit
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IM	: İntramuskuler
LPS	: Lipopolisakkarit
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
NH	: Natif Hapten
OMPs	: Dış Membran Proteinleri
OR	: Ods Oranı
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
Poly B	: B Polisakkaridi
R	: Rough
RB	: Rose-Bengal
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
rRNA	: Ribozomal Deoksiribonükleik Asit
S	: Smooth
SAT	: Standart Tüp Aglütinasyon Testi
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
Th1	: T helper -1
UK	: Birleşik Krallık
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerin meydana getirdiği ve çok farklı klinik belirtilerle görülebilen sistemik bir enfeksiyondur (1,2). Primer olarak ot yiyen hayvanların hastalığı olup, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, süt, idrar gibi vücut sıvıları, infekte süt ile hazırlanan süt ürünleri, infekte hayvanın gebelik materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen bir zoonozdur (1). Ondülan ateş, Akdeniz ateşi, Malta humması, Gibraltar humması, Kıbrıs ateşi ve Bang hastalığı olarak da bilinen bruselloz, ilk olarak Marston tarafından bildirilmiştir (3).

Hastalık bütün dünyada görülmekle birlikte Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa'nın Akdeniz ülkeleri, Orta ve Kuzey Afrika, Arabistan Yarımadası, Hindistan, Ortadoğu, Orta ve Güney Asya, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmektedir (2,4).

Bruselloz, vücuttaki tüm organları tutabilen bir hastalık olduğundan çok farklı klinik tablolarla seyredabilmektedir (5). Bu durum hastaların çoğu kez tanı ve tedavisini geciktirmesine neden olarak spondilodiskit, meningoensefalit ve endokardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalığın endemik olduğu ülkemizde, özellikle ateş varsa akla gelmelidir (6). Ayrıca bakterinin intrasellüler yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide problemler yaratmaktadır (7,8).

Bruselloz ülkemiz için çok önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın epidemiyolojisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklardandır. Ancak, hem tanısının zor olması, hem de bildirim yetersizliği gibi nedenlerle ülkemizdeki bruselloz prevalansını saptamak güç olmakla beraber son yıllarda bildirimlerinde belirgin bir artış görülmüştür. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı 2006 yılına gelindiğinde 10.790'a ulaşmıştır. Denizli'de ise 2006 yılında 54 olgu bildirilmiştir (9). Bu artışın hastalık prevalansındaki gerçek

artıştan çok, bildirim ve tanı koyma oranlarındaki artıştan kaynaklandığı tahmin edilebilir. Ülkemizde hastalık bildirimlerinin hala yeterli düzeyde olmadığı dikkate alınırđa, gerçek bruselloz prevalansı sanıldığından daha yüksektir (10) .

Bruselloz, hem insan hem de hayvanlarda yüksek morbiditeye neden olduğundan gelişmekte olan ölkelerde önemli ekonomik kayba ve ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açar (2).

Denizli ilinde bruselloz ile ilgili topluma yönelik olarak yakın zamanda yapılan bir prevalans çalışması yoktur. Bu araştırmada Denizli ilinde endemik dört ilçede (Buldan, Çivril, Honaz ve Bozkurt) ve yöresinde hayvan ve hayvansal ürünlerle uğraşan kişilerin serumlarında *Brucella* aglütinlerinin, Rose-Bengal testi ve Rose-Bengal testi pozitif olanların Standart Tüp Aglütinasyon testi ve Coombs testi ile taranması planlanmış olup sero-epidemiyolojik bulgular ve klinik bulgularla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. TARİHÇE

Hastalık ilk olarak, Hipokrat zamanında, 450 yıllarında tanımlanmıştır. Daha sonra 19'uncu yüzyılda hastalığın Malta adasında yerli halkı ve İngiliz askerlerini etkilediği bulundu. İngiliz cerrah Marston, 1861 yılında ilk kez *Brucella*'nın semptomlarını tanımlamıştır (2,3).

Sir David Bruce 1887 yılında Malta adasında, Malta humması adı verilen hastalıktan ölmüş İngiliz askerlerinin dalağında ilk defa mikroorganizmayı izole etmiş ve *Micrococcus melitensis* (*M. melitensis*) olarak isimlendirmiştir (2,11).

Zammit 1905'de, keçilerin *Brucella melitensis*'in rezervuarı olduğunu ve taze keçi sütünün kullanılmasının engellenmesiyle askerlerde ölüm ve infeksiyon gelişmesinde azalma olduğunu tespit etmiştir (7).

Amerikalı bakteriyolog Alice Evans 1918'de keçilerden *M. melitensis* ve ineklerden morfolojik ya da kültür ve kimyasal reaksiyonla ayırt edilemeyen fakat aglütinasyon absorpsiyon testi ile antijenik farklılıkların gösterilebildiği bir gram negatif basil tespit ettiğini bildirmiştir. Ayrıca 1920 yılında *M. melitensis*'in bir basil olduğunu, inek ve domuzlardan izole edilen *M. melitensis*'in aynı türe uyduğunu göstermiştir. Meyer ve Shaw, Evans'ın incelemelerini daha ileri çalışmalarla doğrulamış ve David Bruce'un anısına jenerik ismin *Brucella* olmasını önermişlerdir (3).

Veteriner hekim olan Bang tarafından 1895'de Danimarka'da sığırlarda düşüğe neden olan *Brucella abortus*, Traum tarafından 1914'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ölü doğan domuzda *Brucella suis*'i saptamışlardır. 1950 yılında koyunlardan *Brucella ovis*, 1957'de ratlardan *Brucella neotomae*, 1966'da köpeklerden *Brucella canis* izole edilmiştir. İskoçya'da deniz memelilerinden ve Kaliforniya'da yunustan 1994 yılında daha önce

tanımlanmış diğer *Brucella* türlerinden fenotipik olarak farklı *Brucella* türü izole edilmiştir ve geçici olarak *Brucella maris* olarak adlandırılmıştır. Bu iki yeni tür *Brucella pinnipediae* fok balığından ve *Brucella ceteceae* memeli deniz hayvanlarından (balina ve yunus balığı) izole edilmiştir (2,12).

Ülkemizde ilk defa 1915 yılında Kuleli Hastanesi'nde Hüsamettin Kural ve Mahmut Akalın tarafından bir erde *Brucella melitensis* (*B. melitensis*) izole edilmiştir (1). Zühtü Berke 1931'de sığırlardan, 1943'de Golem koyun ve keçilerden, 1944'de ise Köylüoğlu ve Aktan *Brucella* cinsi bakterileri bulmuşlardır (1).

2. ETİYOLOJİ

Mikrobiyolojik Özellikleri

Brucella bakterisi küçük, gram negatif, hareketsiz, spor oluşturmeyen kokobasildir (13). Küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Çomaklar genellikle tek, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde görülür. Sıvı besiyerinden hazırlanan preparatlarda 4-6'lı zincirler şeklinde bulunur. Smooth (S) şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve rough (R) koloni şekillerinde bu kapsüller kaybolur. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapabilen türler de (*B. canis*, *B. ovis*) vardır (1,14).

Bütün türler katalaz pozitif, fakat oksidaz ve üreaz aktiviteleri ve H₂S oluşturmaları değişkendir. *B. ovis*, *B. neotomae* ve *B. canis*'in bazı suşları hariç tüm *Brucella* türleri oksidaz pozitifdir. *B. ovis* dışındaki tüm suşlar üreyi hidrolize eder (2,15). Sütte hafif alkali reaksiyon yapar, jelatini eritmezler. İndol ve asetil metil karbinol (Voges Proskauer) oluşturmazlar. Metil kırmızısı testi olumsuzdur. Sitrati kullanmazlar. Nitratları nitritlere indirgerler (1,16).

Optimal üreme ısısı 37 derece (°C) olmakla birlikte, 20-40 °C'de de üreyebilirler. Optimal pH 6.7-7.4'dür (16). İnkübasyondan 2-3 gün sonra kolonileri görülebilir, ancak 4-5 gün sonra 2-3 mm büyüklüğe ulaşmaktadır

(1). Jelozdaki kolonileri küçük, yuvarlak, kabarık, saydam, şebnem tanesine benzeyen, kaygan, S şeklindedir (14). Zengin besiyerinde düzgün kenarlı, konveks, nemli, parlak koloniler oluştururlar. Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir (1). *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı kolonileri, eski kültürlerde, esmer renkte görülebilir. *B. ovis* ve *B. canis* kolonileri normal olarak pürüzlü, R koloni şeklindedir (14).

Brucella türlerinin çoğu aerop ortamda ürerler. *B. abortus* ve *B. suis* ise mikroaerofildir ve özellikle primer izolasyon için %5–10 CO₂'ye ihtiyaç duyarlar (11). *Brucella* cinsi bakteriler kanlı ve çukulata agarda yavaş olarak ürer, fakat MacConkey, Eozin-Metilen mavili (EMB) veya diğer enterik besiyerlerinde üremez. Üreme serum veya kan ilavesiyle iyileştirilebilirken, hemin (X faktörü) ve NAD (V faktörü)'ye ihtiyaç yoktur. Brain-Heart İnfüzyon (BHI) besiyeri, triptik soy agar, serumlu dekstrozu agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde üretilebilmektedir. Ayrıca primer olarak *Legionella* türlerinin izolasyonu için kullanılan tamponlanmış charcoal-yeast extract (CYE) agarda da üredikleri saptanmıştır (12,15).

Dirençlilik

Brucella bakterileri ısıya, iyonizan radyasyona ve dezenfektanlara duyarlıdır. Pastörizasyonla ölürler (7). 60 °C'de ısıtılmakla 10 dakikada, %1 fenolde 15 dakikada ölür. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Süt içinde 17 gün, tereyağında 142 gün, dondurmada 30 gün, tuzlanmış domuz etinde 3 hafta, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içeren 1 ay, 4 ila 8 °C'de saklanan keçi peynirinde 180 gün canlı kalır. Toprakta 10 hafta, çeşme suyunda 8 °C'de 57 gün, 25 °C'de 10 gün canlılığını koruduğu, insan idrarında en az 7 gün, hayvan dışkısında açıkta 100 gün, ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay, düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün canlı kaldığı bildirilmiştir (1,6).

Antijen Yapıları

Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi *Brucella*'ların yüzey katmanları en içte sitoplazma membranı, bunu çevreleyen sert peptidoglikan

tabaka, fosfolipid, lipopolisakkarit (LPS) ve dış membran proteinlerinden (OMPs) oluşan dış membrandan oluşur (17). *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tersine *Brucella* spp'nin dış membranı fosfotidiletanolamin yerine fosfotidilkolinden zengindir (18). Bakterinin yapısında ayrıca natif hapten (NH), B polisakkaridi (poly B) ve yirmi kadar protein/glikoprotein antijeni yer almaktadır. Bazı suşlarda yüzeyel L zarf antijeni bulunur. Protein antijenlerin büyük kısmı hücre içinde bulunur (19).

Diğer patojen bakterilerin tersine *Brucella* bakterilerinin ekzotoksin, sitolizin, kapsül, fimbria, plazmid, antijenik değişim gibi virülans faktörleri yoktur. *Brucella*'nın esas virülans ve immünodominant antijeni hücre membranında bulunan LPS kompleksidir (20,21).

“Smooth” *Brucella* türlerinde LPS (S-LPS) yapısı lipid A, kor bölgesi ve N-formylperosamine O-polisakkaritden oluşur. *B. ovis* ve *B. canis*'de (rough-sert türler) O-polisakkarit bulunmaz (21). S-LPS tabakası A ve M antijeni içerir. A ve M antijenleri *B. canis* ve *B. ovis* türlerinde bulunmaz (2,13). *B. melitensis*'de daha çok M antijeni, *B. abortus* ve *B. suis*'de daha az oranda M ve daha fazla A antijeni vardır. *B. abortus* ve *B. suis*'de A'nın M'ye oranı 20/1 iken, *B. melitensis*'de bu oran 1/20'dir (1).

Brucella cinsine ait LPS; *Escherichia coli* O157, *Escherichia hermanni*, *Salmonella* 030, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholera* O1 ve *Yersinia enterocolitica* O9 LPS'leri ile serolojik çapraz reaksiyon verirler (22).

Sınıflandırma

Brucella türlerinin sınıflandırması uzun bir süre belirsizdi. 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen sekanslarına göre α -2 grup proteobakteri grubuna aittir ve *Agrobacterium*, *Rickettsia*, *Rhizobium* ve *Rhodobacter* ile yakın filogenetik ilişkisi vardır (23).

Brucella doğal konaklarına, kültür, metabolik, antijenik ve patojenik özelliklerine göre; *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* ve *B.*

neotomae olarak altı türe ayrılır (2,25). Deoksiribonükleik asit (DNA)-DNA hibridizasyon çalışmalarında suşlar arasında %90'nın üzerinde benzerlik olması özel konaklara uyum için alt türleri olan monospesifik genus olduğunu göstermektedir. *Brucella* türlerinin *B. melitensis*'in biovarları olarak kabul edilebileceği önerilmiş, ancak farklı türlerin ayrı ayrı konaklarda hastalığa yol açması, virülanlarındaki tanımlanmış farklılıklar, türe spesifik OMP varlığı ve mevcut türlerin kanıtlanmış genetik yapısı nedeni ile bu görüş kabul görmemiştir (2,12). *B. melitensis*'in 3 (1-3), *B. abortus*'un 7 (1-6, 9), *B. suis*'in 5 (1-5) biovarı vardır. *B. maris* en az iki biovar içerir. Diğer türlerin varyantları olmasına rağmen biovarlara ayrılmamıştır (12,24). Son zamanlarda tanımlanmış olan *B. maris* diğer *Brucella* türlerinden LPS yapısı ve OMP ile ayrılır (12).

B. abortus esas olarak sığırlarda bulunur ancak deve, buffalo, at gibi hayvanlarda da görülebilir ve bovine (büyükbaş hayvan) brusellozdan sorumludur. *B. melitensis* için primer rezervuar koyun ve keçilerdir ancak bazı ülkelerde develer de önemli rezervuarlardır ve ovine/caprine (küçükbaş hayvan) brusellozdan sorumludur (11,26). *B. suis* biovar 1-3 evcil ve yabani domuzlarda görülür ve mezbaha ilişkili infeksiyonların nedenidir (2). *B. suis* biovar 4 geyiklerde, biovar 5 kemirgenlerde, *B. canis* ise bazı cins köpeklerde görülür (26). *Brucella* türleri içerisinde en virülan olanı *B. melitensis*'dir. Bunu *B. suis* ve *B. abortus* izler ve *B. suis* biovar 2 hariç insanlarda infeksiyona yol açarlar. Avrupa'da yabani tavşanlar *B. suis* biovar 2'nin rezervuarıdır ve hastalığı evcil veya yabani domuzlara bulaştırırlar (27). *B. canis* nadiren insanda infeksiyona neden olur ve bildirilen olgular sıklıkla laboratuvar kaynaklıdır. *Brucella* ile ilişkili komplikasyonlar genellikle *B. canis*'in insan infeksiyonlarında görülmez (11,12). *B. ovis* koyunlarda ve *B. neotomae* ratlarda infeksiyona neden olur. *B. ovis* ve *B. neotomae*'ya bağlı insanlarda infeksiyon bildirilmemiştir (15,28). Tablo-1'de *Brucella* türlerinin biyotiplerinin ayırıcı karakterleri gösterilmektedir (28).

Tablo-1: *Bruceella* türlerinin biyotiplerinin ayırıcı karakterleri (28)

Tür	Biovar	CO ₂ ihtiyacı	H ₂ S üretimi	Boyalarda üreme*			Doğal konak	
				Tiyonin Bazik fuksin	A	M	R	A
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	+	-	+	-	Koyun, keçi
	2	-	-	+	+	-	-	Koyun, keçi
	3	-	-	+	+	+	-	Koyun, keçi
<i>B. abortus</i>	1	(+)	+	-	+	-	-	Siğir
	2	(+)	+	-	+	-	-	Siğir
	3	(+)	+	+	+	-	-	Siğir
	4	(+)	+	-	(+)	+	-	Siğir
	5	-	-	+	+	+	-	Siğir
	6	-	-	+	+	-	-	Siğir
<i>B. suis</i>	9	-	+	+	-	+	-	Siğir
	1	-	+	+	(-)	-	-	Domuz
	2	-	-	+	+	-	-	Domuz, tavşan
	3	-	-	+	+	-	-	Domuz
	4	-	-	+	(-)	+	-	Ren geyiği
	5	-	-	+	-	+	-	Kemirgen
	-	-	-	+	+	-	-	Rat
	-	-	-	+	(-)	-	+	Köpek
	-	+	-	+	(-)	-	+	Koyun
1	+	-	+	+	+/-	-	Ayı balığı	
2	-	-	+	+	+/-	-	Memeli deniz hayvanı	

+: Pozitif (+): Genelikle pozitif -: Negatif (-): Genelikle negatif A: Abortus M: Melitensis R: Rough

*: Boyalarda üreme 1/50.000 (20 mg/ml) konsantrasyonda değerlendirilmiştir. *B. abortus* biovar 3 1/25.000 tiyonin varlığında ürerken biovar 6 üremez.

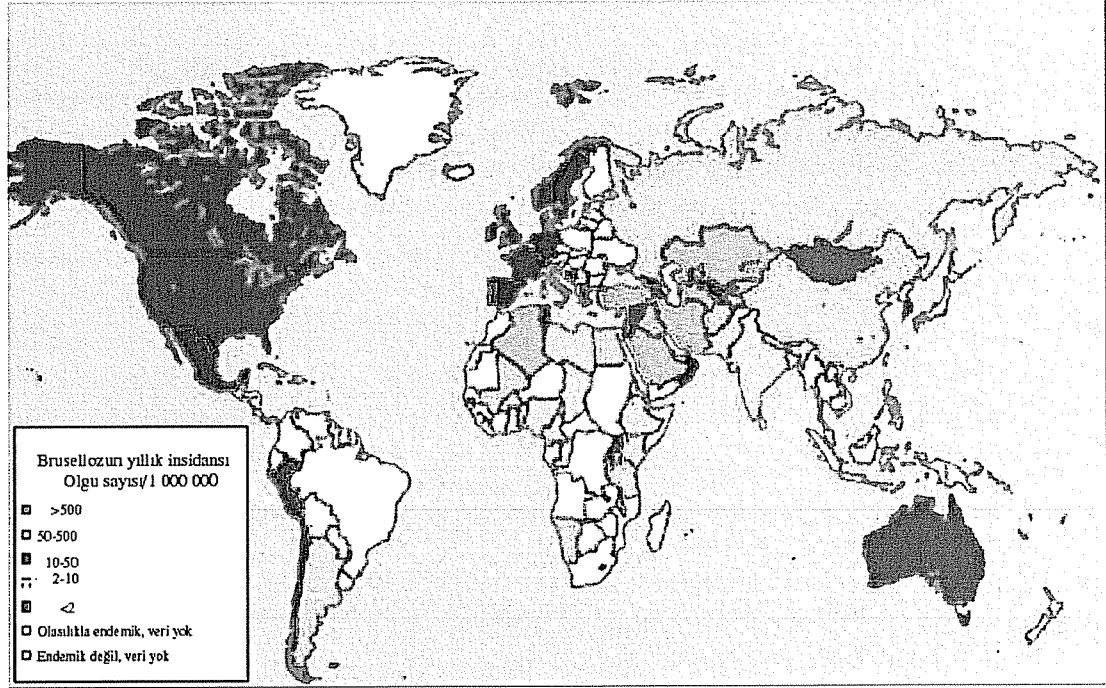
İdentifikasyon Yöntemleri

Tür identifikasyonu başlıca iki ana yöntemle yapılmaktadır. Bunlar fajlarla lizis ve monometrik metotlarla izolatin 14 çeşit aminoasit ve karbonhidrat substantlarının oksidasyon ile metabolize etme kabiliyetlerinin incelenmesidir (29).

Brucella suşlarının tür ve biyotip tayininde Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün önerdiği standart yöntemler; biyokimyasal özellikler (H₂S üretimi, CO₂ gereksinimi), boyalara duyarlılık (bazik fuksin ve tiyonin), Tbilisi faji ile lizisin değerlendirilmesi ve monospesifik A, M monospesifik antiserumları ile aglütinasyondur (30). Sonuçlar inkübasyon süresi sonunda üreme durumlarına ve kurşun asetatlı kağıtlarda oluşan renk değişikliğine göre değerlendirilir. A ve M monospesifik antiserumlarla aglütinasyon reaksiyon sonuçları bir dakika içinde oluşan aglütinasyon durumuna göre değerlendirilir (29). Aglütinasyon sonucuna göre *B. melitensis*; *B. suis* ve *B. abortus*'dan ayrılabilir. Fakat *B. suis*'i *B. abortus*'dan ayırmak olanaksızdır. *Brucella*'ların sık antijen varyasyonları nedeni ile anti serumların elde edilmesi zordur. Bu konuda referans laboratuvarı Dünya Sağlık Örgütü'nün Kopenhag Serum Enstitüsü'dür (31).

