

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

**BRUSELLOZLU OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Necmettin YILDIRIM**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada desteği ile yanımda olan, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ'a olmak üzere eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKBULUT'a, Prof. Dr. Ahmet KALKAN'a, Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ'a ve Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e tüm kalbimle teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince birlikte her şeyi paylaştığımız, hiçbir konuda yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Özlem ÇAĞAŞAR, Dr. Şafak Özer BALİN, Dr. Kürşat KARADABAN, Dr. Müge ÖZGÜLER, Dr. Meral ŞİMŞEK, Dr. Ayşe TARTAR, Dr. Yasemin ÇELİK, Dr. Derya BESLENTİ ve Dr. Birhan AKBAYIR olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinin hemşirelerinden öncelikle Handan Kılıç olmak üzere tüm hemşire ve personellerine, ayrıca tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen personel arkadaşlarıma, Mustafa ŞEKER'e ve Furkan BULUT'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Evliliğim boyunca her konuda bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen, hayat arkadaşım Mehtap'a ve ailemizin mutluluk kaynağı kızım Sanem Ekin'e bundan sonra daha fazla zaman ayıracağımı ümit ederek teşekkür ediyorum.

ÖZET

Ülkemizde endemik olarak görülen ve geniş bir klinik dağılımla karşımıza çıkan bruselloz çok sayıda hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir. Tanı çoğunlukla klinik belirti ve bulguların olduğu hastada Serum Tüp Aglütinasyon (STA) testinin pozitif olmasıyla konmaktadır. Son zamanlarda kullanıma giren BACTEC kan kültürü yöntemleri ile etkenin üretilme oranı artmış ve izolasyon süresi düşmüştür. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite düşüktür ve en önemli ölüm sebebi endokardit ve menenjittir.

Ocak 1994 ve Aralık 2008 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, yatarak veya poliklinikte ayaktan takip ve tedavisi yapılan 328 *Brucella* olgusu retrospektif olarak incelendi. Olgular; cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, çiğ süt ve süt ürünleri (özellikle çiğ süttten yapılmış peynir) tüketimi, hayvancılık, şikayet süreleri, başvuru yakınmaları, muayene ve laboratuvar bulguları, tanı ve tedavileri yönünden değerlendirildi. Tüm olgularda tanı; klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin pozitif olmasıyla konuldu. Kan kültürlerinde üreme oranları tespit edildi.

Çalışmaya alınan 328 bruselloz olgusunun 166'sı (%50,6) erkek, 162'si (%49,4) kadındı. Olgularımızın yaş ortalaması 34,6±15,06 (yaş aralığı 15–77) olarak bulundu. Olgularımızda süt ve süt ürünleri kullanımı bulaş da öne çıkan bulgu olarak görüldü. Hastalarımızın 213'ünde (%64,9) süt ve süt ürünleri kullanımı mevcuttu. Dört olguda laboratuvar bulaşı tespit edildi. Hastaların klinik formları incelendiğinde 241'i (%73,5) akut, 46'sı (%14) subakut, 17'sinin (%5,2) kronik ve 24'ünün (%7,3) relaps formda olduğu görüldü. Olguların %76,5 ilkbahar ve yaz ayında ortaya çıktığı görüldü.

Hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde, ateş 278 (%84,8) , terleme 238 (%72,6), artralji 175 (%53), halsizlik 172 (%52,4) , üşüme titreme 141 (%43), bel ağrısı 123 (%37,5), iştahsızlık 101 (%30,8), sırt ve kalça ağrısı 76 (%23,2), başağrısı 74 (%22,6), miyalji 59 (%18) ve kilo kaybı 50 (%15,2), hepatomegali 79 (%24,1), splenomegali 70 (%21,3) lenfadenopati 47 hastada (%14,3) görüldü.

Komplikasyon gelişen olgu sayısı 62 (%18,9) olarak saptandı, en sık komplikasyonlar osteoartriküler komplikasyonlardı. En sık komplikasyon ise 21 hastada (%6,4) spondilodiskit olarak görüldü. Olgularımızın hepsine kan kültürü yapılmıştı. Kan kültürlerinde üreme oranı %50 olarak saptandı.