3. EPİDEMİYOLOJİ

Bruselloz en sık görülen zoonotik hastalıklardan biri olup, tüm olgularda doğrudan ya da dolaylı hayvan teması söz konusur (13). Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüm dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir (32). Hastalık bütün dünyada görülmekle birlikte Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye ve Kuzey Afrika ülkelerinin yer aldığı Akdeniz Havzası ile Arabistan, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmektedir. İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir (2,13,32). *B. abortus* geniş bir coğrafik yayılım göstermesine rağmen *B. melitensis* insanda en çok hastalık olgusuna sebep olan etkidir (33,50). Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil-1'de görülmektedir (32).



Şekil-1: Dünyada insan brusellozu insidansı (32).

Hayvanlarda ve insanlarda hastalık insidansının yüksek olduğu ülkeler Suudi Arabistan, İran, Suriye, Filistin, Ürdün ve Umman'dır (12). Doğu bölgesinde hastalık sığır, koyun, keçi, deve, at, domuz, buffalo gibi bütün evcil hayvanlarda meydana gelir. *B. melitensis* biovar 3 (Mısır, İsrail, Tunus, Türkiye, Ürdün), *B. melitensis* biovar 2 (Suudi Arabistan, Türkiye), *B. melitensis* biovar 1 (Libya, Umman, İsrail) en sık hastalığa yol açar bununla birlikte *B. abortus* biovar 1, 2, 3 ve 6 ile ilişkili infeksiyonlar sırayla Mısır, İran, Türkiye ve Sudan'dan rapor edilmiştir. Bu endemik bölgelerdeki infeksiyonlar genellikle *B. melitensis*, özellikle biovar 3 ile oluşur (34). Ülkemizde hastalık etkeni olarak izole edilen türlerin çoğu *B. melitensis*'e bağlıdır (36-39). *B. canis*'e bağlı veri azdır, ülkemizde ilk kez 1984 yılında bildirilmiştir (39,40). Ulaşılabilen yayınlara göre Türkiye'de *B. suis*'e bağlı olguya rastlanmamıştır.

İnsanlara bulaş infekte hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, tereyağ, krema, dondurma) tüketimi, sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direk teması, infekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokülasyonudur (2,41,50). Probiyotik ve laktik fermentasyon nedeni ile kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaş riski düşüktür. Et

ürünleri nadiren infeksiyon kaynağıdır. Çünkü et genellikle çiğ yenilmemektedir ve kas dokusu içinde mikroorganizma sayısı düşüktür. Ancak az pişmiş dalak ve karaciğer hastalığının bulaşına neden olabilir (2,6).

Laboratuvar kaynaklı bruselloz özellikle hastalığın endemik olduğu ve laboratuvarında uygun biyogüvenlik tedbirlerinin olmadığı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. İnfektif dozu düşüktür. Atak oranı, kontamine materyaldeki bakteri miktarına, çalışanların fiziksel koşullarına ve temasın kaynağına göre %30-100 oranında bildirilmiştir (42,43). Geçişte en önemli mekanizma aerosol yolu ile olduğu için, bakteri seviye 3 biyogüvenlik önlemleri altında ele alınmalıdır (42).

İnsandan insana bulaş çok nadirdir. Ancak bulaşın cinsel yolla olduğu tahmin edilen nadir vakalar bildirilmiştir (44,45,50). Kan transfüzyonu, organ nakli ve kemik iliği nakli ile insandan insana geçiş bildirilmiştir (46,47,50). Neonatal infeksiyon transplasental yol, doğum esnasında ya da anne sütünün alınması ile olabilir (48,49).

Gelişmiş ülkelerde bulaş daha çok mesleki temas ve inhalasyon yolu ile görülmektedir. Vakaların çoğu 20-45 yaş arası erkeklerdir. Bu bölgelerde hastalık daha çok *B. suis* ve *B. abortus* ile oluşur (50). Ülkemizin de içinde bulunduğu endemik ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimidir. Bu bölgelerde en sık etken *B. melitensis*'dir (12,13). Göçebe yaşayan toplumlarda erişkinler erken yaşta hastalığa maruz kalmakta ve hastalığın akut belirtileri görülmemekte, ancak çoğunda hastalığın kronik belirtilerine rastlanılmaktadır. Akut vakaların büyük bir çoğunluğunu çocuklar oluşturmaktadır (50).

Sığırlar arasında infeksiyonun yayılmasında en tehlikeli yol, sürüler içine karıştırılıp enfekte olan boğaların daha sonra suni tohumlama amacı ile kullanılmasıdır. Keçiler infeksiyonun insana bulaşmasında en etkili kaynağıdır. Çünkü bir keçi yaklaşık 6-7 ay kadar sürekli bakteri saçmaktadır. Koyunlar keçilere oranla daha kısa süreyle bakteri yayarlar (1).

Brucella bakterileri hayvanlarda yaşam boyu devam eden kronik enfeksiyona neden olmaktadır. Septisemi, dişilerde genital organ enfeksiyonu ve abortus, erkeklerde orşit olabilir. Hayvanın fetüs zarlarında *Brucella*'lar için bir gelişme faktörü olan erythritol yapısında bir madde saptanmış olup, gebe hayvanların *Brucella*'lara karşı duyarlı olmaları bu şekilde açıklanmaktadır. İnsan plasentasında erythritol bulunmaz. Bundan dolayı insanlarda genellikle *Brucella*'ya bağlı abortus gözlenmez (1,13). Bununla birlikte gebeliği abortusla sonuçlanan bruselloz olguları bildirilmiştir (51,52).

4. PATOGENEZ

Brucella türleri fagositik ve fagositik olmayan hücreleri infekte eden fakültatif intrasellüler bakterilerdir (11). İnsan enfeksiyonlarına yol açan türler arasında en virülan olanı ve ağır hastalık tablolarından sorumlu olanı *B. melitensis*'dir (41,54). Brusellozda konağın immun sistemi, enfeksiyöz miktar ve bulaş yolu hastalığın seyrini etkileyen faktörlerdir (6). Mide sıvısının düşük pH'sı *B. melitensis*'e göre *B. abortus* ile oral enfeksiyonlardan korunmada daha etkilidir. Antiasit veya H₂ reseptör blokerlerinin kullanımı besin kaynaklı enfeksiyon gelişimini arttırabilmektedir (2). Vücuda giren bakteriler öncelikle polimorf nüveli lökositler (PMNL) tarafından fagosit edilir. *B. melitensis* PMNL içindeki bakteri öldürücü mekanizmalara direnç gösterir. Normal insan serumu bazı *Brucella* türlerine bakterisid etki gösterir ve PMNL tarafından fagosit olmaları için opsonize eder. *B. melitensis* serumun bakterisid etkisine dirençlidir (53).

Fagosit edilen fakat PMNL'ler tarafından öldürülemediği bakteriler hızla bölgesel lenf bezlerine ilerler ve orada çoğalan bakteriler kan yoluyla yayılarak karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek gibi retiküloendotelial sistem (RES) elemanlarından zengin organlara yerleşir (13). Bakterilerin intrasellüler yaşamın devam etmesinde; mikroorganizma tarafından fagositer hücrelerin myeloperoksidaz-hidrojen peroksit (H₂O₂) sistemini baskılayan adenin monofosfat ve guanin monofosfat üretilmesi, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunu engelleyen ve oksidatif hasara karşı koyan bazı maddeler ve enzimler sentez etmelerine bağlıdır (16). Sahip oldukları bakır-çinko

süperoksit dismutaz enzimi sayesinde reaktif oksijen metabolitlerini uzaklaştırarak oksidatif yıkıma karşı koyarlar. Adenin ve 5-guanozin monofosfat üreterek nötrofillerin H₂O₂ oluşturmasını önlerler ve bu şekilde oksidatif mekanizmalara direnç gösterirler (13,26).

Brucella infekte ettiği konakta hem hücresel hem de humoral immun yanıt meydana getirir (26). Humoral immünite reinfeksiyona karşı korunmada etkili iken, infeksiyonun kontrolünde hücresel immünite daha önemli görev almaktadır (41). Virülan *Brucella* bakterisinin vücuttan eliminasyonu aktive makrofajlara, dolayısıyla Thelper-1 (Th1) hücre aracılı immün sistemin gelişmesine bağlıdır. İnterlökin-1 (IL-1), IL-12, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve TNF- γ aktive makrofajların, anti-*Brucella* aktivitelerine katkıda bulunur (2). *Brucella* LPS'i bakterinin eliminasyonu için gerekli olan TNF- α ve interferon- γ 'nın oldukça zayıf indükleyicisiyken, Th1 yanıtı arttıran IL-12'nin nadiren etkili indükleyicisidir (24). Hücresel bağımlı lenfokinler ayrıca infeksiyonu sınırlamak için granülom oluşumunda rol oynarlar. Hücresel immunitenin gelişmesi, *Brucella* protein antijenleri ile gösterilebilen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkması ile saptanabilir (13).

Brusellozda humoral cevap olarak immünglobulin M (IgM), IgG ve IgA tipi antikorlar oluşur. Akut infeksiyonda önce IgM sınıfı antikorlar meydana gelir. Bunlar ilk haftada saptanan antikorlardır. IgG sınıfından antikorlar hastalığın ikinci haftasından başlayarak artış gösterirler ve maksimum düzeylere dördüncü haftada ulaşır (12,54). IgG sınıfı antikorlar tedavi edilmeyen olgularda en az bir yıl yüksek kalır. Tedaviye yanıt veren olgularda 3-6 ay içerisinde serum IgG titresinde 4 ila 8 kat azalma olur (12,16). Bazı olgularda düşük titredeki IgM'ler aktif infeksiyon olmaksızın aylar ya da yıllarca devam eder. IgG antikorlarının titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (55). Relaps görülen hastalarda IgG daha sonra IgA sınıfı antikor titresinde artış olur. IgG titresindeki yüksekliğin devam etmesi ya da relaps olmayan ve tedavi altındaki hastada IgG titresinde yavaş düşmenin gözlenmesi durumunda fokal infeksiyon düşünülmelidir (12).

Her ne kadar brusellozda T-hücre aracılı immun sistem rol oynasa da HIV ile infekte kişilerde bruselloz nadirdir ve HIV enfeksiyonu bruselloz insidansını arttırmamaktadır (57).

İnsanlarda *Brucella* türleri epiteloid hücreler, PMNL, lenfositler ve dev hücrelerden oluşan granülomlar oluşturur. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Granülom cevabı *B. abortus* için karakteristiktir. *B. melitensis* enfeksiyonlarında ise granülomlar küçüktür ve genellikle toksemi gözlenir. *B. suis* enfeksiyonunda eklemlerde ve dalakta kronik abse formasyonu izlenir (13).

5. KLİNİK BULGULAR

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Birçok organı tuttuğundan değişik klinik formlarda görülebilir. İnkübasyon periyodu yaklaşık 2-3 haftadır (1 hafta ile 2-3 ay arasında değişebilir). Semptomlar birden başlayabildiği gibi birkaç gün ya da bir haftadan daha uzun süre sonra başlayabilir. Hastaların çoğunda ateş, gece terlemesi, üşüme, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, artralji gibi nonspesifik belirtiler görülür. Bakteriyemik hastaların çoğunda yalnız ateş ya da ateşle birlikte artralji görülür (58).

Brucella başlangıçta lenf nodlarına yerleşir ve hematojen yolla yayılır. Retikülondotelyal sistem organlarına yerleşir ve fagositik hücrelerde çoğalır. Fagositik hücrelerden bakteriyel endotoksinin salınımı hastalığın klasik belirti ve bulgularının oluşumuna neden olur. Bu durum neden bütün ateşli *Brucella* hastalarının bakteriyemik olmadığını ya da neden bütün bakteriyemik hastaların ateşli olmadığını kısmen açıklar (58,59). Ondulan ateş önceden antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastaların uzun süreli tedavisiz takiplerinde görülebilir. Ateş genelde akşam ve gece olur. Gündüz normal derecelerde seyreder ve 2-3 hafta sürdükten sonra birkaç gün ateşsiz dönem olur. Sonra tekrar aynı ateş periyodu görülür. Özellikle *B. melitensis*'e bağlı enfeksiyonlarda görülür. Bazı hastalar ağızda garip tatdan yakınır, depresyon izlenebilir. Fiziksel anormallikler nadirdir (2,12). İlimli

lenfadenopati %10-20 oranında, hepatosplenomegali olguların %20-60'ında vardır (41).

Semptomların süresine göre temelde üç farklı klinik formu vardır. Bunlar akut, subakut ve kronik formdur. Bu klinik formların dışında asemptomatik, subklinik, fokal ya da komplikasyonlu, relaps ya da reinfeksiyon şeklinde de görülebilir (60).

Akut form; hastalık belirtilerinin başlamasından sonraki 8 haftalık süreye kadar olan dönemdir. Ateş, halsizlik, iştahsızlık, başağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, myalji ve artralji vardır. Hastaların %85'inden fazlasında ateş 38,5 °C'nin üzerindedir. Splenomegali ve hepatomegali %6-35 oranında vardır. Herhangi bir organ tutulumu olabilir. En sık artrit (%40-50) izlenir (11).

Subakut form; 2 ay–1 yıl arasında semptomların sürdüğü vakalardır. Eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi alan veya yanlış tanı nedeni ile uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenir. Ülkemizde nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedenlerindedir. Bu hastalarda en sık belirtiler yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ile ateşin ondülan hal almasıdır. Sıklıkla hepatomegali vardır. Bazen çeşitli sistemleri tutan bulgularla ortaya çıkabilir. En sık çıkan bulgu eklem ağrıları şeklinde görülür (11,16).

Kronik form; hastalık 1 yıldan fazla sürdüğü takdirde hastalığın kronikleştiği kabul edilir. Tanı oldukça güçtür ve dört şekilde ortaya çıkabilir; hastalık sinsi seyir gösterebilir, akut hastalığı izleyerek tekrarlayan nüks atakları olabilir, lokalize organ tutulumları gösterebilir, antimikrobik tedaviye yanıtızsız olabilir. Kronik seyirli vakaların %85'i asemptomatiktir. Ateş hastaların ancak %25-50'sinde görülür. Fizik bulgular akut veya subakut vakalardaki kadar zengin değildir (61).

Kronik form çocuklarda nadir izlenirken yaşlılarda sık görülür (7). En önemli laboratuvar bulgusu IgG antikor titresinin yüksek seviyede devam etmesidir. Bazı hastalarda spesifik olmayan şikayetler uzun süre devam

edebilir. Ancak hastalığa ait objektif bulgular veya antikor titresinde artış yoktur. İyileşmenin gecikmesinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. İnfeksiyonun alevlendirdiği psikonevroz nedeniyle hastaların yakınmalarının devam edebileceğine inanılmaktadır (2).

Subklinik ya da asemptomatik form; tanı pozitif seroloji ile konur. Hastada hastalığın semptom ve bulguları yoktur. Genellikle çiftçiler, mezbahane çalışanları ve veterinerlerde gözlenir (6).

Relaps-reinfeksiyon; bruselloz tam tedavi edilmesine rağmen %4-41 oranında relaps görülür (62). Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Relaps ve reinfeksiyonun ayırt edilmesi zordur. Hastalarda humoral ve hücrel yanıt olduğu halde oluşan antikorların koruyuculuğu yoktur (60). Relaps olgularda tanı güçtür. Kan kültüründen etken izolasyonu %60-70'i geçmez (63,64).

6. KOMPLİKASYONLAR

Gastrointestinal Sistem

İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ishal veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem şikayetleri bruselloz hastalarının yaklaşık %70'inde vardır (13). Patolojik lezyonlar peyer plaklarının inflamasyonu ile birlikte intestinal mukozanın hiperemisidir (2).

Hepatobilier Sistem

Karaciğer tutulumu kendisini karaciğer enzimlerinde yükseklikle gösterebilir. En sık *B. melitensis* ve *B. suis*'e bağlı infeksiyonlarda görülür. Bu iki etkenle oluşan infeksiyonlar kazeifiye hepatik granülom ve mikroabse ile ilişkili iken, *B. abortus* ile ilişkili infeksiyonlar karaciğerde non-kazeifiye granülom oluşumu ile karakterizedir (12).

Brusellozda izlenen hepatit antimikrobiyal tedavi ile düzelir. Diğer nedenlerin olmadığı durumlarda (hepatit C ve alkolizm) inflamasyon şiddetli olsa dahi siroz gelişmez (2).

İskelet Sistemi

Brusellozun en sık görülen fokal formudur. Kemik ve eklem yakınmaları tüm brusellozlu olguların %10-85'inde rastlanır (65). Sakroileit ve spondilit en sık tutulan bölgelerdir. Sakroileit daha çok genç yaşlarda, spondilit ileri yaşlarda görülür. Spondilitde genellikle lomber bölge tutulumu görülür (2,66).

Vertebral osteomyelit uzun süreli antibiyotik tedavisi ve çoğu kez cerrahi girişim gerektirmesi nedeniyle brusellozun ciddi bir komplikasyonudur. En sık 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde görülür (67). İskelet sistemi ile lezyonlar septik artrit, tenosinovit ve bursit şeklinde de olabilir (68,69).

Hematolojik Komplikasyonlar

Brusellozun seyrinde anemi ve lökopeni oldukça sık izlenirken, trombositopeni, pansitopeni, akut hemoliz, dissemine intravasküler koagülasyon ve bisitopeni daha az izlenmektedir (70,71).

Pansitopeni sıklığı değişik serilerde %3-21 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (72-74). Pansitopeni etyopatogenezi net olmamakla birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Hipersplenizm, hemofagositoz, kemik iliğinde granülom oluşumu, kemik iliği hipoplazisi ve immun yıkım gibi mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmektedir (75,76). Hematolojik problemler geçici olup uygun antibiyotik tedavisi ile düzelmektedir (2).

Kardiyovasküler Sistem

Endokardit brusellozun nadir görülen ve en yüksek mortaliteye sahip komplikasyonudur (41). Farklı çalışmalarda *Brucella*'ya bağlı endokardit sıklığı %2'nin altında olduğu bildirilmiştir (2,77). En sık aort kapak tutulumu olur. Hem doğal hem protez kapak enfeksiyonları bildirilmiştir. Yeni kan

kültürü teknikleri ve transözefagiyal ekokardiyografi endokarditte erken tanı konulmasını sağlamaktadır. Perikardit, myokardit ve beyin, aort ve diğer damarları içine alan mikotik anevrizmalar komplikasyon olarak gelişebilir (2,41).

Solunum Sistemi

Brusellozda solunum sisteminin tutulumu nadiren (<%1-5) görülür (78). Kontamine aereoseollerin inhalasyonu veya hematogen yolla yayılım sonucu bronkopnömoni, interstisyel pnömoni, ampiyem, monosit veya lenfosit infiltrasyonunun hakim olduğu plevral effüzyon, hiler ve paratrakeal lenfadenopati, granülom ve pnömotoraks görülebilir (12,78).

Nörolojik Sistem

Nörobrusellozda nörolojik görünümler hastalığın akut ya da geç döneminde görülebilir. Akut ya da kronik menenjit en sık görülen komplikasyonlardır. Ensefalit, poliradikülönörit, psikoz, myelit, periferik nöropati, beyin abseleri, epidural abse, demyelinizan ve meningovasküler sendrom gibi farklı klinik görünümler tanımlanmıştır (2,41). Santral sinir sistemi tutulumu insidansı (%3-5) yüksek olmamasına rağmen ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanır (79). Nörobrusellozun tanısı beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda *Brucella* antikor titreleri düşük olduğu için zordur. Hastaların %30'undan daha azında kültür yöntemiyle bakteri izolasyonu yapılabilir (41,80). BOS incelemesinde lenfositik pleositoz, protein artışı ve glukoz seviyesinde hafif düşüklük izlenir. BOS kültürü yararlı olabilir, ancak izole edilmesi güçtür. Kronik brusellozda depresyon, kronik yorgunluk, amnezi ve intihar gibi psikiyatrik bozukluklar sıktır (7).

Genitoüriner Sistem

Genitoüriner komplikasyonlar olguların yaklaşık %2-20'inde görülür (81). En sık izlenen genitoüriner komplikasyon tek taraflı epididimorşitidir. *Brucella* orşitinde fokal nekroz alanları ile birlikte, granülamatöz tipte

inflamasyon oluşur (7,81-83). Brusellozda nadiren interstisyel nefrit, glomerulonefrit, piyolonefrit ve IgA nefropatisi bildirilmiştir (2,84).

Göz Bulguları

Optik nörit, üveit, keratit, endoftalmit ve episklerit görülebilir. Endoftalmit hematojen yayılım sonrası oluşur ve aköz ve vitröz sıvıdan pozitif kültürler elde edilebilir (12).

Deri Bulguları

Deri bulguları bruselloz olgularının yaklaşık %5'de gelişir. Bu lezyonlar döküntü, papül, ülser, apse, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülitdir. Kontakt dermatit infekte hayvanla teması olan veterinerlerde sık görülür (7).

7. TANI

Brusellozun hem klinik belirtilerinin nonspesifik olması hem de çok çeşitli klinik görünümle birçok hastalığı taklit etmesi tanı sorunlarına yol açmaktadır. Rutin laboratuvar incelemeleri bruselloza özgü değildir. Beyaz küre sayısı genellikle normal veya düşük olduğundan infeksiyöz bir durum olduğu atlanabilir. Anemi, lökopeni, trombositopeni sık laboratuvar bulgularındandır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi değişkendir ve tanısal değer taşımaz (2). Bu nedenlerle tanıda ayrıntılı öykü alınmalıdır.

Bakteriyolojik Tanı

Hastalığın kesin tanısı; kan, kemik iliği ve doku kültürlerinde bakterinin üretilmesi ile mümkündür (2,11,85). Kan kültür pozitifliği %15-90 arasında değişmektedir (2). Bakterinin kan kültüründe izolasyon oranının düşük olması daha çok mikrobiyolojik teknikle (alınan kan miktarı, inkübasyon süresi, körpasajlar gibi) ve hastaların önceden antibiyotik kullanımlarıyla ilişkili bulunmuştur. Hastalığın süresi uzadıkça, izolasyon olasılığı da azalmaktadır (85,86).

Bakterinin kan kültüründen izolasyon sıklığını artırabilmek için otomatize kan kültür sistemleri geliştirilmiştir. Özellikle BACTEC 9000 sistemiyle rutin yedi günlük takip süresi içinde, pozitif kültürlerin %95'den fazlası saptanabilmektedir (87). Bununla birlikte otomatize kan kültür sistemlerinde bile en az 30 gün süreyle inkübasyon ve subkültürlerin yapılması önerilir (87,88).

Bruselloz tanısında altın standart kemik iliği kültürüdür (2,86). Ancak invaziv bir tekniktir. Kemik iliği kültürü pozitif olan brusellozlu hastaların %20'sinde kan kültüründe bakteri üretilmemiştir (89). Bakteriyel izolasyonun olmadığı durumlarda tanı serolojik olarak konur (86,88).

Serolojik Tanı

Bruselloz tanısında etkenin izolasyonu ve tanımlanması önemlidir. Ancak izolasyon süresinin uzun olması, özellikle kronik olgularda olumsuz olabilmesi nedeniyle serolojik testler daha yaygın kullanılmaktadır (56). Serolojik testlerin duyarlılığı %65-95 arasında değişmektedir. Ancak endemik bölgelerde özgüllüğü düşüktür (56,90,91).

Spot Test: Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Özellikle kitle taramalarında kullanılabilir (14).

Ring Testi (Halka Deneyi): Sütte *Brucella* antikorlarını araştırmaya dayalı bir testtir (14).

Rose-Bengal Testi: *B. abortus* S99 suşu ile hazırlanan ve Rose Bengal boyası ile boyanan, tamponlu tuzlu sudaki yoğun *Brucella* antijeni kullanılarak yapılan hızlı bir tarama testidir. Lam üzerine 0.003 ml antijen ve aynı miktarda hasta serumu damlatılarak, 4 dakika süre ile karıştırılıp aglutinasyon olup olmadığı değerlendirilir (14). *Y.enterocolitica* O:9 suşuyla verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitifliklere yol açabilir. Pozitif bulunduğu

Standart Tüp Aglütinasyon testi (SAT) ile doğrulanmalıdır (2,92). Sensitivitesi %96 ile %100 arasında değişir (91,92).

Standart Tüp Aglütinasyon Testi (SAT): Serolojik testler arasında en çok kullanılan testlerdendir (12). Kullanılan antijen *B. abortus*'un S kolonilerinden (suş 1119-3) hazırlanan fenolle inaktive edilmiş standart süspansiyondur. LPS benzerliğinden dolayı *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis*'le benzer şekilde sonuç verir. SAT düşük spesifitesi diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. SAT hastalığın seyrini göstermede önemli olan farklı immünglobulin sınıflarını ayırt edemez, serumdaki total antikor miktarını ölçer (56,92). Ig G tipi antikorlar ile daha güçlü aglütinasyon geliştiği için akut olgularda daha duyarlıdır (56). Testin duyarlılığı %94-100 olarak bildirilmektedir (93,94).

Klinik tablosu brusellozla uyumlu kişilerde 1/160. ve üzerindeki tüp aglütinasyon titreleri veya seri serum örneklerinde titrede dört kat artış anlamlıdır (15,26). Tüp aglütinasyon testi; hastalığın erken döneminde, *B. canis* infeksiyonunda, inkomplet antikorların varlığında negatif sonuç vermektedir (13,95). Hastalığın endemik olduğu yerlerde 1/320 titrenin kriter olarak kullanılması daha spesifik olabilir (3,96).

2-merkaptoethanol testi veya rivanol testi: SAT serumdaki total antikor miktarını ölçer. Hasta serumu önce 2-merkaptoethanol veya rivanol ile muamele edilirse IgM sınıfı antikor molekülleri yıkıma uğrar. Bu işlemi takiben saptanacak pozitiflik IgG'lere bağlı olarak gelişecektir. Kronik bir infeksiyondan şüpheleniliyorsa bu durumda reaktivasyon markırı olarak kabul edilen IgG'nin aglütinasyon titresinin gösterilmesi gerekir. Bu yöntem relaps tanısında yararlıdır (14,56).

Coombs Testi: Bazı bruselloz olgularında, klinik olarak bruselloz düşünülmekle birlikte SAT negatif sonuç verebilmektedir. Bu hastaların serumları blokan antikorlar açısından araştırılmalıdır (14). Bloke edici ya da blokan antikorlar olarak tanımlanan bu tip immünglobulinlerin varlığında,

antijen-antikor birleşmesi gerçekleşmekte, fakat aglütinasyon meydana gelmemektedir (17). Standart tüp aglütinasyon deneyinde aglütinasyon vermeyen tüplerdeki bakteriler, tuzlu su ile üç kez yıkanıp küçük tüplerde yeniden süspansiyon hazırlandıktan sonra, her tüpün üzerine birer damla Coombs serumu (Anti insan serum globulini) damlatılır. Tekrar etüve kaldırılarak 24 saat sonra yeniden değerlendirilir (14). Ortama ilave edilen Coombs serumu, antikorlar arası köprüler kurarak gerçek seropozitifliğin ortaya çıkmasını sağlar. Bu testin özellikle düşük titrede antikor içeren veya negatif sonuç alınan kronik olguların belirlenmesinde önemi vardır (17).

Coombs testinde 1/320 ve üzerindeki titreler tanı koydurucudur (97). 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 (55,56,93,95). Özellikle serum yüksek titrede antikor içerdiği zaman aglütinasyon düşük serum dilüsyonlarında maskelenebilir. Bu duruma 'antikor fazlalığı zonu' veya 'prezon' adı verilir. Ancak serum örnekleri sulandırılmalarının oldukça ileri oranlarda tutulması ile prezon olayı önlenir (56).

Brucellacapt Testi: Son yıllarda "sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" sistemine dayanan immunocapture aglütinasyon tekniği temeline dayanır. Bu yöntemde kuyucuklar IgG, IgM, IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Test *Brucella*'ya karşı oluşan üç antikor da tespit eder. Brucellacapt kuyucuklarda gerçekleşen ve Coombs antiserumu ile yapılan *Brucella* aglütinasyon testidir (98).

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Diğer pekçok testde LPS'ye bağlı antikorlar ölçülürken ELISA yöntemi ile sitoplazmik proteinler tespit edilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü, SAT'e göre daha yüksek bulunmuştur ve diğer serolojik testlerin negatif olduğu durumlarda pozitif olabilir.

Nörobruselloz vakalarında BOS'da antikor aramak için uygun bir yöntemdir (2,55,79).

Kompleman Fiksasyon Testi: Makro veya mikro teknikle uygulanabilir. Coombs testi ile aynı değerde sonuç alınır (14). Tüp aglütinasyon testi sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, geç kronik safha ve aşılmalarda önemli tanı yöntemidir (92).

Polymerase Chain Reaction (PCR): Avantajları tanıda duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, hızlı sonuç verebilmesi, doku örneklerinde çalışılabilir olması, laboratuvar personelinin infekte olma riskinin az olması ve brusellozun fokal komplikasyonlarının tanısında yararlı olmasıdır. Ancak *Brucella* tanısında kullanılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (27, 97).

8. TEDAVİ

Brusellozda antimikrobiyal tedavi semptomları hafifletir, komplikasyonları azaltır ve hastalık süresini kısaltır (2). *Brucella* intasellüler bir mikroorganizma olduğu için tedavide kullanılacak antibiyotikler hücre içine iyi penetre olmalıdır. Pekçok antibiyotığın *Brucella*'ya karşı in-vitro etkinliği gösterilmesine rağmen, bakterinin makrofaj ve RES hücrelerine yerleşmesi nedeniyle in-vivo etkinliği olmayabilir. Bu nedenle verilen antibiyotığın makrofajlar içine girebilmesi ve bakterisid etkili olması gerekmektedir. Başarılı bir tedavi için uzun süreli ve kombine tedavi, bazı vakalarda cerrahi tedavi gerekebilir (2,12,13).

Brucella'da in-vitro duyarlılık testlerine yönelik standart bir yöntem olmaması, test sonuçlarının pH, inokulum miktarı ve besiyeri gibi pekçok faktörden etkilenmesi, relaps ve direnç arasında bağlantı olmaması nedeniyle rutin duyarlılık testi uygulanmamaktadır (99).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1986 yılında *Brucella* tedavisinde doksisisiklin (günde 2 kez 100 mg, 6 hafta) ve streptomisin (1 g/gün, 2-3 hafta) ya da doksisisiklin (günde 2 kez 100 mg, 6 hafta) ve rifampisin (600-900 mg, 6

hafta) rejimini önermektedir. Relaps oranı %5-15 arasında değişmektedir. Doksisisiklin aynı dozda, 6 hafta ve gentamisin 5 mg/kg günde 1 kez 1 hafta kullanılması alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (100).

Solera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doksisisiklin ve streptomisin rejiminin, doksisisiklin ve rifampisin rejiminden daha etkili olduğu saptanmıştır (101).

8 yaş altındaki çocuklar ve gebeler tetrasiklin ve kinolonlarla tedavi edilmemelidir. WHO rifampisin ile monoterapi önermekte diğer kaynaklar ise ko-trimoksazol ile monoterapiyi ya da bu iki ilacın kombinasyonunu önermektedir. Veriler sınırlı olmakla birlikte ko-trimoksazol monoterapisi 6 aya kadar kullanılmalıdır. Tablo-3'de komplikasyonu olmayan ve gebe olmayan erişkinlerde metaanaliz sonucu elde edilmiş tedavi önerileri gösterilmiştir (102).

Komplikasyonlarda Tedavi

Spondilodiskit

Aminoglikozid içeren rejimler rifampisin içeren rejimlere göre daha üstün olabilir. Tedavi süresi 3 aydan az olmamalıdır. Spinal manyetik rezonans inceleme (MRI) bulguları kayboluncaya kadar ya da bulguların rezolüsyonuna kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (100).

Nörobruselloz

Optimum tedavi süresi ve antibiyotik kombinasyonu bilinmiyor. Streptomisin içeren rejim önerilmiyor. Çünkü bu ilaç BOS'da terapötik düzeye ulaşmamaktadır. En az iki veya üçlü kombine tedavi kullanılmalıdır. Doksisisiklin tetrasikline göre kan beyin bariyerini daha iyi geçer ve trimetoprim-sulfametoksazol ve rifampisin ile kombine edildiğinde başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bazı 3'üncü kuşak sefalosporinler BOS'da yüksek konsantrasyona ulaşabilir, fakat *Brucella*'ya duyarlılığı değişkendir. Nörobrusellozda kortikosteroidler sıklıkla önerilmekle birlikte etkinliğini

kanıtlayan kontrollü çalışmalar yoktur. Nörobruselloz vakalarında tedaviye klinik cevaba göre 6-9 ay devam edilmelidir (2, 12,13).

Endokardit

Endokardit tedavisinde kombinasyon tedavisi ile birlikte çoğunlukla kapak replasmanı gerekir. Konjestif kalp yetmezliği ve protez kapak yokluğunda, tedavi başlangıcına göre kısa süreli hastalık öyküsü olanlarda, konservatif tedavi yeterli olabilir. Uzun süreli en az 8 hafta tedavi gerekir. Kapak replasmanı yapılması durumunda cerrahi sonrası birkaç hafta daha tedaviye devam edilmelidir (103, 104).

9. KORUNMA

İnsan brusellozunun kontrolü için evcil hayvanlarda hastalığın kontrolü ve eliminasyonu gerekmektedir. Etkili canlı bakteri aşılı *B. abortus* (suş 19) ve *B. melitensis* (suş Rev-1) türlerine karşı hazırlanmıştır. Sığırların *B. abortus* 19 ya da RB51 suşu ile koyun ve keçilerin *B. melitensis* Rev1 ile aşılanmaları sonucunda benzer türlere karşı duyarlılık 1000 kat ya da daha fazla azalmaktadır. Fakat *B. abortus* 19 suşu sığırları *B. melitensis*'e karşı korumamaktadır. *B. suis* veya *B. canis*'e karşı aşı yoktur. Bu aşılar insanlar için patojeniktir ve bruselloza neden olabilir, buyüzden insanlarda kullanılan güvenli ve etkili bir aşı yoktur (2,50).

Kırsal bölgelerde yaşayanlar başta olmak üzere halk, çiğ süt ve süt ürünlerinin kullanılmaması veya uygun şekilde tüketilmesi için bilinçlendirilmelidir. Süt pastörize edilerek tüketilmeli, peynir ise kaşar veya tulum olarak tüketilmelidir (6,12,50).

Brucella bioterörizmde de kullanılmaktadır. 10-100 bakterinin aerosol yol ile alınması yeterlidir. Semptom ve belirtiler diğer yollarla bulaş ile benzerdir. Hastaların izolasyonu gerekmez. 3-6 hafta doksisiklin ve rifampisin kombinasyonu önerilir (105).

Tablo-2: Komplasyonu olmayan ve hamile olmayan erişkinlerde bruselloz tedavisi için öneriler (102)

	WHO/FAO 1986	Ioannina 2007	Güncel dergiler*
Birinci seçenek rejim	Doksisisiklin 6 hafta+rifampisin 6 hafta	Doksisisiklin 6 hafta+streptomisin 2-3 hafta	Doksisisiklin 6 hafta+rifampisin 6 hafta+ gentamisin 2 hafta ya da doksisisiklin 6 hafta+gentamisin 2 hafta
Alternatif	Tetrasiklin 6 hafta+streptomisin 2-3 hafta	Doksisisiklin 6 hafta+rifampisin 6 hafta	Doksisisiklin 6 hafta+streptomisin 2 hafta Doksisisiklin+rifampisin 6 hafta ya da tetrasiklin 6 hafta + gentamisin/streptomisin 2 hafta
İkinci seçenek rejim	-	Doksisisiklin 6 hafta+ gentamisin 1 hafta	
Opsiyonel, zayıf kanıt	Ko-trimoksazol	Ko-trimoksazol+doksisisiklin+diğer 6 hafta ya da ofloksasin veya siprofloksasin+ doksisisiklin +/- diğer 6 hafta	Ko-trimoksazol+ doksisisiklin/rifampisin 6 hafta
Tavsiye edilmeyen	-	Azitromisin ya da meropenem	Monoterapi ya da 30 günün altında tedavi ya da kinolon rifampisin/doksisisiklinle kombine veya kombine olmadan

*Randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmiş yayınlar incelenmiştir. Yayınlarda en sık kullanılan önerilere göre tedavi süreleri (Tabloda) ve önerilen dozlar: doksisisiklin günde 2 kez 100 mg, gentamisin 240 mg günde bir kez, rifampisin 900 mg günde bir kez, streptomisin 1 gr günde 1 kez, tetrasiklin-hidroklorid 500 mg günde 4 kez. Aminoglikozidler intramuskuler (IM) uygulanmalı, diğerleri oral.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denizli ilinde yapılan bu araştırma 17.12.2008 ve 17.06.2010 tarihleri arasında yürütülmüş kesitsel bir araştırmadır. Araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 25.08.2008 tarih ve 09 sayılı karar ile onaylandı. 04.12.2008 tarih ve 06 sayılı karar ile üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından desteklenmiştir. Yapılacak araştırmanın içeriği hakkında Denizli İl Sağlık Müdürlüğü yetkilileri bilgilendirildi. Araştırmanın yapılabilmesi için 10.10.2008 tarih ve 18809 sayılı yazı kararı ile Denizli İl Sağlık Müdürlüğü'nden 10.10.2008 - 31.12.2009 tarihleri arasında geçerliliği olan Araştırma İzin Belgesi alındı.

Uygulanacak anket formu tarafımızdan hazırlandı ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından düzenlendi (Ek-1).

Örnek Seçimi ve Uygulama

Araştırma; Denizli İl Sağlık Müdürlüğü'ne daha önceki yıllarda en fazla *Brucella* bildirimini yapan dört ilçe (Çivril, Buldan, Honaz ve Bozkurt) ve yöresinde yapıldı. Bu bölgelerde hayvancılıkla uğraşanların listesi Tarım İl Müdürlüğü'nden temin edildi. Verilere göre 8148 aile hayvancılıkla uğraşıyordu. *Brucella* prevalansı %5 olarak kabul edilip %2 sapma ile %95 güven aralığında minimum örneklem büyüklüğü 440 olarak kabul edildi.

440 hane 4 ilçeye kayıtlı olan nüfusa göre dağıtılarak Çivril'den 265, Buldan'dan 72, Honaz'dan 65 ve Bozkurt'dan 38 ailenin araştırmaya alınmasına karar verildi.

Büyükliğe orantılı sistematik örnekleme yöntemi ile 44 ayrı nokta (yerleşim yeri) belirlenmesine ve her yerleşim yerinden 10 aile seçilerek örnekleme alınacak 440 hane listeden seçilmiştir.

Tarım İl Müdürlüğü'nden elde edilen listeden sistematik örnekleme yöntemi ile Çivril'de 27, Buldan'da 7, Honaz'da 6 ve Bozkurt'da 4 nokta (yerleşim yeri) belirlendi. Her noktadan 10 aile belirlenerek toplamda 440 aile ile araştırma yapıldı. Çivril'de Bekirli, Yakacık, Beyköy, Gürpınar, Özdemirci, Karalar, Gümüşsu, Seraserli, Sundurlu, Çıtak, Kızılcayer, Karayahşiler, Ömerli, Yeşilyaka, Irgılı, Koçak, Çetinler, İshaklı, Tekke, Emirhisar, Kıralan toplamda 21 köyde araştırma yapıldı. Büyüklüğe orantılı sistematik örnekleme yöntemi ile Irgılı ve Gürpınar'da 3 nokta, Kıralan'da 2 nokta belirlendiği için toplamda 27 noktaya tamamlandı. Buldan'da Dımbazlar, Kaşıkçı, Kurudere, Hasanbeyler, Alandız, Yeniçam ve Gülalan olmak üzere 7 köyde, Honaz'da Yukarıdağdere, Dereçiftlik, Karaçay, Kızılyer, Aşağıdağdere, Sapaca olmak üzere 6 köyde, Bozkurt'da Yenibağlar, Alikurt, Çambaşı ve İnceler olmak üzere 4 köyde araştırma yürütüldü.

Seçilen her bir nokta (yerleşim yeri) için 20 aile 1 asil ve 1 yedek rastgele sayılar tablosuna göre belirlendi. Özellikle asiller alındı. Asile ulaşılamadığı takdirde bir altında olan yedek aile çalışmaya alındı, o yer için listenin sonuna gelindiği takdirde listenin başına dönülerek örnek seçimine devam edildi ve toplam 10 aileye tamamlandı.

Bu dört ilçede ve örneğe çıkan yerleşim yerlerinde Mayıs-Temmuz 2009 tarihleri arasında kan alma ve anket uygulaması yapıldı. Araştırma grubuna alınan ailedeki 18 yaş ve üzeri kişiler kan örneklerinin alınması ve anket uygulaması öncesinde çalışma ve sonuçları hakkında bilgilendirildi ve gönüllü olur formu okutularak kendi istekleri ile çalışmaya katıldıklarına dair imzaları alındı. Gönüllü olan kişiler araştırmaya dahil edildi.

Araştırma grubuna alınan kişilerin adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği, ev adresi, telefon numarası, eğitim durumu, sosyal güvencesi gibi tanımlayıcı bilgileri; hayvan yetiştiriciliği, hangi hayvanı beslediği ve sayısı, hayvanla temas sırasında eldiven kullanımı, hayvanların düzenli veteriner kontrolünde olması ve *Brucella* aşısı olup olmadığı, son bir yıl içinde hayvan kesimi ve hayvanlarında ölüm ve düşük görülme durumu, süt ve süt ürünleri yapma ve

tüketme durumu, kendisinde ve yakın çevresinde bruselloz tanısı alan kişi varlığı varsa tedavi süresi, kullanılan ilaçlar ve nüks olup olmadığı ile son bir yılda brusellozla ilgili olabilecek yakınmaları ile ilgili soruları içeren anket formu, her bir kişi ile yüz yüze görüşülerek uygulandı. Gözlemciler arası farklılık olmaması açısından anket bir araştırmacı tarafından uygulanmıştır.