Anahtar kelimeler; Bruselloz, Serum tüp aglütinasyon testi, Ateş

ABSTRACT

RETROSPECTIVELY INVESTIGATION OF CASES WITH BRUCELLOSIS FOR EPIDEMIOLOGICAL CLINICAL AND LABORATORIAL FEATURES

Brucellosis which is seen as endemic in our country and as a wide range of clinical manifestations is considered in differential diagnosis of many diseases. It is usually diagnosed in patients with clinical signs and symptoms by positive Serum Tube Agglutination test. Reproductive rate of the agent has been increased and its isolation time has been decreased by currently used BACTEC blood culture methods. Its mortality is low in untreated patients and the most important causes of death in these patients are endocarditis and meningitis.

Between January 1994 and December 2008, 328 brucellosis cases who were treated and followed-up as inpatient or outpatient were evaluated retrospectively. Cases were evaluated according to their distribution of gender and age, the raw milk and dairy products consumption (especially cheese made from raw milk), dealing with animals, duration of complaints, presenting symptoms, examination and laboratory findings, diagnosis and treatments. In presence of clinical signs and symptoms, diagnosis was put with positive Serum Tube Agglutination test in all cases. Reproductive rate of blood cultures were detected.

One hundred sixty six (50,6%) of 328 brucellosis cases were male, 162 cases (49,4%) were female. The mean age of the patients was found $34,6 \pm 15,06$ (range 15-77 years). In our patients, the use of milk and dairy products were seen as prominent transmission finding. 213 patients (64,9%) had the use of milk and dairy products. Laboratory transmission was diagnosed in four cases. When patients clinical forms were examined, 241 cases (73,5%), 46 cases (14%), 17 cases (5,2%), 24 cases (7,3%) were found in acute, subacute, chronic and relapse form, respectively. 76,5% of cases were diagnosed in spring and summer.

When clinical and laboratory findings were analyzed; rates of fever, perspiration, arthralgia, fatigue, chills, low back pain, anorexia, dorsalgia and hip pain, headache, myalgia, weight loss, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy were found as 278 (84,8%), 175 (53%), 238 (72,6%), 172

(52,4%), 141 (43%), 123 (37,5%), 101 (30,8%), 76 (23,2%), 74 (22,6%), 59 (18%), 50 (15,2%), 79 (24,1%), 70 (21,3%), 47 (14,3%), respectively.

The rate of complication development were calculated as 62 (18,9%) and the most frequent complication was osteoarticular complications. The most frequent complication was seen in 21 patients (6,4%) with spondylodiscitis. The blood cultures were made in our all patients. Reproduction rate in blood cultures was found as 50%.

Keywords: Brucellosis, Serum tube agglutination test, Fever

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.2. Tarihçe	2
1.3. Morfoloji	3
1.4. Bakteriyolojik Özellikler	4
1.4.1. Bakterinin türleri	4
1.4.2. Görünüm ve Boyanma Özellikleri	4
1.4.3. Üreme, Biyokimyasal ve Dirençlilik Özellikleri	5
1.4.4. Değişik Ortamlardaki Yaşam Süreleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları	5
1.4.5. Üremeleri İçin Gerekli Besiyerleri ve Özellikleri	5
1.4.6. Besiyerlerindeki İnkubasyon Süreleri ve Görünümleri	6
1.4.7. Biyotip Düzeyinde İdentifikasyonları	6
1.4.7.1. CO ₂ Gereksinimi ve H ₂ S Üretimi	6
1.4.7.2. Bazik Fuksin ve Tiyonin Boyaları İle İnhibisyona Duyarlılıkları	7
1.4.7.3. Antiserumlarla Aglutinasyonları	7
1.5. Epidemiyoloji	7
1.6. Patogenez	9
1.7. Konak İmmüitesi	10
1.8. Klinik Belirti ve Bulgular	11
1.9. Komplikasyonlar	12
1.9.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları	12
1.9.2. Hematolojik Bulgular	12

1.9.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları	12
1.9.4. Nörolojik Bulgular	13
1.9.5. Kardiyovasküler Sistem Bulguları	13
1.9.6. Genitoüriner Sistem Tutulumu	13
1.9.7. Pulmoner Sistem Tutulumu	13
1.9.8. Cilt tutulumu	14
1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı	14
1.10.1. Direkt Tanı Testleri	14
1.10.1.1. Kültür	14
1.10.1.2. Moleküler Testler	15
1.10.1.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	15
1.10.1.2.2. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)	15
1.10.2. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler)	15
1.10.2.1. Hızlı Aglütinasyon Testleri	15
1.10.2.1.1. Rose Bengal Testi	15
1.10.2.1.2. Lam Aglütinasyon Testi	15
1.10.2.1.3. Mikroaglütinasyon Testi	15
1.10.2.1.4. Kart Test	16
1.10.2.2. Tüp Aglütinasyon Testleri	16
1.10.2.2.1. Serum Tüp Aglütinasyon Testi (Wright Testi)	16
1.10.2.2.2. Diamino 6, 9 Etoxy Acridin (Rivanol) ve 2-Mercapto Ethanol'ü Aglütinasyon Testi	16
1.10.2.2.3. Coombs Testi	17
1.10.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)	17
1.10.4. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)	17
1.10.5. <i>Brucella</i> Capt	18
1.10.6. Deri Testleri	18
1.11. Tedavi	18
1.11.1. Bruselloz Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler	19
1.11.1.1. Rifampisin	19
1.11.1.2. Tetrasiklinler	20
1.11.1.3. Aminoglikozitler	20