Anket uygulamasında yakınmalar kaydedilirken bir haftadan daha uzun süren yakınmalar var kabul edildi. Bir haftadan kısa süren yakınmalar üst solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi rahatsızlıklarla karışmaması için yok kabul edildi. Yapımından itibaren iki ay geçmeyen ve süt kaynatılmadan yapılan peynir taze peynir olarak nitelendirildi.

Her bireyden anket uygulaması ile beraber yaklaşık 10 ml kan alındı. Kanlar aynı gün içerisinde soğuk zincire uyularak Pamukkale Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Alınan kan örnekleri dakikada 1500 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 1.5 ml taksimatlı eppendorflara kondu. Bu serumlar derin dondurucularda Pamukkale Üniversitesi Kan Bankasında -80 °C, Pamukkale Üniversitesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında -70 °C'de saklandı.

Kan örneklerinin alınması sırasında 5 ve 10 ml'lik yeşil uçlu enjektör, 5 ml vakumlu jelli tüp, kan alınan bölgenin dezenfeksiyonu için alkol ve pamuk kullanıldı.

Ulaştırılan serum örnekleri biriktirilip, tüm kanlar toplanınca çalışma bitiminde topluca Pamukkale Üniversitesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

Laboratuvar Aşamasında Kullanılan Gereçler

1. Otomatik ayarlı pipet (100-1000 µL)
2. Otomatik ayarlı pipet (10-100 µL)
3. Sarı pipet ucu
4. Mavi pipet ucu

5. 13 x 100 ml cam tüp
6. Tüp sporu (50 delikli)
7. Rose Bengal 5 ml latex tek antijen (DIALAB)
8. *Brucella abortus* 50 ml tp aglütinasyonu (CROMATEST)
9. Antihuman globulin (MILLIPORE)
10. Plastik plaklar (2 cm çaplı)
11. Plastik krdan
12. %0.9 sodyum klorür içeren izotonik solusyon (Serum fizyolojik)

Serolojik Testlerin Uygulanması

Rose-Bengal testinde antijen olarak Rose-Bengal boyası ile boyanan *Brucella abortus* bakterilerinin tamponlu tuzlu sudaki standart suspansiyonunu içeren ticari antijen kullanıldı. Temiz ve üzerinde altı adet 2 cm çapında yuvarlak çalışma kutucuğu olan plastik plaklar temin edildi. Bu plaklar çalışılan serum örneğindeki numaralara göre numaralandırıldı. Plak zerine 100 (µL)'lk otomatik ayarlı pipetin ucuna sarı pipet ucu takıldıktan sonra 50 µL serum damlatıldı. zerine 17 µL Rose-Bengal antijeni eklendi. Plastik krdan ile karıştırıldı. Dairesel hareketlerle 4 dakika çevrildikten sonra aglütinasyon varlığı değerlendirildi. Sonuçta iri tanecikli aglütinasyon oluşumu pozitif, homojen görünüm negatif olarak değerlendirildi. Rose-Bengal test sonucu pozitif saptanan serumlara Standart Tp Aglütinasyon testi uygulandı.

Standart Tp Aglütinasyon testi için 13x100 ml 10 adet tp, tüp sporuna yerleştirildi. Tüm tüpler çalışılan hasta serumunun numarasına göre numaralandırıldı. 1000 (µL)'lik otomatik ayarlı pipetin ucuna mavi pipet ucu takıldıktan sonra ilk tüpe 900 µL serum fizyolojik konuldu, diğer kalan 9 tüpe 500 µL serum fizyolojik konuldu. İlk tüpe 100 (µL) pipet ile 100 µL hasta serumu eklendi, pipetaj yapılarak karıştırıldı ve sonuçta ilk tp 1000 µL'ye tamamlandı. Birinci tüpten 0.5 ml ikinci tüpe ve ikinci tüpten 0.5 ml üçüncü tüpe 1000 (µL)'lik pipet ile aktarıldı. Onuncu tüpe kadar işleme devam edildi, onuncu tüpten 0,5 ml dışarı atıldı. Tüm tüplere 1000 (µL)'lik pipet ile 0.5 ml *Brucella abortus* tp aglütinasyon solusyonu (standart anti-*B. abortus* serumla standardize edilmiş *B. abortus* S99) ilave edildi ve pipetajla

karıştırıldı. Tüplerde serum dilüsyonları 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, 1/2560, 1/5120, 1/10240 oldu. Tüpler 37 °C'de 18-20 saat inkübe edildi ve inkübasyon tamamlandıktan sonra tüpler karıştırılarak aglütinasyon değerlendirildi. En son aglütinasyon görülen tüpün titresi pozitif kabul edildi. *Brucella* seropozitifliği için 1/160 ve üzerindeki titreler anlamlı olarak değerlendirildi. 1/160'ın altındaki titrelerde pozitiflik saptanan ya da aglütinasyon görülmeyen ve test sonucu negatif olarak değerlendirilen serum örneklerine Coombs testi yapıldı. 1/160 ve üzerindeki titrelerde Coombs testi çalışılmadı.

Coombs testi çalışılacak olan tüpler 37 °C'de 24 saat inkübe edilmek üzere tekrar etüve kaldırıldı. Inkübasyon sonrasında tüplerin üzerine 2 ml serum fizyolojik ilave edilerek 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında üst sıvısı atılarak dip kısmı kullanıldı ve üzerine tekrar 2 ml serum fizyolojik eklendi ve tekrar 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Bu yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı. En son santrifüj sonrası tüplerdeki üst sıvı atılıp dip kısmı kaldıktan sonra tüplere 1 damla Coombs serumu (anti-insan serum globulini) damlatıldı. Tüm tüpler tekrar 37 °C'de 24 saat etüve kaldırıldı ve inkübasyon tamamlandıktan sonra tüpler karıştırılarak aglütinasyon değerlendirildi. En son aglütinasyon görülen tüpün titresi pozitif kabul edildi ve 1/320 ve üzerindeki titreler seropozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmaya dahil edilen kişilere ait verilerin kaydedildiği formdaki bilgiler *Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Windows 10* paket programı kullanılarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İsimsel verilerin karşılaştırılmasında chi-square testi, ikili ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında student t-testi kullanıldı. Çoklu analizlerde ise logistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Denizli İli'nin dört ilçesinde ve yöresinde (Çivril, Buldan, Honaz ve Bozkurt) 17.12.2008 ve 17.06.2010 tarihleri arasında yapılan bu çalışmaya 1133 kişi alındı. *Brucella* prevalansı %2.3 (n=26) olarak saptandı.

Araştırmaya alınan kişilerin %46.8'i (n=530) erkek, %53.2'si (n=603) kadındı. *Brucella* seropozitifliği araştırma grubundaki erkeklerin %2.6'sında (n=14), kadınların %2'sinde (n=12) bulundu. Seropozitif saptanan kişiler arasında ise erkeklerde %53.8 oranında daha yüksek oranda seropozitiflik görüldüğü tespit edilmesine rağmen cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.595) (Tablo-3).

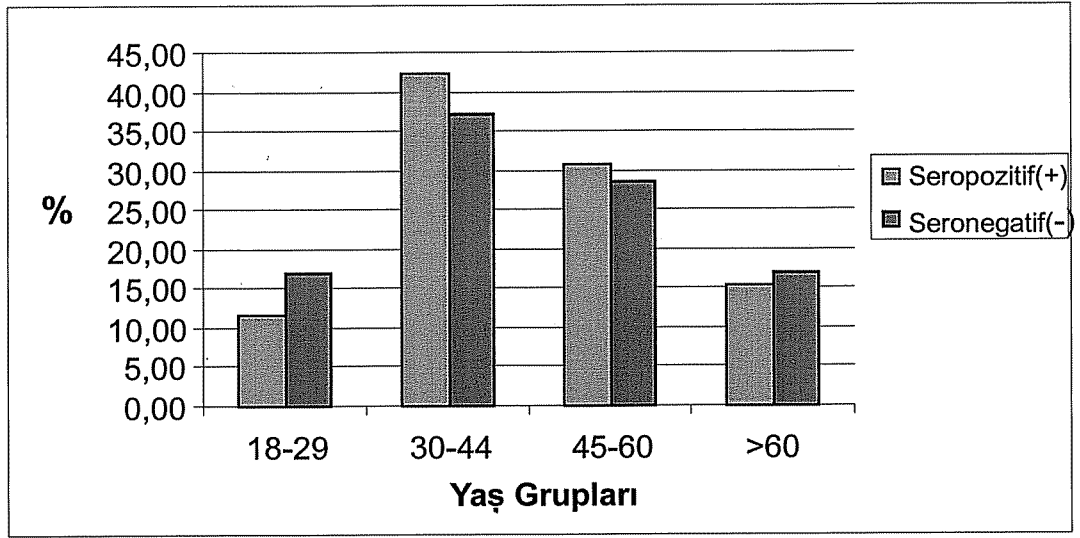
Tablo-3: Araştırma grubunun, *Brucella* seropozitifliği saptanan ve saptanmayan kişilerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Kişi n (%)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
Erkek	530 (46.8)	14 (2.6)	516 (97.4)
Kadın	603 (53.2)	12 (2.0)	591 (98.0)
Toplam	1133 (100.0)	26 (2.3)	1107 (97.7)

Araştırma grubuna alınan kişilerin yaş ortalaması 44.85 ± 15.08 (dağılımı 18-90), *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin yaş ortalaması 45.26 ± 13.55 idi. Yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.889). Tablo-4'de görüldüğü gibi araştırma grubunun ve seropozitif saptanan kişilerin çoğu 30-44 yaş arasındaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.858) (Tablo-4 ve Şekil-2).

Tablo-4: Araştırma grubunun ve seropozitif kişilerin yaş grupları dağılımı

Yaş Grupları	Kişi n (%)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
18-29	194 (17.1)	3 (1.5)	191(98.5)
30-44	422 (37.2)	11 (2.6)	411(97.4)
45-60	323 (28.5)	8 (2.5)	315 (97.5)
>60	194 (17.1)	4 (2.1)	190 (97.9)
Toplam	1133 (100.0)	26 (2.3)	1107 (97.7)



Şekil-2: Seropozitif ve seronegatif saptanan kişilerin yaş grupları dağılımı

Araştırma grubuna alınan 1133 kişinin %66.2'si ilkokul mezunu, %11.9'u okuryazar değil, %10.3'ü ortaokul mezunu, %9.7'si lise ve üniversite mezunu ve %1.9'u okuryazar olarak tespit edildi. Seropozitiflik en fazla okuryazar olmayanlarda (%4.4 ve n=6) ve ilkokul mezunlarında (%2.3 ve n=17) saptanırken, okuryazar olanlarda ve üniversite mezunlarında hiç saptanmadı fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,442) (Tablo-5).

Araştırmaya alınan kişilerin meslekleri değerlendirildiğinde 1065 (%94.0) kişi hayvancılıkla uğraşıyordu, 18 (%1.6) ev hanımı, 16 (%1.4) işçi, 11 (%0.9) öğrenci, 4 (%0.4) memur, 2 (%0.2) kasap ve 17 (%1.5) kişi diğer meslek grubundan kişiler olarak tespit edildi. Seropozitif saptanan kişilerin

hepsi hayvancılıkla uğraşıyordu ve çiftçilikle uğraşan kişilerin %2.4'ünde (n=26) *Brucella* seropozitifliği tespit edildi. Meslek dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.397) (Tablo-6). İstatistiksel analiz hayvancılıkla uğraşan ve diğerleri olarak 2 grup halinde birleştirilerek yapıldı.

Tablo-5: Araştırma grubunun, seropozitif ve seronegatif kişilerin eğitim durumuna göre dağılımı

Eğitim durumu	Kişi n (%)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
Okuryazar değil	135 (11.9)	6 (4.4)	129 (95.6)
Okuryazar	22 (1.9)	0 (0.0)	22 (100.0)
İlkokul	750 (66.2)	17 (2.3)	733 (97.7)
Ortaokul	117 (10.3)	1 (0.9)	116 (99.1)
Lise+Üniversite	109 (9.7)	2 (1.8)	107 (98.2)

Tablo-6: Araştırma grubunun ve seropozitif kişilerin meslek gruplarına göre dağılımı

Meslek	Kişi n (%)	Seropozitif n (%)
Hayvancılık	1065 (94.0)	26 (100.0)
İşçi	16 (1.4)	0 (0.0)
Öğrenci	11 (0.9)	0 (0.0)
Ev hanımı	18 (1.6)	0(0.0)
Memur	4 (0.4)	0 (0.0)
Kasap	2 (0.2)	0 (0.0)
Diğer	17 (1.5)	0 (0.0)

Brucella seropozitifliği saptanan kişilerin %3.7'si (n=6) sigortalı ve %3.1'i bağıkurlu iken (n=12) sosyal güvence durumu ile *Brucella* seropozitifliği görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (p=0,351) (Tablo-7).

Tablo-7: Araştırma grubunun, seropozitif ve seronegatif kişilerin sosyal güvencelerinin dağılımı

Sosyal güvence	Kişi n (%)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
Memur	25	0 (0.0)	25 (100.0)
Yeşilkart	49	1 (2.0)	48 (98.0)
Sigorta	164	6 (3.7)	158 (96.3)
Sosyal güvence yok	288	5 (1.7)	283 (98.3)
Bağkur	382	12 (3.1)	370 (96.9)
Emekli	225	2 (0.9)	223 (99.1)

Daha önce *Brucella* geçiren kişilerde *Brucella* seropozitifliği %13.6 (n=9) daha fazla saptanırken hiç *Brucella* geçirmeyenlerde oran %1.6 (n=17) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0001) (Tablo-8).

Tablo-8: Daha önce *Brucella* geçirme öyküsü ile *Brucella* seropozitifliği saptanması arasındaki ilişki

Daha önce <i>Brucella</i> geçirme (n)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
Evet (66)	9 (13.6)	57 (86.4)
Hayır (1066)	17 (1.6)	1049 (98.4)

Araştırmaya alınan kişilerin ilçelere göre dağılımında Çivril'den 715 (%63.1), Buldan'dan 169 (%14.9), Honaz'dan 157 (%13.9) ve Bozkurt'dan 92 (%8.1) kişi araştırmaya dahil edildi. Toplam *Brucella* prevalansı %2.3 (n=26) olarak saptandı. İlçeler arasında en yüksek *Brucella* prevalansı %5.4 (n=5) ile Bozkurt'da, daha sonra %3.2 (n=5) ile Honaz'da, %2 (n=14) ile Çivril'de tespit edilirken en az %1.2 (n=2) ile Buldan'da tespit edildi. *Brucella* seropozitifliği saptanması açısından ilçeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.117) (Tablo-9).

İlçelerin köylerinde Tablo-10'da görüldüğü gibi *Brucella* seropozitifliği en fazla Bozkurt'un Yenibağ köyünde %13.6 (n=3) saptanırken, Bozkurt'un

Çambaşı ve İnceler, Honaz'ın Dereçiftlik ve Sapaca, Buldan'ın Gülalan, Kaşıkçı, Kurudere, Alandız, Hasanbeyler ve Yeniçam, Çivril'in Bekirli, Beyköy, Özdemirci, Gümüşsu, Çıtak, Kızılcayer, Karayahşiler, Ömerli, Yeşilyaka, Koçak, İshaklı, Kırılan ve Tekke köylerinde seropozitiflik saptanmadı. İlçeler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.129$) (Tablo-10).

Tablo-9: Araştırma grubunun, *Brucella* seropozitifliği saptanan ve saptanmayan kişilerin ilçelere göre dağılımı

İlçeler	Toplam Kişi n (%)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
Bozkurt	92 (8.1)	5 (5.4)	87 (94.6)
Honaz	157 (13.9)	5 (3.2)	152 (96.8)
Çivril	715 (63.1)	14 (2.0)	701 (98.0)
Buldun	169 (14.9)	2 (1.2)	167 (98.8)
Toplam	1133 (100.0)	26 (2.3)	1107 (97.7)

Tablo- 10: İlçelere göre seropozitiflik saptanma oranları

İlçeler	Kişi n	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)
Bozkurt-Yenibağ	22	3 (13.6)	19 (86.4)
Çivril-Yakacık	23	2 (8.7)	21 (91.3)
Bozkurt-Alikurt	26	2 (7.7)	24 (92.3)
Honaz-Kızılyer	27	2 (7.4)	25 (92.6)
Buldun-Dımbazlar	29	2 (6.9)	27 (93.1)
Çivril-Koçak	33	2 (6.1)	31 (93.9)
Çivril-Karalar	36	2 (5.6)	34 (94.4)
Honaz-Karaçay	23	1 (4.3)	22 (95.7)
Çivril-Çetinler	24	1 (4.2)	23 (95.8)
Çivril-Sundurlu	25	1 (4.0)	24 (96.0)
Honaz-Yukarıdağdere	26	1 (3.8)	25 (96.2)
Çivril-Emirhisar	26	1 (3.8)	25 (96.2)
Çivril-Seraserli	27	1 (3.7)	26 (96.3)
Çivril-Gürpınar	83	3 (3.6)	80 (96.4)
Honaz-Aşağıdağdere	36	1 (2.8)	35 (97.2)
Çivril-Irgılı	64	1 (1.6)	63 (98.4)

Küçükbaş hayvan besleyenlerde seropozitiflik oranı %13.2 (n=5), 5'den fazla küçükbaş hayvan besleyenlerde de %4.3 (n=9) oranında daha fazla *Brucella* seropozitifliği saptandı ve bu her iki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırası ile p=0.0001, p=0.025) (Tablo-11, Tablo-12).

Tablo-11: Hayvan cinsi ile *Brucella* seropozitifliği saptanması arasındaki ilişki

Hayvan cinsi (Kişi n)	Seropozitif	Seronegatif
	n (%)	n (%)
Büyükbaş (755)	10 (1.3)	745 (98.7)
Küçükbaş (38)	5 (13.2)	33 (86.8)
Küçükbaş+Büyükbaş (340)	11 (3.2)	329 (96.8)

Tablo-12: Küçükbaş hayvan sayısı ve seropozitiflik arasındaki ilişki

Küçükbaş hayvan sayısı (Kişi n)	Seropozitif	Seronegatif
	n (%)	n (%)
5'in altında küçükbaş (171)	8 (3.5)	165 (96.5)
5'in üstünde küçükbaş (207)	9 (4.3)	198 (95.7)
Küçükbaş hayvan olmayan (755)	11 (1.5)	744 (98.5)

Hayvanlarına düzenli veteriner kontrolü yaptıran kişilerde *Brucella* seropozitifliği daha az görülürken, hiç veteriner kontrolü yaptırmayanlarda %12.5 (n=2) oranında daha fazla *Brucella* seropozitifliği tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.039) (Tablo-13). Hayvanları aşılmayanlarda da seropozitiflik daha yüksek oranda %4.2 (n=6) tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.372) (Tablo-14).

Tablo-13: Düzenli veteriner kontrolü ile seropozitiflik arasındaki ilişki

Veteriner kontrolü (Kişi n)	Seropozitif	Seronegatif
	n (%)	n (%)
Devamlı (137)	3 (2.2)	134 (97.8)
Sık (739)	14 (1.9)	725 (98.1)
Arasıra (241)	7 (2.9)	234 (97.1)
Hiç (16)	2 (12.5)	14 (87.5)

Tablo-14: Hayvanların aşıları olma durumu ile seropozitiflik arasındaki ilişki

Hayvanlar aşıları mı (Kişi n)	Seropozitif	Seronegatif
	n (%)	n (%)
Hepsi (670)	12 (1.8)	658 (98.2)
Bazıları (187)	5 (2.7)	182 (97.3)
Hiçbiri (144)	6 (4.2)	138 (95.8)
Bilmiyorum (132)	3 (2.3)	129 (97.7)

Hayvancılıkla uğraşmaları değerlendirildiğinde ahıra sık girenlerde *Brucella* seropozitifliği %2.2 (n=19) oranında görülürken hiç girmeyenlerde ve nadiren girenlerde %2.5 oranında saptandı. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.960). Hayvan kesimi yapan kişilerde ise; seropozitiflik %4.7 (n=10) oranında görülürken, hayvan kesimi yapmayan kişilerde oran %1.7'e (n=16) iniyordu ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.019). Hayvan doğurtarlarda %2 (n=16), hayvan doğurtmayanlarda ise %3.2 (n=10) ve doğurtma sırasında eldiven kullanmayanların %2.1'inde *Brucella* seropozitifliği tespit edildi. Hayvan doğurtma esnasında eldiven kullananların hiçbirinde seropozitiflik saptanmamasına rağmen hayvan doğurtma, doğurtma sırasında eldiven kullanımı, ölüm ve düşük görülme durumu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (sırasıyla p değerleri p=0.309, p=0.672, p=0.803 ve p=1.000) (Tablo-15).

Tablo-15: Hayvancılık uğraşı ile *Brucella* seropozitifliği saptanması arasındaki ilişki

Değişkenler (n)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	x ² değeri
<u>Ahırda bulunma (1133)</u>				
Sık (855)	19 (2.2)	836 (97.8)		
Nadir (159)	4 (2.5)	155 (97.5)	0.960	0.082
Hiç (119)	3 (2.5)	116 (97.5)		
<u>Hayvan Kesimi (1133)</u>				
Evet (215)	10 (4.7)	205 (95.3)		
Hayır (918)	16 (1.7)	902 (98.3)	0.019	6.571
<u>Hayvan Doğurtma (1333)</u>				
Var (819)	16 (2.0)	803 (98.0)		
Yok (314)	10 (3.2)	304 (96.8)	0.309	1.034
<u>Doğurtma sırasında</u>				
<u>Eldiven kullanımı (818)</u>				
Var (37)	0 (0.0)	37 (100.0)		
Yok (780)	16 (2.1)	764 (97.9)	0.672	0.795
Bazen (1)	0 (0.0)	1 (100.0)		
<u>Ölen hayvan (1133)</u>				
Var (212)	4 (1.9)	208 (98.1)		
Yok (921)	22 (2.4)	899 (97.6)	0.803	0.194
<u>Düşük yapan hayvan (1133)</u>				
Var (167)	3 (1.8)	164 (98.2)		
Yok (966)	23 (2.4)	943 (97.6)	1.000	0.217

Brucella seropozitifliği saptanan kişilerin %3.1'inde (n=12) taze süt tüketimi ve yine %2.6'sında (n=12) taze peynir tüketimi sık saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (sırasıyla, p=0.444, p=0.485). Hazır ürün tüketenlerde seropozitiflik hiç saptanmazken, seropozitif saptanan kişilerin hepsi süt ve süt ürünleri yapıyordu. Tereyağı, çökelek ve hazır ürün tüketimi, süt ve süt ürünleri yapma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0.583, p=0.598, p=0.526, p=0.628) (Tablo-16).

Tablo-16: Süt ve süt ürünleri tüketen kişilerde *Brucella* prevalansı

Değişkenler	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	x ² değeri
Taze süt				
Sık (393)	12 (3.1)	381(96.9)	0.444	1.625
Bazen (555)	10 (1.8)	545 (98.2)		
Hiç (185)	4 (2.2)	181 (97.8)		
Taze peynir				
Sık (457)	12 (2.6)	445 (97.4)	0.485	1.445
Bazen (290)	8 (2.8)	282 (97.2)		
Hiç (386)	6 (1.6)	380 (98.4)		
Tereyağı				
Sık (132)	3 (2.3)	129 (97.7)	0.583	1.079
Bazen (269)	4 (1.5)	265 (98.5)		
Hiç (732)	19 (2.6)	713 (97.4)		
Çökelek				
Sık (182)	4 (2.2)	178 (97.8)	0.598	1.030
Bazen (357)	6 (1.7)	351 (98.3)		
Hiç (594)	16 (2.7)	578 (97.3)		
Hazır ürün				
Sık (33)	0 (0.0)	33 (100.0)	0.526	1.286
Bazen (123)	4 (3.3)	119 (96.7)		
Hiç (977)	22 (2.3)	955 (97.7)		
Süt ürünleri yapma				
Evet (1081)	26 (2.4)	1055 (97.6)	0.628	1.280
Hayır	0 (0.0)	52 (100.0)		

Araştırmaya alınan seronegatif kişilerde son 1 yıl içinde %41.7 eklem ağrısı, %22 halsizlik ve %18.9 oranı ile baş ağrısının diğer yakınmalardan daha yüksek görüldüğü saptandı. Bu kişilerden tek bir yakınma öyküsü alındığı gibi birden fazla yakınma bildirenler de oldu. *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerde ise en sık %46.2 eklem ağrısı, %26.9 halsizlik, %15.4 kas ağrısı yakınmalarından birinin ya da birden fazlasının görüldüğü saptandı. Son bir yıl içinde ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, eklem ağrısı, kas ağrısı, aşırı terleme, genel vücut ağrısı ve baş ağrısının olup olmaması seropozitiflik ile ilişkili bulunmadı (sırasıyla p=0.854, p=0.756, p=0.964, p=0.942, p=0.755, p=0.455, p=0.168, p=0.263 ve p=0.287) (Tablo-17)

Tablo- 17: Seropozitif ve seronegatif kişilerde klinik bulgular

Son bir yıl içindeki yakınmalar (n)	Seropozitif n (%)	Seronegatif n (%)	p değeri	χ^2 değeri
Ateş				
Devamlı (3)	0 (0.0)	3 (0.3)	0.854	0.316
Arasıra (169)	3 (11.5)	166 (15.0)		
Hiç (961)	23 (88.5)	938 (84.7)		
Halsizlik				
Devamlı (10)	0 (0.0)	10 (0.9)	0.756	0.560
Arasıra (251)	7 (26.9)	244 (22.0)		
Hiç (872)	19 (73.1)	853 (77.1)		
Kilo kaybı				
Devamlı (3)	0 (0.0)	3 (0.3)	0.964	0.074
Arasıra (46)	1 (3.8)	45 (4.1)		
Yok (1084)	25 (96.2)	1059 (95.6)		
İştahsızlık				
Devamlı (5)	0 (0.0)	5 (0.5)	0.942	0.119
Arasıra (85)	2 (7.7)	83 (7.5)		
Yok (1043)	24 (92.3)	1019 (92.0)		
Eklem ağrısı				
Devamlı (26)	1 (3.8)	25 (2.2)	0.755	0.562
Arasıra (474)	12 (46.2)	462 (41.7)		
Yok (633)	13 (50.0)	620 (56.0)		
Kas ağrısı				
Devamlı (14)	1 (3.8)	13 (1.2)	0.455	1.574
Arasıra (156)	4 (15.4)	152 (13.7)		
Yok (963)	21 (80.8)	942 (85.1)		
Terleme				
Devamlı (14)	1 (3.8)	13 (1.2)	0.168	3.564
Arasıra (157)	1 (3.8)	156 (14.1)		
Yok (962)	24 (92.3)	938 (84.7)		
Tüm vücut ağrısı				
Devamlı (10)	0 (0.0)	10 (0.9)	0.263	2.670
Arasıra (31)	2 (7.7)	29 (2.6)		
Yok (1092)	24 (92.3)	1068 (96.5)		
Baş ağrısı				
Devamlı (13)	0 (0.0)	13 (1.2)	0.287	2.496
Arasıra (211)	2 (7.7)	209 (18.9)		
Yok (909)	24 (92.3)	885 (79.9)		

Rose-Bengal testi 79 kişide pozitif tespit edildi. Pozitif saptanan kişilerin 53'ünde (%67.1) *Brucella* seropozitifliği tespit edilmedi, 26'sında (%32.9) ise *Brucella* seropozitifliği tespit edildi. Rose-Bengal testinin Pozitif Prediktif Değeri %32.9 bulundu. Aşağıda Tablo-18'de seropozitif saptanan kişilerin Tüp Aglütinasyon test sonuçları ve Coombs testi sonuçları gösterilmektedir. Tüp aglütinasyon sonucuna göre titresi 1/160 ve üzerinde saptanan 7 kişide (%26.9) *Brucella* seropozitifliği tespit edildi. 1/160'ın altındaki titrelerde ise Coombs testi uygulandı. Coombs testi sonucunda ise 1/320 ve üzerinde titresi bulunan kişiler seropozitif olarak kabul edildi ve 19 kişide (%73.1) titre 1/320 ve üzerinde saptandı. Sonuç olarak *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin %26.9'u (n=7) Tüp Aglütinasyon testi ile, %73.1'i (n=19) Coombs testi ile tespit edildi.

Tablo-18: Rose-Bengal testi pozitif olan kişilerin Tüp Aglütinasyon ve Coombs testi sonuçları

Titreler	Tüp Aglütinasyon Testi		Coombs Testi	
	Seropozitif n	Seronegatif n	Seropozitif n	Seronegatif n
0	3	29	0	19
20	3	10	0	7
40	3	7	0	4
80	10	7	0	14
160	7	0	0	9
320	0	0	12	0
640	0	0	6	0
1280	0	0	1	0

Düzenli veteriner kontrolü, küçükbaş hayvan besleme, taze peynir tüketme, daha önce *Brucella* geçirme öyküsü, cinsiyet ve hayvan kesiminin *Brucella* seropozitifliği üzerine etkilerini ölçmek amacı ile logistik regresyon analizi kullanıldı.

Çok değişkenli analiz ile risk faktörleri değerlendirildiğinde; daha önce *Brucella* geçirme (Ods oranı (OR): 7.067, %95 Güven aralığı (CI): 2.880–17.345, p=0.0001), küçükbaş hayvan beslemenin (OR: 5.230, %95 C.I: 1.553–17.617, p=0.008) ve hayvan kesiminin (OR: 2.112, %95 CI: 0.906–

4.924, $p=0.083$) *Brucella* seropozitifliği tespit edilmesinde bağımsız olarak etkili risk faktörleri olduğu saptandı (Tablo–19).

Tablo-19: *Brucella* seropozitifliği saptanmasında etkili risk faktörleri

Risk Faktörleri	Ods Oranı	95.0% C.I. Güven Aralığı	
Daha Önce <i>Brucella</i> Geçirme Öyküsü	7.067	2.880	17.345
Küçükbaş Hayvan Besleme	5.230	1.553	17.617
Hayvan Kesimi	2.112	0.906	4.924

TARTIŞMA

Bruselloz *Brucella* bakterileri ile oluşan dünyada en yaygın görülen ve önemli oranda ekonomik kayıplara sebep olan zoonotik bir enfeksiyondur (12). Hastalık Birleşik Krallık (UK), Kuzey Avrupa'nın çoğu bölgesinde, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da eradike edilmiştir (13). Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri, Asya, Afrika, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir. Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Amerika'da bildirilen olgu sayısı ise 100'den azdır (32,41).

Hastalık insidansı ülkemiz için 262-2 /1.000.000 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 0-4/1.000.000 olarak bildirilmiştir (32). Hastalık insidansının yüksek olduğu diğer ülkeler; Suriye (1603-4/1.000.000), Mongolia (605-9/1.000.000), Kırgızistan (362-2/1.000.000), Irak (278-4/1.000.000), İran (238-6/1.000.000) ve Suudi Arabistan (214-4/1.000.000) olarak rapor edilmiştir (32). Ülkemizde yıllara göre Sağlık Bakanlığı'na bildirilen bruselloz vaka sayıları 1970 yılında 37 iken bu sayı 1980 yılında 186'ya yükselmiştir. Vaka sayıları yıllar itibariyle artmış ve 1990 yılında 5.003 vaka, 2000 yılında 10.742 vaka, 2005 yılında 14.644 ve 2006 yılında 10.810 vaka bildirilmiştir (9). ABD'de ise 1993-2002 yılları arasında toplam 1056 vaka bildirilmiştir (32). Bu karşılaştırma brusellozun ülkemizde ne kadar yaygın olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek bir hastalık olmasına rağmen mortalitesi düşüktür (1,9). Zamanında tanı konulmayıp, tedavi edilmediği takdirde hastalığın kronik gidiş gösterebilmesi, komplikasyon ve relapslarla seyretmesi olasıdır (106). Bu nedenle tanının zamanında ve doğru olarak konulması önemlidir. Türkiye'de brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01'dir. 1980-1989 tarihleri arasında 6 ölüm vakası, 1990-1999 tarihleri arasında 21 ölüm vakası, 2000-2005 yılları arasında 12 ölüm vakası 2006 yılında 3 ölüm vakası bildirilmiştir. Bruselloz morbidite hızı son yıllarda hızla artmaktadır. Morbidite hızı 1970 yılında (0.10/100.000) iken 1980

yılında (0.42/100.000), 1990 yılında (8.69/100.000), 2000 yılında (15.83/100.000), 2005 yılında (20.32/100.000) ve en son ulaştığımız verilere göre 2006 yılında (16.43/100.000) bildirilmiştir. 2006 yılında Denizli ilinde görülen vaka sayısı 54, morbidite hızı (6.1/100.000) olarak bildirilmiştir ve ölüm vakası bildirilmemiştir (9).

Sağlık Bakanlığı'na bildirilen vaka sayılarının yıllara göre artmasının nedeni bir ölçüde sürveyans ve tanı koymadaki gelişmelere bağlı olabileceği gibi, hastalığın ülkemizde halen yaygın olarak görülmesine de bağlanabilir. Ülkemizdeki tüm epidemiyolojik çalışmalara rağmen insan ve hayvan bruselloz prevalansı kesin olarak saptanamamaktadır. Ülkemizde *Brucella* seropozitifliği çeşitli araştırmalarda sağlıklı kişilerde %1.8-8, yüksek risk gruplarında %2-26.7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (118-122, 127-130,135-142,144,145). Ülkemizde hastalık bildirimlerinin hala yeterli düzeyde olmadığı dikkate alınırsa, gerçek bruselloz prevalansı sanıldığından daha yüksektir.

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde, mesleki risk nedeni ile hastalık erkeklerde daha yaygın görülmektedir. Buna karşın ülkemiz gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı gözlenmemektedir (50). Bizim çalışmamızda araştırmaya alınan kişilerin çoğunluğunu %53.2 ile kadınlar oluşturmaktadır ve 1133 kişi arasında brusellozun erkeklerin %2.6'sını etkilediği görüldü. Seropozitif saptanan 26 kişi içerisinde erkekler %53.8'lik bir kesimi oluşturmalarına rağmen cinsiyetler arasında önemli bir farklılık bulunmadı. Tablo-20'de görüldüğü gibi ülkemizde yapılan çalışmaların bazılarında erkeklerde, bazılarında da kadınlarda prevalans yüksek çıkmaktadır (36,106-114).

Hastalık hemen her yaş grubunda görülmekle beraber daha çok genç erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı düşüktür (11,36). Gelişmiş ülkelerde 20-45 yaş arası genç erkeklerde sıklıkla görülmekte iken ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde her yaşta görülebilmekte ve çocukluk çağında daha fazla olguya rastlanmaktadır. Ülkemizde özellikle 15-45

yaşında pik yapmaktadır (50,115). Araştırmamızda enfeksiyonun yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel açıdan fark olmamasına karşın prevalans, 30–44 yaş grubunda daha yüksek saptandı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ortalama yaş 27-49 arasında saptanmıştır (36,106-114). Taylor ve arkadaşları (116) Teksas'da 331 hastada yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 20-49 arasında saptamışlardır.

Ilıman ya da soğuk iklime sahip ülkelerde akut bruselloz insidansında belirgin mevsimsel değişim vardır. Olguların çoğu ilkbahar ve yaz mevsiminde görülmektedir. Hayvanların yavrulama ve düşük oranlarının bu dönemde pik yapması bu nedenle daha fazla hayvana maruz kalınması ve sütlerinin tüketilmesinden kaynaklanabilir. Hayvan üretiminin tüm yıl boyunca olduğu tropik ve subtropikal bölgelerde bruselloz insidansında mevsimsel etki yoktur (50). Ülkemizde genellikle ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir. Biz de çalışmamızı Mayıs-Ağustos ayları içerisinde yaptık. Turgut ve arkadaşları (117) 1991 yılında 98 hastanın dağılımını aylara göre değerlendirdiklerinde en yüksek piki Haziran ayında daha sonra sırayla Eylül, Temmuz ve Ağustos aylarında tespit etmişlerdir. Tok ve arkadaşları (118) Ağrı ilinde 2002-2004 yılları arasında 520 hastanın SAT titrelerinde yükseklikleri aylara göre değerlendirdiklerinde en sık Temmuz (%44) ayında tespit etmişlerdir. Kokoğlu ve arkadaşları (113) 138 hastada yaptıkları çalışmada hastaların mevsimsel dağılımını yazın %31.5, kışın %20.3 olarak bildirmişlerdir.

Hayvanlarda yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz; hayvanlarla yakın teması olan kişilerde ve risk altında bulunan meslek gruplarında (hayvan yetiştiricileri, veterinerler, kasaplar, mezbaha işçileri, et sanayisinde çalışanlar, süt ve süt ürünleri imalathanesinde çalışanlar, laborantlar) ve taze süt ve süt ürünleri tüketen kişilerde daha sık görülmektedir (2,119-121). Araştırmamızda çalışma grubuna alınan kişilerin meslekleri değerlendirildiğinde 1065 (%94) kişi hayvancılıkla uğraşıyordu, 18 (%1.6) ev hanımı, 16 (%1.4) işçi, 11 (%1.0) öğrenci, 4 (%0.4) memur, 2 (%0.2) kasap ve 17 (%1.5) kişi diğer meslek grubundan kişiler olarak tespit edildi. *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin hepsi hayvancılıkla uğraşıyordu ve çiftçilikle

uğraşan kişilerin %2.4'ünde (n=26) seropozitiflik tespit edildi. Araştırmamıza alınan kişiler Denizli İli'ni yansıtacak şekilde seçildiğinden; bruselloz açısından riskli olan meslek gruplarından yeterli sayıda kişi alınamamış, dolayısıyla da bu gruplardaki prevalans değerlendirilememiştir. Araştırma grubumuzun çoğunu (%94) hayvancılıkla uğraşan kişiler oluşturmasına ve *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin hepsi hayvancılıkla uğraşmasına rağmen mesleki dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Altındış (119) Afyon'da hayvan ve hayvan ürünleri ile uğraşan meslek grubundaki 320 kişide yaptığı araştırmada; besicilerde %13.3, kasaplarda %8.6, süt ürünleri imalathanelerinde çalışanlarda da %15.7 seropozitiflik elde etmiştir.

Kalkan ve arkadaşları (121) Elazığ yöresinde risk gruplarındaki seroprevalansı belirlemek amacıyla kasap, veterinerlik çalışanı, çiftçi ve laboratuvar çalışanı olmak üzere toplam 370 kişiden alınan serum örneklerine SAT uygulamışlar. Kontrol grubu 100 kan donöründen oluşturularak, risk grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Bruselloz seropozitifliği kasaplarda %21, veterinerlik çalışanlarında %20, çiftçilerde %25 ve laboratuvar çalışanlarında %17, kontrol grubunda ise %8 olarak saptanmış. Kasap, çiftçi ve veterinerlik çalışanlarında saptanan seropozitiflik oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Laboratuvar çalışanları ile kontrol grubu ve risk grupları arasında seropozitiflik yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Araştırma grubumuzun %66.2'i ilkokul mezunu, %11.9'u okuryazar değil, %10.3'ü ortaokul mezunu ve %9.7'si lise ve üniversite mezunuydu. *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin %65.3'ünün ilkokul mezunu olduğu, 1133 kişilik araştırma grubunda ise seropozitifliğin %4.4 oranında okuryazar olmayanlarda daha fazla görüldüğü tespit edildi. Araştırmamız sonucunda eğitim düzeyi ve sosyal güvencenin seropozitifliği etkilemediği görüldü (Tablo-

5, Tablo-7). Çetinkaya ve arkadaşları (122) eğitim seviyesi arttıkça prevalansın azaldığını tespit etmişlerdir.

Büke ve arkadaşlarının (123) İzmir'in Tire ilçesine bağlı Ovakent beldesinde süt ve süt ürünleri üreten 257 kişide yaptıkları çalışmada, RB pozitifliği %13.2 (n=34) ve prevalans %7 (n=18) olarak bildirilmiştir. Çalışma grubundaki kişilerin sosyodemografik özellikleri ise %58.8'i ilkokul mezunu, %26.1'i okuryazar değil, %15.2'si ortaokul-lise mezunu olarak saptanmış. Bu çalışmada 257 kişiden 134 (%52.1)'nün bruselloz hastalığını hiç duymadıklarını, buna karşın bu hastalığı duyanların ise yalnızca %38.5'inin hastalığın bir zoonoz olduğunu bildiklerini, sosyodemografik özelliklere göre toplam bilgi skorunu karşılaştırdıklarında ise kadınların, ev hanımlarının ve okuryazar olmayanların bruselloz konusunda bilgi düzeylerinin daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda okuryazar olmayan kişilerde seropozitifliğin daha yüksek oranda görülmesi dolayısıyla brusellozun önlenmesi için taze süt ve süt ürünlerinin tüketiminin engellenmesi, hayvanlarda brusellozun önlenmesinin yanısıra halkın bu hastalık konusunda bilinçlendirilmesi, eğitim verilmesi önemlidir.

Almuneef ve arkadaşlarının (124) başarılı bir tedavi sonrası *Brucella* antikor titrelerini değerlendirdikleri bir çalışmada, 1/320 ve altındaki titreyi serolojik kür olarak kabul etmişler ve tedavi sonrası serolojik kürün ilk 3 ayda %8.3'den 2 yıl ve sonrasında %71.4'e yükseldiğini tespit etmişlerdir ve sonuç olarak 1/320 ve daha yüksek titrelerin etkili bir tedavi ve klinik cevap sonrasında 2 yıl ya da daha uzun süre sebat edebileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da daha önce *Brucella* geçiren kişilerde halen seropozitifliğin anlamlı oranda devam ettiğini saptadık (Tablo-8).