1.11.1.4. Trimetoprim/Sulfametoksazol (TMP-SMZ)	20
1.11.1.5. Fluorokinolonlar	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. İstatistiksel değerlendirme	24
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların başvuru yakınmaları	29
Tablo 2. Olguların Fizik Muayene bulguları	29
Tablo 3. Komplikasyonların Sistemlere Göre dağılımı	30
Tablo 4. Olguların Laboratuvar Bulguları	31
Tablo 5. Olguların Laboratuvar Bulgularının Ortalama Değerleri	31
Tablo 6. STA ve 2-ME Testlerinin hasta sayılarına göre dağılımları	32
Tablo 7. Hastaların aldığı tedavi yüzdeleri	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Brucella morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2005	9
Şekil 2. Olguların yaş aralıklarına göre dağılımları	25
Şekil 3. Olguların yaş aralığı ve cinsiyete göre dağılımı	25
Şekil 4. Erkek ve kadın olgularda yaş ortalaması	26
Şekil 5. Olgularda semptomların başlangıç tarihi	27
Şekil 6. Olguların klinik forma göre dağılımı	28
Şekil 7. Olguların hastaneye başvuru zamanları	28

KISALTMALAR

2-ME	: 2-Merkapto Etanol
ALT	: Alaninaminotransferaz
AST	: Aspartataminotransferaz
B. abortus	: Brucella abortus
B. canis	: Brucella canis
B. melitensis	: Brucella melitensis
B. neotomae	: Brucella neotoma
B. ovis	: Brucella ovis
B. suis	: Brucella suis
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	: C-Reaktif Protein
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
RES	: Retikuloendotelyal Sistem
STA	: Serum Tüp Aglütinasyonu
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Bruselloz, ülkemizde genellikle koyun, keçi, inek gibi hayvanların süt ve süt ürünleri ile insanlara bulaşan bir zoonozdur. Teşhis ve tedavi alanında büyük ilerlemelere rağmen bu hastalık insan ve hayvanlar için sık görülen bir enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları, insanlığın var olduğu günden bu yana insan hayatını etkileyen en önemli faktörlerden biri olmuş, koruyucu ve tedavi edici hekimlikteki ilerlemelere rağmen güncelliğini kaybetmemiştir. İnsanlık tarihi boyunca toplumlar, tüberküloz, veba, kolera gibi bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmiştir. Günümüzde de AIDS, SARS, grip pandemileri gibi enfeksiyon hastalıkları ile bu mücadelesini devam ettirmektedir (1, 2).

Yirminci yüzyılda ortalama insan ömründe belirgin bir artış olmuştur, bunun birçok sebebi vardır. En önemli sebeplerinden biri enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin azalmasıdır. Enfeksiyon hastalıklarının azalmasında artmış sağlık önlemleri ve hijyenik koşullar, aşıların geliştirilmesi ve 1930'lu - 1940'lı yıllardan başlayarak güvenli ve etkili antimikrobiyal ajanların keşfi ve üretimidir (1).

Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük zoonotik bir hastalıktır. Her yıl binlerce insan bu hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır (1, 2).

Veteriner hekimlik ve tıp alanında verilen mücadelelerin, süt ve süt ürünleri endüstrisindeki kontrolsüz büyümeyi denetlemede yetersiz kalması sonucu; süt ve ürünleri ile enfekte gıdaların tüketimi yaygınlaşmaktadır. Bu açıdan bulaş kaynaklarının bulunması ve eradikasyonu bruselloz ile mücadele toplum sağlığı açısından önemlidir (1).

Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilen ve çeşitli semptomlarla seyredabilen bir hastalık olması nedeniyle hastalar farklı kliniklere başvurmakta, çoğu kez tanı ve tedavideki gecikmeler sonucu spondilodiskit, meningoensefalit ve endokardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır (1,3).