Hayvanlarda brusellozun kontrolü insan brusellozunun kontrolü için önemlidir. Bir dönem ABD'de yaygın olan insan brusellozu ineklerde brusellozun eradikasyonu ile 0.5/100.000 olgunun altına çekilmiştir (2).

Türkiye’de hayvanlarda brusellozla ilgili en kapsamlı çalışma 1997 yılında Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü’nün isteği doğrultusunda yapılmıştır. Bu çalışmada her ilin dört ilçesinden tesadüfi örneklemeğe göre 34458 sığır ve 30433 koyundan olmak üzere toplam 64891 serum örneği toplanmış. Bruselloz prevalansı sığırlarda %1.43, koyunlarda ise %1.97 olarak saptandığı bildirilmiştir. Brusellozun sürü prevalansını belirlemek üzere her ilçenin dörder köyü seçilmiş ve 1313 sığır sürüsünde %11.4 ve 1077 koyun sürüsünde %15 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda sığırlarda en yüksek prevalans Kars ve Erzurum illerinde, koyunlarda en yüksek prevalans Kars ve Yozgat illerinde tespit edilmiştir. En yüksek bruselloz prevalansı sığırlarda %20.8, koyunlarda %15 ile Kars ilinde tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma ile 1984 yılında başlayan 14-15 sene gibi uzun bir aşama geçiren Türkiye Brucellosis Mücadele Projesi’nde aksamalar olduğu belirtilmiştir (125,126).

Ülkemizde Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından 1983 yılında hazırlanan ve resmi olarak 1984 yılında yürürlüğe konulan “Türkiye Brucellosis Mücadele Projesi” adlı ülkesel proje yürürlüğe konmuştur. Bu proje 26 sene sürecek çok büyük kapsamlı, kontrol ve eradikasyon projesidir. Projeye göre Türkiye 5 bölgeye ayrılmış ve 4-8 aylık sığırlar ve 3-8 aylık kuzu ve oğlakların hepsinin aşılması, bölgelere göre aşamalı olarak başlatılmıştır. 1989 yılında ülke çapında yapılan serolojik surveyde, bölgelere göre değişen %0-10 oranındaki hastalık prevalansı, sığırlarda %3.56, koyunlarda %2.08, 1991 yılında yapılan surveyde sığırlarda %1.01, koyunlarda %1.83 olarak tespit edilmiştir. Hastalığın prevalansının yüksek olduğu illerde 1994’den itibaren ergin aşılama Brucellosis Mücadele Projesi kapsamına alınmış ve zorunlu aşılama programları yürürlüğe konmuştur (125,126). Bu projede sığırlarda brusellozla mücadelede koyun ve keçilere göre daha başarılı olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda küçükbaş hayvan besleyenlerde %13.2 (n=5), 5’den fazla küçükbaş hayvan besleyen kişilerde de %4.3 (n=9) oranında daha fazla *Brucella* seropozitifliği saptandı ve bu her iki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo–11, Tablo–12). Sonuç olarak küçükbaş hayvan besleyen kişilerde daha fazla *Brucella*

seropozitifliği tespit ettik. Bizim araştırma grubumuzun çoğunu büyükbaş hayvancılık ile uğraşan kişiler oluşturduğundan kkbaş hayvancılığın yaygın olduğu bölgelere göre prevalansın düşük oranda saptanmasının nedenini açıklamaktadır. Çetinkaya ve arkadaşlarının (127) yaptıkları araştırmada hayvancılığın ticari amaçla yapıldığı özellikle de kkbaş hayvancılığın daha yaygın olduğu Gömürgen kasabasında seropozitiflik %19.6 ile daha yüksek saptanmıştır.

Demirel ve arkadaşlarının (128) Türkiye'de toplam 147.391 bruselloz olgusunun mekansal analizleri ile Türkiye'nin Güneydoğu Bölgesinde (Diyarbakır, Mardin, Siirt, Bitlis, şırnak ve Van illerinde) bruselloz olgularında kümelenme ve hayvan sayılarının yüksek olduğu yerler ile bruselloz olguları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu alışma sonucunda 1996-2006 yılları arasında Denizli'de bruselloz oranı 10-19/100.000 olarak bildirilmiştir (128).. Bizim alışmamızda da kkbaş hayvan sayısı 5'den fazla olan kişilerde daha fazla *Brucella* seropozitifliği saptandı (Tablo-12).

Brusellozdan korunma amacı ile başta hayvanların aşılanması olmak üzere gerekli tedbirler alınmalıdır (2). Bununla birlikte ülkemizin de içinde bulunduğu endemik ülkelerde korunma ve kontrol stratejileri geliştirilerek halkın bilinçlenmesi sağlanmalıdır. Araştırmamızda hayvanlarına düzenli veteriner kontrolü yaptırnan kişilerde *Brucella* seropozitifliği daha az grllrken, hiç veteriner kontrolü yaptırmayanlarda %12.5 (n=2) oranında daha fazla seropozitiflik tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da hayvanları aşılı olmayanlarda da *Brucella* seropozitifliği daha fazla %4.2 (n=6) tespit edildi (Tablo-13, Tablo-14). Araştırma grubumuzdaki kişilerin hayvanlarına düzenli veteriner kontrolü yaptırması dolayısıyla hayvanlarında aşılama oranlarının yüksek olabileceği ve araştırma yaptığımız yörede brusellozu önlemeye yönelik çabaların olumlu sonuçlar verdiği düşünülmektedir.

Çalışma grubumuzun hayvancılıkla uğraşıları değerlendirildiğinde ahıra sık girme, hayvan doğurtma ve doğurtma sırasında eldiven kullanımı,

hayvanlarda ölüm ve düşük görülme durumu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo-15).

Ataman ve arkadaşlarının (129) 2000–2004 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatarak izlenen 202 erişkin bruselloz olgusunu geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde olguların 191'inde (%94.6) taze peynir tüketimi, 142'sinde (%70.3) hayvancılıkla uğraşma ve hayvan teması olduğunu, olguların 136'sında (%67.3) her iki bulaş kaynağının birlikte mevcut olduğunu, 5'inde (%2.4) ise herhangi bir bulaş kaynağı olmadığı tespit etmişler. Hayvancılıkla uğraşan 142 olgunun 109'unun (%76.8) hayvanları arasında abortus vakaları olduğu, 95'inin (%66.9) infekte gebelik materyali ile temas ettiğini ve olguların sadece 6'sının (%4.2) hayvanların aşılı olduğunu ve düzenli veteriner kontrolü yaptıklarını, geriye kalan olguların hayvanlarının aşılı olup olmadıklarını bilmediklerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre hayvancılıkla uğraşan kişilerde abortus vakaları daha fazla görülmüş ve hayvanlarına düzenli veteriner kontrolü ve aşılama oranları daha düşük saptanmıştır.

Kıyan ve arkadaşlarının (130) bir kamu kesimhanesinde kasap, et parçalayıcısı ve konservecisi olan tümü erkek 15-56 yaş arasındaki çalışanlar ile brusellozis ile ilgili sorunu bulunmayan 20-50 yaşları arasındaki 50 erkek bireyin serumunda aglütinasyon yöntemi ile *Brucella* antikor varlığı araştırılmıştır. Kasaplık mesleğini en az 5 yıldır sürdüren 100 kasaptan 36'sında negatif (%36), 24'ünde 1/20, 12'sinde 1/40, 15'inde 1/80, 8'inde 1/160, 3'ünde 1/320 ve 2'sinde 1/640 belirlenmiş. Kontrol grubunda 42'si (%84) negatif sonuç verirken 6'sında 1/20, 2'sinde 1/40 titreler saptanmış ve 1/160 ve üzerinde titre saptanmamış. Kasaplarda *Brucella* antikor pozitifliği 1/160 ve üzerindeki titreler kabul edilerek %13 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hayvan kesimi yapan kişilerde seropozitiflik %4.7 (n=10) oranında görülürken, hayvan kesimi yapmayan kişilerde oran %1.7 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Kıyan ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız halk sağlığı, hayvan endüstrisi ve ekonomik

kayıp yönünden önemi bulunan brusellozun kasaplık mesleğinde de önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir.

Özbekistan'da 2004-2006 tarihleri arasında 144 bruselloz tanılı, 288 kontrol grubundan oluşan hastaneye başvuran kişiler arasında yapılan bir çalışmada bruselloz için risk faktörleri değerlendirilmiştir ve multivariyat analiz sonucunda taze süt tüketimi, ailede *Brucella* geçirme öyküsü ve hayvan kesiminin *Brucella* infeksiyonunda birbirinden bağımsız etkili risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır (131). Bizim çalışmamızda da analiz sonucunda hayvan kesiminin etkili risk faktörü olduğu saptanırken, ailede *Brucella* geçirme öyküsünün ve taze süt tüketiminin etkili olmadığı, buna karşın küçükbaş hayvan besleme ve daha önce *Brucella* geçirme öyküsünün birbirinden bağımsız etkili risk faktörleri olduğu saptandı.

Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt, süt ürünleri ve taze peynir tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok mesleki temas ve inhalasyon yolu ile bulaşın ön planda olduğu görülmektedir (41,50). Araştırmamızda *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin %3.1'inde (n=12) taze süt tüketimi ve yine %2.6'sında (n=12) taze peynir tüketimi sık saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Hazır ürün tüketenlerde *Brucella* seropozitifliği hiç saptanmazken, seropozitif saptanan kişilerin hepsi süt ve süt ürünleri yapıyordu. Tereyağı, çökelek ve hazır ürün tüketimi, süt ve süt ürünleri yapma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-16).

Araştırma grubumuzda seronegatif saptanan kişilerde son 1 yıl içinde %41.7 eklem ağrısı, %22 halsizlik ve %18.9 oranı ile baş ağrısının diğer yakınmalardan daha yüksek görüldüğü saptandı. Bu kişilerden tek bir yakınma öyküsü alındığı gibi birden fazla yakınma bildirenler de oldu. *Brucella* seropozitifliği saptadığımız kişilerde ise en sık %46.2 eklem ağrısı, %26.9 halsizlik, %15.4 kas ağrısı yakınmalarından birinin ya da birden fazlasının görüldüğü saptandı. Son bir yıl içinde ateş, halsizlik, kilo kaybı,

iştahsızlık, eklem ağrısı, kas ağrısı, aşırı terleme, genel vücut ağrısı ve baş ağrısının olup olmaması seropozitiflik ile ilişkili bulunmadı (Tablo-17).

Suudi Arabistan'da, 2001-2002 yılları arasında 178 aile bireyinde yapılan bir çalışmada; semptomatik aile bireylerinde asemptomatik aile bireylerine göre daha yüksek titrelerde seropozitiflik elde edilmiştir (132). Bizim çalışmamızda seropozitiflik ile semptomlar arasında bir ilişki saptanmadı.

Ülkemizde olgu serileri klinik belirtiler yönünden incelendiğinde ateş yüksekliği, halsizlik, terleme, eklem ağrıları iştahsızlık yakınmalarıyla başvurmaktadır (106-114). Olgu serileri genellikle serviste yatan ve polikliniğe belli şikayetlerle başvuran hastalar üzerinde yapılmaktadır. Fakat bizim çalışmamız saha çalışması olduğu için belirtisi olan ya da olmayan kişilerde yapılmıştır. Asemptomatik veya subklinik bruselloz, genellikle çiftçiler, mezbahane çalışanları ve veterinerlerde gözlenir. Kronik brusellozda hastalarda ateş nadirdir ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir. Akut olgularda ise çoğunlukla ateş, halsizlik, baş ağrısı, artralji ve myalji vardır (6). Bizim olgularımızın çoğunu hayvancılıkla uğraşan kişiler oluşturduğundan ve daha önce bruselloz geçiren kişilerde anlamlı oranda daha yüksek seropozitiflik saptadığımız için olgularımız genellikle asemptomatik ya da kronik bruselloz olarak değerlendirildi. Bu yüzden akut brusellozda rastladığımız ateş, halsizlik, eklem ağrısı gibi belirtiler daha az gözlemlendi. Ankette sorguladığımız son bir yıl içinde brusellozla ilişkili olabilecek yakınmalar ile *Brucella* seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasının nedeni bu yakınmaların birçok hastalıkta görülebilecek nonspesifik yakınmalar olmasıyla açıklanabilir.

Buzgan ve arkadaşlarının (37) 10 yıllık periyotta Ankara'da enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran 1028 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %63.6'sının (n=654) taze süt ve süt ürünleri tükettiğini tespit etmişlerdir. Hastalarda en sık şikayet olarak artralji (%73.7) ve ateş (%72.2) bildirmişlerdir.

Taşbakan ve arkadaşları (133) 109 hastada en sık bulaş yolunu (%67.9) pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi olarak bildirmişlerdir. Hastalarda en sık halsizlik (%96.3), ateş (%95.4) ve terleme (%91.7) şikayetlerini gözlemlemişlerdir.

Demiroğlu ve arkadaşlarının (134) 2003–2005 yılları arasında 151 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimini %80 olarak tespit etmişler. Hastalarda en sık artralji (%87,4), halsizlik (%86), ateş (%79,5), terleme (%78) ve bel ağrısı (%71) şikayetleri olduğunu bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılmış olan çeşitli araştırmalarda yaş, cinsiyet, olası bulaş yolları ve klinik bulguların oranları Tablo-20'de gösterilmiştir.

Denizli İli'nde kırsal bölgede riskli grup içerisinde bulunan 1133 kişi üzerinde yaptığımız çalışmamızda prevalans %2.3 (SAT 1/160 ve üzerinde olan hasta sayısı) olarak saptandı. Rose bengal (RB) testi, 1133 kişinin %6.9'unda (n=79) pozitif bulundu. Denizli İli'nde daha önce Kaleli ve arkadaşlarının (135) 1996 yılında Honaz ilçesinin merkezi ile Karateke ve Ovacık köylerinde yaşayan toplam 292 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada Honaz merkezde RB pozitifliği %8.8, Karateke köyünde %4.8 ve Ovacık köyünde %5.5, toplamda %6.5 (n=19) olarak bildirilmiştir. SAT ile 1/20 ve üzeri titreler seropozitif olarak kabul edilip seropozitiflik %7.2 bildirilmiştir ve vakaların hiçbirinde 1/160 ve üzerinde titrelerde pozitiflik saptanmamıştır. Denizli İli'nde Gürel (135) 1992 yılında toplam 1012 kişi üzerinde yaptığı çalışmada ise; RB ile %14.5, SAT ile %16.6 pozitif sonuç elde etmiştir; bu grubun içinde bulunan hayvan yetiştiricilerinde ise seropozitiflik RB ile %11.3, SAT ile %13.5'dir.

Bizim çalışmamızda %6.9, 1996 yılında %6.5 ve 1992 yılında %14.5 RB seropozitifliği *Brucella*'nın Denizli İli'nde halen endemik olduğunu göstermektedir. 1992 yılına göre seropozitiflik oranında azalma görülmesi

Tablo-20: Türkiye'de Yapılan Çalışmalarda Brusellozlu Olguların Klinik Bulguları

il	Çalışmamız	Saçar ve ark. n=33	Yüce ve ark. n=55	Aygen ve ark. n=183	Tansel ve ark. n=40	Kaya ve ark. n=75	Gül ve ark. n=140	Özer ve ark. n=33	Gür ve ark. n=283	Kokoğlu ve ark. n=138	Çağatay ve ark. n=36
	Denizli	Denizli	Izmir	Kayseri	Edirne	Isparta	Ankara	Istanbul	Diyarbakır	Kahramanmaraş	Istanbul
Yıl	2009-2010	2000-2005	1988-2004	1988-1994	1994-2001	1998-2006	1997-2006	1993-1996	1992-2000	2000-2002	1996-2001
Kadın/Erkek	12/14	19/11	21/34	75/108	9/31	37/38	27/113	19/14	138/145	71/67	22/14
Yaş ortalaması	45 (%)	49 (%)	43.4 (%)	39.3 (%)	43.3 (%)	48.8 (%)	27 (%)	30 (%)	32.69 (%)	32.2 (%)	46.8 (%)
Taze peynir	77	*	32.8	*	62.5	68	*	58	72	*	84
Hayvanla temas	100	*	16.4	53	52.5	16	46	3	47	*	*
Ateş	11.5	46.7	70.9	91.8	90	65.3	59	82	76	78.3	65
Terleme	7.6	70	76.4	92.9	82.5	42.6	81	49	79	72.5	50
Halsizlik	26.9	*	81.8	91.8	65	22.6	76	70	72	71	90
İştahsızlık	7.7	23.3	52.7	61.7	55	13.3	*	36	49	57.2	*
Eklemler ağrısı	50	76.7	60	84.7	40	64	65	70	75	77.5	50
Kilo kaybı	3.8	26.7	1.8	44.3	27.5	12	*	24	*	*	*
Baş ağrısı	7.7	20	43.6	14.7	20	*	64	33	66	51.4	*
Myalji	19.2	66.7	34.5	50.8	*	32	60	12	60	50.8	35

*Çalışmamız 1133 kişi üzerinde yapıldı, ancak burada *Brucella* seropozitifliği saptanan olguların bulguları verildi. (Devamlı ve arasıra olarak değerlendirilen bulgular birleştirilerek verilmiştir.)

brusellozu önlemeye yönelik çabaların olumlu sonuç vermesi olarak yorumlanabilir.

Türkiye’de bruselloz prevalansı konusunda en kapsamlı çalışma 1987 yılında Çetin ve arkadaşları (136) tarafından yapılmıştır. TÜBİTAK destekli olan bu çok merkezli çalışmada 70.009 serum örneği incelenmiştir. A grubunda kırsal bölgelerde yaşayanlar, askerler, öğrenciler, hastaneye infeksiyon hastalığı dışında belirtilerle başvuran 41.046 kişide seropozitiflik %1.8; B grubunda poliklinik laboratuvarlarına infeksiyon hastalığı dışında belirtilerle başvuran 17.661 kişide %1.8; C grubunda meslekleri gereği riskli (veterinerler, mezbaha işçileri, Et-Balık kurumu çalışanları, deri, konserve ve yün sanayi işçileri, kasaplar, süt endüstrisi çalışanları) 3.734 kişide %6 ve D grubundaki hastanelere ara sıra gelen ateş, halsizlik, eklem ağrıları gibi yakınmaları olan ancak ilk anda bruselloz olabilecekleri düşünülmeyen 7.568 kişide %6.7 oranında *Brucella* antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışmada normal populasyonda %1.8, riskli gruplarda %6 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir. En yüksek pozitifliğin Diyarbakır, Konya ve Antalya yörelerinde olduğu belirlenmiştir.

Demirdal ve arkadaşlarının (137) Afyonkarahisar İli’nde süt ve süt ürünlerinin üretiminin yoğun olduğu bölgeler olan merkeze bağlı Erenler, Akçıl ve Çakırköy’de 2004–2005 tarihleri arasında 377 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada RB test pozitifliğini %11.1 (n=18) ve prevalansı %4.8 (n=2) olarak saptamışlardır.

Güneş ve arkadaşlarının (138) Orta Anadolu’da 2004-2005 tarihleri arasında Sivas’ın kırsal bölgelerinde yüksek riske sahip 300 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada SAT ile 1/80 titre *Brucella*’ya maruz kalma, 1/160 ve üzeri titreler ise bruselloz olarak değerlendirilmiştir. 1/80 ve üzeri titreler seropozitiflik olarak değerlendirilerek bruselloz seropozitifliği %3.6 oranında bildirilmiştir.

Ağrı İli'nde Tok ve arkadaşlarının (118) 2002–2004 yılları arasında özel bir sağlık merkezine bruselloz şüphesi ile başvuran 520 hastanın laboratuvar bulgularını geriye dönük değerlendirdikleri bir çalışmada RB test pozitifliği %7.5 (n=39) ve prevalans %3.4 (n=18) bildirilmiştir.

Ünsal ve arkadaşları (139) 2004 yılında Eskişehir İli'ne bağlı Sivrihisar ilçe merkezinde, 14 mahalle ve 33 köyde 3707 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada RB pozitifliğini %11.5, 1993 yılında Eskişehir kırsal alanında 2602 kişide yaptıkları çalışmada ise %18.9 olarak saptamışlardır.

Yetkin ve arkadaşlarının (140) 2005 yılında Malatya İli'nde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran bruselloz şüpheli hastalardan alınan 3191 serum örneğinin %11.3'ünde (n=362) RB pozitifliği, %7'inde (n=223) SAT 1/160 ve üzerindeki dilüsyonlarda pozitif tespit edilmiş. Ayrıca %0.3 (n=9) serumda RB testi pozitif saptanmasına rağmen, SAT 1/40 dilüsyonda bile negatif saptanmış. Bizim alışmamızda ise RB testi pozitif olan 79 serum örneğinin 45'i (%56.9) SAT ile 1/40 dilüsyonun altında saptandı (Tablo–18).

Alim ve arkadaşlarının (141) Sivas'ın bir köyünde 20 yaş üzeri 106 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada 22 kişide RB pozitifliği, bu 22 kişiden 16'sında (%15.1) SAT 1/80 ve üzerinde dilüsyonlarda pozitiflik bildirmişler ve 6 kişide 1/40 ve altında dilüsyonlarda pozitiflik saptamışlardır.

şahin ve arkadaşlarının (142) Mersin merkez ve bağlı ilçelerde 2003 yılında 600 kişide yaptıkları çalışmada; serum örneklerinde SAT yapılmış ve tüp dilüsyonları 1/10 titreden başlatılmış. Bizim alışmamızda dilüsyonlar 1/20 titreden başlatıldı. Antijen, bir tüp içinde %0.5 fenollü serum fizyolojik ile yarı yarıya sulandırıldıktan sonra beş adet tüp Tablo-21'de gösterildiği şekilde hazırlanmış. Kontrol tüpleri de serumlarla birlikte etüvde 37 °C'de 20–24 saat bekletilerek test tüpleri kontrol tüplerinin gösterdiği bulanıklık derecesine göre %50 (++) pozitif sonuç olarak değerlendirilmiş ve prevalans %13.2 bildirilmiştir. Bizim alışmamızda kontrol tüpü hazırlanmadı ve 1/160 ve

üzerinde SAT pozitif olarak değerlendirildi. 1/160'ın altındaki titrelerde Coombs testi çalışılarak, Coombs testinde 1/320 ve üzerindeki titreler pozitif kabul edilerek prevalans saptandı.

Tablo-21: SAT için kontrolün hazırlanması

Tüp no	FSF (cc)	Sulu antijen (cc)	Aglütinasyon yüzdesi
1	1	-	%100 (++++)
2	0.25	0.25	%75 (+++)
3	0.50	0.50	%50 (++)
4	0.75	0.75	%25 (+)
5	1	1	%0 (-)

FSF: Fenollü serum fizyolojik

İnsanlarda en sık hastalık etkeni *Brucella* türleri; *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'dir. *B. canis* insanlarda çok nadir etkindir. İnsanlara bulaş genellikle infekte köpek ve köpek salgılarıyla temas ile olur (143). Köylü ve arkadaşlarının (40) 2008 yılında Konya İli'nde risk altında bulunan insanlarda *B. canis* seroprevalansını saptamaya yönelik 76 kişide yaptıkları çalışmada seroprevalansı %9.2 olarak bildirmişlerdir.

Ceylan ve arkadaşlarının (144) Van İli'ne bağlı beş köyde 558 insan, 336 koyun, 51 keçi ve 129 sığırdan yaptıkları seroprevalans çalışmasında SAT yönteminde 1/20 ve üzeri titreler pozitif olarak değerlendirilerek insanlarda RB testi ile %26.7 (n=149), SAT ile %27.2 (n=152) bruselloz seropozitifliği bildirmişlerdir. Koyunlarda RB ile %19.6, SAT ile %22.9, keçilerde RB ile %21.5, SAT ile %21.5, sığırlarda RB ile %20.9, SAT ile %21.7 oranında seropozitiflik saptamışlardır.

Adana'da Doğan kent beldesinde 1996 yılında başvuran 301 kişide yapılan bir çalışmada RB pozitifliği %11, SAT ile 1/80 titre pozitif kabul edilerek prevalans %0.3 gibi düşük oranda saptanmış ve RB testinin Pozitif Prediktif Değeri %3 bulunmuştur (145). Biz çalışmamızda RB testinin Pozitif Prediktif Değerini %32.9 olarak bulduk. Bizim çalışmamızda RB testinin Pozitif Prediktif Değerinin yüksek saptanması dolayısıyla bu test sonucunda

sağlamları hasta gösterme olasılığımız diğer çalışmaya göre daha düşük oranda olmuştur. RB testi SAT'ne göre duyarlılığı daha yüksek (%96-%100) olan bir testtir (91,92). Pozitif sonuçların SAT ile doğrulanması gerekmektedir (2) Duyarlılığı yüksek, maliyeti düşük ve kullanım kolaylığı olduğu için bruselloz düşünülen hastaların erken tanısında tarama amaçlı olarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Bizim olgularımızın da çoğunun subklinik oluşu ve subklinik olguların da genellikle belirtisiz oluşu ve ancak serolojik testlerle tanı konulabildiği düşünüldüğünde, bu bölgelere tarama yapmanın önemi ortaya çıkmaktadır. Toplumda taranan hastalık erken teşhis edildiğinde komplikasyonlar, dolayısıyla tedavi süresi kısılacak ve maliyet azalacaktır. Bu yüzden birinci basamak sağlık kuruluşları bruselloz hastalığı yönünden bilinçlendirilmeli, nonspesifik belirtileri olan hastalarda şüphe edilmesi durumunda RB testi uygulanmalı ve pozitif tespit edilen hastalar ikinci ve üçüncü basamak kuruluşlarına sevk edilerek bu kuruluşların gereksiz yere meşgul edilmesinin önüne geçilmiş olacaktır.

Kayseri'de Ocak 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında 1850 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; RB testi pozitifliği %3.4 (n=62), RB testi pozitif çıkan 62 kişiye karşılık, RB testi negatif çıkan 62 kişiye SAT uygulanmış ve 56 kişide her ikisinde de pozitiflik saptanmıştır. SAT 1/10 ve 1/80 arasında sonuç veren serumlara Coombs testi yapılarak SAT ve Coombs test sonucu 1/10-1/2560 arasındaki titreler seropozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda RB testinin SAT'e göre duyarlılığı %94.9, seçiciliği %90.8 olarak saptanmış ve RB testinin Pozitif Prediktif Değeri %90.3; Negatif Prediktif Değeri %95.1 olarak tespit etmişlerdir (127). Bizim çalışmamızda sadece RB testi pozitif olan kişilere SAT uyguladığımız için RB testinin Negatif Prediktif Değerini hesaplayamadık. Bu çalışmadan farklı olarak biz, 1/20-1/80 arasındaki titrelelere Coombs testi uyguladık ve SAT'e göre 1/160 ve üzeri, Coombs testine göre ise 1/320 ve üzeri titreleri seropozitif olarak değerlendirdik.

Bruselloz tanısında etkenin kan, kemik iliği ya da diğer dokulardan izolasyonu kesin tanı koydurmakla birlikte, bakteriyi üretme şansının her

zaman olmaması ve kültür için daha fazla süre gerekmesi nedeniyle tanıda serolojik yöntemler kullanılmaktadır (56). SAT serolojik testler arasında en yaygın kullanılanıdır (12). Tüp aglütinasyon testi; hastalığın erken döneminde, *B. canis* infeksiyonunda, prozon fenomeni ve blokan antikörlerin varlığında negatif sonuç verebilirken, yersinia, kolera ve tularemiye bağlı olarak yalancı pozitif reaksiyonlar verebilmektedir. Blokan antikörleri araştırmak için Coombs testi yapılır (95, 146). Aglütinasyon titresi ülkeden ülkeye ve belirli lokalizasyonda, *Brucella* grubu bakterilere maruziyetin derecesine bağlı olarak değişir. 1/40'dan 1/320'ye değişen titreler farklı ülkelerde alt sınır olarak kabul edilmiştir (147).

Ülkeden ülkeye hastalığın insidansı ve prevalansı değişmektedir. Suudi Arabistan'da %15, Hindistan'da yapılan bir çalışmada prevalans hayvancılıkla uğraşanlarda %4.97, veterinerlerde %17.39, hayvanla temas öyküsünü bilmeyen kişilerde %2.6 olarak saptanmıştır. Hindistan'da 2009 yılında yapılmış bir başka çalışmada RB pozitifliği %14.7, SAT ile %1.1 seropozitiflik bildirilmiştir (148-150). Meksika'ya sınır Teksas'ın ilçelerinde taze süt ve süt ürünleri tüketiminin yoğun olması nedeniyle bruselloz prevalansı ABD'ye göre 8 kat daha yüksektir (26).

Sonuç olarak; değişik yerlerde yapılan araştırmalarda elde edilen farklı prevalans sonuçları kullanılan test yöntemine, seropozitif olarak kabul edilen en küçük titreye, çalışılan mevsime, çalışılan risk grubuna, toplumun bilinç düzeyi ve brusellozun yaygınlığına göre değişmektedir. Bu çalışma Denizli İli'nde insan bruselloz seropozitiflik oranlarını gösteren son yıllarda yapılmış ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızda çoklu değişkenli risk faktörü olarak; daha önce bruselloz geçirme öyküsü, küçükbaş hayvan besleme ve hayvan kesimi saptanmıştır. Bölgemizde bulduğumuz düşük seropozitiflik hayvanların düzenli veteriner kontrolü ve aşılmanın sağlanmasına, dolayısıyla hayvan bruselloz oranlarındaki düşüklüğe ve sütlerin kaynatılarak tüketilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Hayvanlarda brusellozla mücadele programının Denizli'de etkili olduğu kanaatindeyiz. Özellikle küçükbaş hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde brusellozun

belirtileri ve olası bulaş yolları konusunda halk bilinçlendirilmeli, hayvanların düzenli kontrol ve aşılması sağlanmalıdır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında bruselloz tarama testi olarak Rose-Bengal testinin kullanımı yaygınlaştırılmalı ve ülkemizde bruselloz epidemiyolojisi konusunda bilgi açığının giderilmesi için bildirim sistemi iyileştirilmelidir.

SONUÇLAR

. Bu araştırma sonucunda endemik dört ilçe (Buldan, Honaz, Bozkurt ve Çivril) ve yöresinde *Brucella* prevalansı %2.3 saptandı. En yüksek *Brucella* prevalansı %5.4 ile Bozkurt'da, diğer ilçelerde sırasıyla Honaz'da %3.2, Çivril'de %2 ve Buldan'da %1.2 bulundu. İlçeler ve köyleri arasındaki prevalans farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

. Araştırma grubunda olan kişilerin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, meslek ve sosyal güvencesi ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

. Hayvanların veteriner kontrolünde olup olması, hayvan kesimi, küçükbaş hayvan besleme ve küçükbaş hayvan sayısı ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

. Ahıra sık girme, hayvanların aşılı olması, hayvan doğurtma ve doğurtma sırasında eldiven kullanımı, ölen ve düşük yapan hayvan olması, taze süt ve süt ürünleri tüketimi, süt ürünleri yapma anlamlı risk faktörleri olarak bulunmadı.

. Daha önce *Brucella* geçirme öyküsü olan kişilerde seropozitiflik anlamlı oranda daha fazla saptandı.

. Ateş, eklem ağrısı, aşırı terleme, kas ağrısı, tüm vücut ağrısı, baş ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık gibi klinik bulgular ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

. Çok değişkenli analizde hayvan kesimi, daha önce *Brucella* geçirme ve küçükbaş hayvan beslemenin *Brucella* seropozitifliğinde bağımsız olarak etkili risk faktörleri olduğu saptandı.

ÖZET

Denizli İli'nde Endemik Dört İlçede (Buldan, Çivril, Honaz ve Bozkurt) ve Yöresinde Hayvan ve Hayvansal Ürünlerle Uğraşan Kişilerde Bruselloz Seroprevalansı ve Seropozitif Olguların Klinik Bulgularla İlişkisi

Dr. Selmin Dirgen Çaylak

Bu araştırma Denizli İli'nde, topluma dayalı bruselloz prevalansı hakkındaki bilgi eksikliğini gidermek amacıyla planlandı. Çalışmanın amacı endemik dört ilçe (Buldan, Çivril, Honaz, Bozkurt) ve yöresinde hayvan ve hayvansal ürünlerle uğraşan kişilerde bruselloz seroprevalansını ve seropozitif olguların klinik bulgularla ilişkisini belirlemektir.

Yöreden toplanan 1133 serum örneğinin tümüne Rose Bengal (RB) testi ve pozitif bulunan örneklerle Standart Tüp Aglütinasyon Testi (SAT) uygulandı. 1/160 titre ve üzeri olan değerler pozitif kabul edildi. 1/160'ın altında saptanan titrelerde Coombs testi kullanıldı.

Bu değerlendirme sonucunda RB testi ile 1133 kişinin 79'unda (%6.97) pozitiflik saptandı. RB testinin Pozitif Prediktif Değeri %32.9 bulundu. SAT ile *Brucella* seropozitifliği saptanan kişilerin %26.9'u, Coombs testi ile %73.1'i tespit edilerek, prevalans %2.3 bulundu. En yüksek prevalans Bozkurt (%5.4) ilçesinde saptandı. İlçeler, yaş grupları, cinsiyet, meslek grubu ve seropozitiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Daha önce bruselloz geçirme öyküsü, hayvanların düzenli veteriner kontrolü altında olmaları, küçükbaş hayvan besleme, küçükbaş hayvan sayısı ve hayvan kesimi ile seropozitiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Taze süt ve süt ürünleri tüketimi, klinik bulgular ile seropozitiflik arasında ilişki bulunmadı.

Çok değişkenli analiz ile risk faktörleri değerlendirildiğinde; hayvan kesimi, daha önce *Brucella* geçirme ve küçükbaş hayvan beslemenin *Brucella* seropozitifliğinde bağımsız olarak etkili risk faktörleri olduğu saptandı.

Sonuç olarak; bu çalışma Denizli'de *Brucella* seropozitiflik oranlarını gösteren son yıllarda yapılmış ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bölgemizde bulduğumuz bu düşük seropozitiflik hayvanların düzenli veteriner kontrolü ve aşılanmanın sağlanmasına, dolayısıyla hayvan bruselloz oranlarındaki düşüklüğe ve sütlerin kaynatılarak tüketilmesine bağlı olabileceği düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Seropozitiflik, Rose-Bengal Testi, Tüp Aglütinasyon Testi, Coombs Testi,

SUMMARY

Seroprevalance and Seropositivity of Brucellosis in the Individuals Working with Animal and Animal Products and Their Association with Clinical Manifestations in the Endemic Counties (Buldan, Çivril, Honaz and Bozkurt) of Denizli City.

Dr. Selmin Dirgen Çaylak

This investigation has been planned in order to fulfill the lack of information about population based data on the prevalence of brucellosis in Denizli city. The study was aimed to investigate the seroprevalance and seropositivity of brucellosis in the individuals working with animal and animal products and their association with clinical manifestations in the endemic counties (Buldan, Çivril, Honaz, Bozkurt).

For this, 1133 serum samples collected from the regions investigated by using Rose-Bengal (RB) test, whereas positive samples were obtained via Standart Tube Agglutination Test (SAT). Samples $\geq 1/160$ titers were accepted as positive, results < 160 titers obtained by using Coombs test.

At the end of the evaluation, in 79 (%6.97) of 1133 subjects we found positive results with RB test. Positive Predictive Value of RB was found %32.9. People who were diagnosed as *Brucella* seropositivity were detected in %26.9 with SAT and in %73.1 with Coombs test. The prevalence was found %2.3. The highest seropositivity was found in Bozkurt (%5.4) region. There was no statistically significant difference between counties, age groups, sex, job groups and seropositivity.

Statistically significant differences were determined in people who had history of brucellosis, animals under control by veterinary, dealing with livestock, number of small cattle, slaughtering/butchering animals.

There was no relationship between consumption of raw milk and milk products, clinical findings and seropositivity.

When risk factors evaluated by multivariate analyse; slaughtering/butchering animals, dealing with livestock and people who had history of brucellosis were detected as independent risk factors for seropositivity.

In conclusion; this study is important for being the first study in recent years that demonstrates the *Brucella* seropositivity rates in Denizli. This low seropositivity in our region may depend on the low rates of animal brucellosis; those of which were under control by veterinary and by vaccination and people who consuming the milk by boiling.

Keywords: Brucellosis, Seropositivity, Rose Bengal Test, Standard Tube Agglutination Test, Coombs Test

KAYNAKLAR

1. Baysal B. *Brucella*. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Editör: Ustaçelebi Ş, 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 1999: 571-577.
2. 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;2: 2921-2926.
3. BG Mantur, SK Amarnath, RS Shinde. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. Indian J Med Microbiol 2007;25: 188-202.
4. Corbel MJ. Introduction. In: Corbel MJ, Elberg SS, Cosivi O eds. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization, 2006: 1-2.
5. Solera J, Martinez Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 1997;53: 245-256.
6. Doğanay M, Meşe EA. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Hematopoetik ve Lenforetiküler Sistem Enfeksiyonları. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008;1: 877-1000.
7. Gotuzzo E, Carrillo C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR eds. Infectious Diseases. 3th ed. Lippincott Williams. Philadelphia, 2004: 1717-1724.
8. Ural O. Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. 16-20 Kasım Antalya, XII Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 2005: 106-108.

9. T.C. Sağlık Bakanlığı. İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004 (www.saglik.gov.tr). 07.04.2008 tarihinde erişilmiştir.
10. Yüce A, Çavuş SA. Türkiye’de Bruselloz: Genel bakış. KLİMİK Derg 2006;19: 87-97.
11. Doğanay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview Int J Infect Dis 2003;7: 173-182.
12. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Miscellaneous fastidious gram-negative bacilli, *Brucella* species. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. Lippincott-Williams, Philadelphia, 2006: 429-548.
13. Mary PE Slack. *Brucella* spp. In, Cohen J, Powderly WG eds. Infectious Diseases 2nd ed. Edinburgh: Mosby, 2004;2: 2245-2248.
14. Bilgehan H. Aerop gram olumsuz küçük basiller. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları 10. Baskı, İzmir: Barış Yayınları, 2000: 199-228.
15. Murray PR. *Francisella* ve *Brucella*. Editör: Başustaoğlu A, Klinik Mikrobiyoloji. 9. baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009;1: 815-834.
16. Sümerkan B. *Brucella* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre İnfeksiyonlar. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1647-1652.
17. Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. KLİMİK Derg 1990;3: 17-20.

18. Moriyon I, Lopez-Goni I. Structure and properties of the outer membranes of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis*. *Internati Microbiol* 1998;1: 19-26.
19. Cengiz AT, Dolapçı Gİ. *Brucella*'ların özellikleri ve brusellozda tanı yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 1997;50: 41-46.
20. Gorvel JP, Moreno E. *Brucella* intracellular life: From invasion to intracellular replication. *Vet Microbiol* 2002;90: 281-297.
21. Zygmunt MS, Blasco JM, Letesson JJ, Cloeckaert A, Moriyon I. DNA polymorphism analysis of *Brucella* lipopolysaccharide biosynthetic genes between smooth and rough *Brucella* species and novel species-specific markers. *BMC Microbiol* 2009;9: 92-104.
22. Munoz PM, Marin CM, Monreal D, Gonzalez D, Garin-Bastuji B, Diaz R et al. Efficacy of several serologic tests and antigens for diagnosis of bovine brucellosis in the presence of false-positive serological results due to *Yersinia enterocolitica* O:9. *Clin Vaccine Immunol* 2005;12: 141-151.
23. Moreno E, Stackebrandt E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer H. *Brucella abortus* 16S rRNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of alpha-2 subdivision of the class Proteobacteria. *J Bacteriol* 1990;172: 3569-3576.
24. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J Med Microbiol* 1997;46: 101-103.
25. Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard JP, Kohler S, Fretin D, Walrevens 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: 313-326.

26. Young EJ. *Brucella* spp. In: Gillespie SH, Hawkey PM eds. Principles and Practice of Clinical Bacteriology 2nd ed. Chichester: Wiley, 2006: 265-271.
27. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Mandell, Douglas and Bennett' s principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005: 2669-2674.
28. Corbel MJ. Characters differentiating the nomen species and biovars of *Brucella* Table A.1, Annex 4. In: Corbel MJ, Elberg SS, Cosivi O eds. Brucellosis in humans and animals. World Health Organization, 2006: 73-75.
29. Erdenliğ S. Türkiye'de *Brucella* kökenleri. 30 Mart-3 Nisan İstanbul Kongresi. KLİMİK Dergisi Kongre Kitabı, 2003;16: 214-216.
30. Şimşek H, Erdenliğ S, Oral B, Tülek N. İnsan kaynaklı *Brucella* izolatlarının tip-biyotip tayini ve epidemiyolojik olarak incelenmesi. KLİMİK Derg 2004;17: 103-106.
31. Bilgehan H. Çeşitli patojen bakteriler, *Brucella*. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. baskı, İzmir: Fakülteler Kitapevi, 2004: 475-478.
32. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6: 91-99.
33. Corbel MJ. Brucellosis: An overview. Emerg Infect Dis 1997;3: 213-221.
34. Refai M. Incidence and control of brucellosis in the Near East region. Vet Microbiol 2002;90: 81-100.
35. Dokuzoğuz B, Ergönül Ö, Baykam N, Esener H, Kılıç S, Çelikbaş A et al. Characteristics of *B. melitensis* versus *B. abortus* bacteraemias. J Infect 2005;50: 41-45.

36. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Çevik R, Saraç 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.
37. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14: 469-478.
38. Namıduru M, Güngör K, Dikensoy O, Baydar I, Ekinci E, Karaoğlan I et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003;57: 20-24.
39. Diker S, İstanbulluoğlu E, Ayhan H, Soysal G. A serologic study of human *Brucella canis* infections in the Bursa region. *Mikrobiyol Bul* 1984;18: 203-207.
40. Köylü Ö, Aras Z, Uçan US. Konya ilinde risk altında bulunan insanlarda *Brucella canis* enfeksiyonu seroprevalansı. *İnfeksi Derg* 2009;23: 73-77.
41. Black TF. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly WG eds. *Infectious Diseases* 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2004;2: 1665-1667.
42. Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *CID* 2004;38: 119-122.
43. Yagupsky P, Baront EJ. Laboratory exposures to *Brucellae* and implications for bioterrorism. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 1180-1185.
44. Meltzer E, Sidi Y, Smolen G, Banai M, Bardenstein S, Schwartz E. Sexually transmitted brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2010;51: 12-15.

45. Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J. Person to person transmission of *Brucella melitensis*. Lancet 1991;337: 14-15.
46. Akçakuş M, Esel D, Çetin N, Kısaarslan AP, Kurtoğlu S. *Brucella melitensis* in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. Turk J Pediatr 2005;47: 272-274.
47. Ertem M, Kürekçi AE, Aysev D, Ünal E, İkinciogulları A. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26: 225-226.
48. Arroya-Carrera I, Lopez-Rodriguez MJ, Sapina AM, Lopez-Lafuente A, Sacristan AR. Probable transmission of brucellosis by breast milk. J Trop Pediatr 2006;52: 380-381.
49. Palanduz A, Palanduz S, Güler K, Güler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. Int J Infect Dis 2000;4: 55-56.
50. Corbel MJ. Epidemiology In: Corbel MJ, Elberg SS, Cosivi O eds. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization, 2006: 13-21.
51. Sayılır K, Sayın Kutlu S, Baykam N, Eren Ş, Kocagül Çelikbaş A, Dokuzoğuz B. Abortusla sonuçlanan iki insan bruselloz olgusu. İnfeks Derg 2003;17: 345-348.
52. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. Clin Infect Dis 2001;32: 1172-1177.
53. Young EJ, Borchert M, Kretzer FL, Musher DM. Phagocytosis and killing of *Brucella* by human polymorphonuclear leukocytes. J Infect Dis 1985;151: 682-690.

54. Carrillo C, Gotuzzo E. Brucellosis. In: Schlossberg D ed. Clinical Infectious Disease 1st ed. Cambridge University, New York, 2008: 921-924.
55. Alışkan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. Mikrobiyol Bul 2008;42: 185-195.
56. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Rev Infect Dis 1991;13: 359-372.
57. Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, Podzamczek D, Miro JM, Rivero A et al. Brucellosis in patients infected with immunodeficiency virus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17: 319-326.
58. Memish Z, Mah MW, Mahmoud SA, Shaalan MA, Khan MY. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observation in 160 patients. J Infect 2000;40: 59-63.
59. Ganado W, Bannister W. Bacteraemia in human brucellosis. Br Med J 1960;1: 601-603
60. Geyik MF. Brusellozun klinik formları. XI Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, İstanbul 2003: 209-210.
61. Dilmener M. Brusellozun klinik prezantasyonları. Klimik Derg 1990;3: 23-25.
62. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Garci'a-Ordon'ez MA, Pichardo C, Colmenero JD. Posttreatment follow-up brucellosis by PCR assay. J Clin Microbiol 1999;37: 4163-4166.

63. Ariza J, Corredoira J, Palleres 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: 1241-1249.
64. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodríguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998;36: 85-92.
65. Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. *Brucellar* spondylitis: Review of 35 cases and literature survey. *CID* 1999;29: 1440-1449.
66. Colmenero JD, Reguera JM, Fernández-Nebro A, Franquelo FC. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1991;50: 23-26.
67. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermudez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuno MI. Clinical findings, therapeutic approach and outcome of *Brucellar* vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008;46: 426-433.
68. Kutlu SS, Saçar S, Sarı İ, Demir M, Ökke D, Turgut H. Septik artrit ile seyreden bruselloz olgusu. *Klimik Derg* 2007;20: 310.
69. McDermott M, O'Connell B, Mulvihill TE, Sweeny EC. Chronic *Brucella* infection of the suprapatellar bursa with sinus formation. *J Clin Pathol* 1994;47: 764-766.
70. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. *CID* 2000;31: 904-909.
71. Sarı İ. Hematolojide sık görülmeyen infeksiyonlar: Bruselloz. 7-10 Ekim Antalya, 35. Ulusal Hematoloji Kongre Kitabı, 2009: 115-118.

72. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobaireek KF. Pancytopenia in children with brucellosis: clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Hematol* 1993;89: 132-136.
73. Akdeniz H, Irmak H, Seçkin T, Buzgan T, Demiröz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998;52: 63-65.
74. Crosby E, Liosa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150: 419-424.
75. Sarı İ, Altuntaş F, Hacıoğlu S, Kocyigit İ, Sevinc A, Sacar S et al. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol* 2008;83: 334-339.
76. Al-Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993;21: 23-26.
77. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002;32: 485-493.
78. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis* 2003;37: 95-99.
79. Baldi PC, Araj GF, Racaro GC, Wallach JC, Fossati CA. Detection of antibodies to *Brucella* cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluid of patients with neurobrucellosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6: 756-759.
80. Saltoğlu N. Nörobruseloz. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2: 82-86.

81. Memish ZA, Venkatesh S. *Brucellar* epididymo-orchitis in Saudi Arabia: a retrospective study of 26 cases and review of the literature. *BJU Int* 2001;88: 72-76.
82. Özsoy MF, Koçak N, Çavuşlu Ş. *Brucella* orşiti beş olgu sunusu. *KLİMİK Derg* 1998;11: 85-88.
83. Cesur S, Çapar Y, Demir P, Kurt H, Sözen TH, Tekeli E. *Brucella* orşiti dört olgunun incelenmesi. *KLİMİK Derg* 2002;15: 22-24.
84. Üstün C, Güven T. Akut pyelonefrit ile komplike bruselloz olgusu. *Dicle Tıp Derg* 2009;37: 151-153.
85. Yagupsky P. Detection of *Brucellae* in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1999;37: 3437-3442.
86. Mantur BG, Biradar MS, Birdi RJ, Mulimani MS, Veerappa K, Kariholu P et al. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J Med Microbiol* 2006;55: 897-903.
87. Yagupsky P, Peled N, Press J, Abramson O, Abu-Rashid M. Comparison of BACTEC 9240 peds plus medium and Isolator 1,5 microbial tube for detection of *Brucella melitensis* from blood cultures. *J Clin Microbiol* 1997;35: 1382-1384.
88. Young EJ. Brucellosi. In: Feigin RD, Cherry J, Demler G, Kaplan S eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2004;1: 1582-1588.
89. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Liosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis-the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 1986;153: 122-125.

90. Morata P, Queipo-Ortun MI, Reguera JM, Garcia-Ordenez MA, Cardenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for diagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol 2003;41: 144-148.
91. Al Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, 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.
92. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 2005: 102-105.
93. Ciftci C, Ozturk F, Oztekin A, Karaoğlan H, Saba R, Gultekin M et al. Comparison of the serological tests used for the laboratory diagnosis of brucellosis. Mikrobiyol Bul 2005;39: 291-299.
94. Mert A, Özaras R, Tabak F, Bilir M, Yılmaz M, Kurt C et al. The sensitivity and specificity of *Brucella* agglutination tests. Diagn Microbiyol Infect Dis 2003;46: 241-243.
95. Çokça F. Bruselloz: Tanı ve tedavi güçlüğü yaşanan olgulara yaklaşım. 5-8 Ekim Ankara. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Kongre Kitabı, 2006: 117-120.
96. Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO. Comparison of *Brucella* Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with *Brucella* bacteremia. Diagn Microbiyol Infect Dis 2002;44: 129-132.
97. Morata P, Queipo-Ortun MI, Reguera JM, Miralles F, Lopez-Gonzales JJ, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. J Clin Microbiol 2001;39: 3743-3746.

98. Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun tanısında yeni bir yöntem: immuncapture aglütinasyon testi. Genel Tıp Derg 2007;17: 9-13.
99. Eşel D, Sümerkan B, Ayangil D, Telli M. *Brucella melitensis* suşlarının belirlenmesinde agar dilüsyon ve E-Test yöntemlerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg 2004;18: 196-199.
100. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century the Ioannina recommendations. PLOS Med 2007;4: 1872-1878.
101. Solera J, Guez-Zapata MR, Geijo P, Largo J, Paulino J, Saez L et al. Doxycycline-Rifampisin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. Antimicrob Agent Chemother 1995;39: 2061-2067.
102. Skalsky K, Yahav Dafna, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2008;336: 701-704.
103. Cohen N, Golik A, Alon I, Zaidenstein R, Dishy V, Karpuch J et al. Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. Clin Cardiol 1997;20: 291-294.
104. Corbel MJ. Treatment of brucellosis in humans. In: Corbel MJ, Elberg SS, Cosivi O eds. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization, 2006: 36-43.
105. Bossi P, Tegnell A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, Maidhof H et al. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. Euro Surveil 2004;9: 15-16.

106. Özer S, Oltan N, Gençer S. Bruselloz: 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1998;11: 82-84.
107. Saçar S, Cenger DH, Toprak S, Demir M, Turgut H. Otuz bruselloz olgusunun klinik değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 2008;22: 11-14.
108. Yüce A, Çavuş SA, Yapar N, Çakır N. Bruselloz 55 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2006;19: 13-17.
109. Aygen B, Sümerkan B, Kardeş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1995;8: 13-16.
110. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya üniversitesi hastanesine başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 2003;17: 1-4.
111. Kaya O, Akçam FZ, Avşar K, Tıgılı A, Yaylı G. Bruselloz: 75 olgunun klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26: 623-629.
112. Gül HC, Coşkun Ö, Turhan V, Beşirbellioğlu BA, Bilgetürk A, Erdem H. Bruselloz: 140 olgunun geriye dönük olarak irdelenmesi. *Kor Hek* 2007;6: 249-252.
113. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, Ayaz C, Akalın S, Buyukbese MA et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Trop Doct* 2006;36: 49-51.
114. Çağatay AA, Küçüköglü S, Berk H, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M et al. Otuzaltı bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2002;15: 19-21.

115. Elaldı N. Sorunlu infeksiyonlar: *Brucella*. 3. EKMUD Kongre Kitabı, 2010: 145-150.
116. Taylor JP, Perdue JN. The changing epidemiology of human brucellosis in Texas, 1977-1986. *Am J Epidemiol* 1989;130: 160-165.
117. Turgut H, Hoşoğlu S, Aydın K, Arıtürk S. Brucellosis: Clinical and laboratory findings in 98 patients. *Med J Ege Univ* 1991;1: 153-154.
118. Tok D, Coşkun Ö. Ağrı ilinde *Brucella* seroprevalansına ait bir çalışma. *TAF Prev Med Bull* 2009;8: 485-488.
119. Altındış M. Afyon bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği (özet). *Infeks Derg* 2001;15: 11-15.
120. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Erdem İ, Özacar T, Öztüfekçi H, Arda B et al. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz prevalansı ve brusellozu bilme durumu (özet). 2000;14: 312-325.
121. Kalkan A, Felek S, Akbulut A, Papila Ç, Demirdağ K, Kılıç S. Elazığ yöresinde çeşitli risk gruplarında bruselloz seroprevalansının belirlenmesi. *Infeks Derg* 1999;13: 227-230.
122. Çetinkaya F, Naçar M, Koç AN, Gökahmetoğlu S, Aydın T. Prevalence of Brucellosis in the rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Turk J Med Sci* 2005;35: 121-126.
123. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Türk M, Atalay S, Tunçel M. Ovakent beldesinde bruselloz seroprevalansı ile hastalık konusundaki bilgi ve davranışın saptanması. *Infeks Derg* 2006;20: 23-26.

124. Almuneef M, Memish ZA. Prevalence of *Brucella* antibodies after acute brucellosis. J Chemother 2003;15: 148-151.
125. İyisan AS Hayvanlarda Brucellosis'in Epidemiyolojisi. 14-15 Kasım I. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı, 2006: 53-54.
126. Çevik MA. Bruselloz epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2001;15: 568-570.
127. Çetinkaya F, Koç N, Naçar M, Gökahmetoğlu S, Aydın T. Kayseri kırsal alanında bruselloz seroprevalansı ve tarama testi olarak Rose-Bengal testinin önemi. Türkiye Bilimsel Teknik ve Araştırma Kurumu, Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu, SBAG 2145;199S023, Ankara, 2001: 1-22.
128. Demirel R, Erdoğan S, Sözen MA. Determination of high risk regions of human brucellosis in Turkey using exploratory spatial analysis. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29: 25-35
129. Ataman-Hatipoğlu Ç, S Kınıklı, Tülek N, Tekin-Koruk S, Arslan S, Tuncer-Ertem G et al. Bir eğitim hastanesinin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. Klimik Derg 2005;18: 94-98.
130. Kıyan M, Cengiz AT, Göz M, Dolapçı Gİ. Kasapların serumlarında *Brucella* aglütininin titrelerinin dağılımı. Mikrobiyol Bül 1999;33: 29-36.
131. Earhart K, Vafakolov S, Yarmohamedova N, Michael A, Tiaden J, Soliman A et al. Risk factors for brucellosis in Samarqand Oblast, Uzbekistan. Int J Infect Dis 2009;13: 749-753.
132. Alsubaiea S, Almuneef M, Alshaalana M, Balkhyab H, Albanyana E, Alolaa S et al. Acute brucellosis in Saudi families: Relationship between *Brucella* serology and clinical symptoms. Int J Infect Dis 2005;9: 218-224.

133. Tasbakan MI, Yamazhan T, Gökengin D, Arda B, Sertpolat M, Ulusoy S et al. Brucellosis: a retrospective evaluation. Trop Doct 2003;33: 151-153.
134. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alışkan H, Çolakoğlu S, Arslan H. Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases. Mikrobiyol Bul 2007;41: 521-527.
135. Kaleli İ, Koçoğlu T, Özen N, Akşit F. Denizli yöresinde bruselloz prevalansı. İnfeks Derg 1999;13: 231-233.
136. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan H, Sipahioğlu U, Gürel M ve ark. Türkiye'de insanda bruselloz insidansının saptanması. Doga-Tr J Med Sci 1990;14: 324-334.
137. Demirdal T, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde süt ve süt ürünleri üretiminin yoğun olduğu bölgelerde bruselloz seroprevalansı. Genel Tıp Derg 2007;17: 43-46.
138. Güneş T, Alim A, Kaya S, Poyraz Ö. Seroprevalence of brucellosis in high risk groups in central Anatolia. Cumhuriyet Med J 2009;31: 112-115.
139. Ünsal A, Apat A, Tözün M, Arslantaş D, Tırpan K. Sivrihisar'da (Eskişehir) bruselloz yaygınlığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37: 19-25.
140. Yetkin G, Iraz M. Malatya İli'nde bir yıllık sürede laboratuvar verilerine göre bruselloz seroprevalansı. ANKEM Derg 2006;20: 156-158.
141. Alim A, Özdemir L, Arslan S, Nur N, Sümer H. Sivas'ın bir köyünde *Brucella* seroprevalansı. Toplum Hekimliği Bülteni 2006;25: 19-23.
142. Şahin E, Kaya A, Kandemir Ö, Ersöz G, Emekdaş G. Mersin merkez ve bağlı ilçelerde bruselloz seroprevalansı ve ilişkili faktörlerin anket yöntemi ile araştırılması. Flora Derg 2006;11: 83-88.

143. Lucero NE, Jacob NO, Ayala SM, Escobar GI, Tuccillo P, Jacques I. Unusual clinical presentation of brucellosis caused by *Brucella canis*. J Med Microbiol 2005;54: 505-508.
144. Ceylan E, Irmak H, Buzğan T, Karahocagil MK, Evigen Ö, Sakarya N et al. Van İli'ne bağlı köylerde insan ve hayvan populasyonunda bruselloz seroprevalansı. Van Tıp Derg 2003;10: 1-5.
145. Şenler B, Aytaç N. Doğankent Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 20 yaş üzeri erişkinlerde bruselloz prevalansı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası 2001;54: 23-30.
146. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 2003: 211-213.
147. Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO. Comparison of the *Brucella* Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with *Brucella* bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44: 129-132.
148. Memish Z. Brucellosis control in Saudi Arabia: prospects and challenges. J Chemother 2001;13: 11-17.
149. Thakur SD, Thapliyal DC. Seroprevelance of brucellosis in man. J Commun Dis 2002;34: 106-109.
150. Nagarathna S, Smarhada S, Vena Kumari HB, Arvind N, Sundar P, Sangeetha S. Seroprevelance of *Brucella* agglutinins: Apilot study. Indian J Pathol Microbiol 2009;52: 457-458.

PAÜ TIP FAKÜLTESİ İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
DENİZLİ İLİNİN RİSKLİ DÖRT İLÇESİNDEKİ BRUSELLOZ SEROPREVALANSI ANKET FORMU

Kimlik Bilgileri

Form No:...

Adı Soyadı:.....	Baba adı:.....	Eğitim durumu
Yaşı :.....	Hanede bulunan kişi sayısı:	OYD <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/>
Cinsiyeti: E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	Adresi :.....	OY <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/>
Tel No: ev:.....	cep:.....	İlkokul <input type="checkbox"/> Üniversite <input type="checkbox"/>
Mesleği		
Ev hanımı <input type="checkbox"/> Kasap <input type="checkbox"/>	Çiftçi <input type="checkbox"/>	Diğer..... <input type="checkbox"/>
Veteriner <input type="checkbox"/> Mezbaha işçisi <input type="checkbox"/>	Öğrenci: <input type="checkbox"/>	İşçi <input type="checkbox"/>
Sosyal güvencesi: Memur <input type="checkbox"/>	Yeşil Kart <input type="checkbox"/> Sigorta <input type="checkbox"/>	S.G.yok <input type="checkbox"/> Bağkur <input type="checkbox"/> Emekli <input type="checkbox"/>

Hayvancılıkla uğraşı:

Büyükbaş hayvan besleme:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Varsa sayısı:.....
Küçükbaş hayvan besleme:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Varsa sayısı:.....
Hayvanlara düzenli veteriner kontrolü yaptırma:	Devamlı <input type="checkbox"/> Sıklıkla <input type="checkbox"/>	Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>
Hayvanlara brusella aşısı yaptırma	Hepsi <input type="checkbox"/> Bazıları <input type="checkbox"/>	Hiçbiri <input type="checkbox"/> Bilmiyorum <input type="checkbox"/>
Hayvanlarla temas sırasında eldiven kullanımı:	Devamlı <input type="checkbox"/> Sıklıkla <input type="checkbox"/>	Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>
Son bir yılda hayvan kesimi yaptı mı:	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	
Son bir yılda ölen hayvan olması:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Varsa sayısı:
Son bir yılda düşük yapan hayvan olması:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Varsa sayısı:
Hayvan doğurtma var mı:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Doğurtma sırasında eldiven kullanımı:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Süt nasıl sağılıyor:	Eldiven <input type="checkbox"/> Çıplak el <input type="checkbox"/>	Makineyle <input type="checkbox"/> Sağmıyor <input type="checkbox"/>
Ahırda bulunuyor musunuz:	Sık <input type="checkbox"/> Nadiren <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	

Süt ve süt ürünleri tüketimi

Taze süt:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	Hazır ürün + taze peynir ve süt tüketme:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>
Taze peynir:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	Hazır süt ve süt ürünü tüketme:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>
Tuzsuz tereyağı:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	Sütü kullanmadan önce kaç dakika kaynatırsınız :	
Taze krema:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	Süt ürünleri yapar mısınız	Evet <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/>
Çiğ süt kaymağı	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	Hangi ürünleri yapıyorsunuz	
Çökelek:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>	Çökelek <input type="checkbox"/> Tereyağı <input type="checkbox"/> Peynir <input type="checkbox"/> Kaymak <input type="checkbox"/>	
		Kendi yaptığı peyniri tüketme:	Sık <input type="checkbox"/> Bazen <input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/>

Son bir yıl içindeki yakınmalar (Son bir hafta dikkate alınmayacak)

Ateş :	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>	Orşit:	yok <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/>
Halsizlik:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>	Tüm vücut ağrısı:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>
Kilo kaybı:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>	Aşırı terleme:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>
İştahsızlık:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>	Baş ağrısı:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>
Eklem ağrısı:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>	Diğerleri:.....	
Kas ağrısı:	yok <input type="checkbox"/> Arasıra <input type="checkbox"/> Devamlı <input type="checkbox"/>		

Daha önce brusella tanısı	Evet <input type="checkbox"/>	Ailede brusella tanısı alan kişi sayısı:.....
	Hayır <input type="checkbox"/>	Ad-soyad:.....

Brusella tanısı alanlardan tedavi görenler:	
Tedavi süresi:.....	Tedavi sonrası hastalığın nüks etmesi:.....
Tedavide kullanılan ilaçlar:.....	Nüks varsa ne kadar süre sonra.....