Bakterinin hücre içi yerleşim göstermesi nedeniyle kombine antibiyoterapinin uzun süre uygulanması gerekmekte, aksi takdirde tedavi başarısızlıkları ve relapslar gözlenebilmektedir. Bruselloz bir yandan da hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil

hayvanlarda süt verimini azaltırken, hayvan düşüklüğü ile ekonomik kayba da yol açmaktadır.

1.1. Genel Bilgiler

Brucella cinsi bakterilerle oluşan brusellozis (ondülan ateş, Akdeniz ateşi, Malta humması, Bang's hastalığı) temelde bir hayvan hastalığıdır. Koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrar gibi vücut sıvıları, iyi pişirilmemiş, kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın düşük materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen, titreme ile yükselen ateş, terleme, kaslarda ve eklemlerde ağrılarla seyreden bir zoonozdur (1, 2).

1.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak Hipocrates tarafından 'humma' olarak tanımlanmıştır. *Brucella* enfeksiyonları için günümüze kadar değişik isimler kullanılmıştır. Hastalık ilk kez Malta adasında saptandığından 'Malta Humması', 'Akdeniz Humması' ya da 'Gibraltar Humması', tipik ateş trasesi nedeni ile "Dalgalı Humma / Ondülan Ateş", koyunlardan insanlara bulaşması nedeni ile halk arasında "Koyun hastalığı" veya "Mal hastalığı" gibi isimlerle anılır.

İnsan bruselloz'unun ilk doğru tanımlaması bir cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır. Etken ajan ise 1886'da Bruce tarafından Malta Humasından ölen askerlerin dalaklarından *Micrococcus* (daha sonra *Brucella*) *melitensis* izole edilmesi ile saptanmıştır (3). 1905'te Zammit keçiyi *Brucella*'nın rezervuarı olarak keşfetmiş ve pastörize edilmemiş keçi sütlerinin kullanılmasını engelleyerek ordu mensuplarında görülen enfeksiyon ve ölümlerde hızlı bir düşüş sağlamıştır (1). 1914'de Traum tarafından domuzlardan *B. suis* izole edilmiştir. 1920'de Danimarka'da veteriner olan Bang tarafından *B. abortus*, abortus yapmış ineklerin intrauterin membranlarından üretilmiştir. 1996'da Carmichael tarafından köpeklerde ve onların eğitimcilerinde epidemik olarak *B. canis* tanımlanmıştır (3).

1994'de İngiliz ve Amerikan araştırmacılar birbirlerinden bağımsız olarak iskoç sahillerindeki ölü deniz memelilerinden ve Kaliforniya'da bir yunus balığından daha önce bilinmeyen bir *Brucella* cinsi mikroorganizma izole etmişler, bu izolatların ayırıcı metabolik profilleri, boya sensitivite ve faj sensitivite

birbirinin aynı bulunmuş ve *B. maris* olarak adlandırılmıştır (3). Ayrıca Sibiryâ'da geyiklerden *B. rangiferi* türü izole edilmiştir.

Bruselloz (*B. melitensis*) ülkemizde ilk kez 1915 yılında Kuleli Hastanesinde bir erde H. Kural ve S. Akalın tarafından tanımlanmış, 1931'de sığırlardan Z. Berke; koyun ve keçilerden 1943'de Golem, 1944'de ise Köylüođlu ve Aktan *Brucella* cinsi bakterileri bulmuşlardır (2).

1.3. Morfoloji

Brucella türleri 0,5-0,7 µm eninde, 0,6-1,5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde gram negatif bakterilerdir. Tek olarak, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde bulunurlar. Sporsuz ve hareketsizdirler. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve R koloni şekillerinde, bu kapsül kaybolur. *Brucella* bakterileri aerop ve mikroaerofil bakteriler olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. Bazı kökenler (*B. abortus* ile *B. suis*'in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO₂'e ihtiyaç duyarlar.

Genel kullanım besiyerlerinde üremede güçlük gösterirler. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerine gereksinim duyarlar. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler. Besiyerleri olarak; Brain-Heart İnfüzyon yarıkatı besiyeri, karaciğer infüzyon agar, trypticase soya agarı, *Brucella* buyyonu ve agarı gibi besiyerleri kullanılabilir. Optimal üreme ısısı 37°C (20–40°C arasında üreyebilirler) ve optimal pH; 6,6-7,4 arasındadır. Jelozda 48 saatten sonra şeffaf, yüzeyden kabarık, konveks, parlak yüzeyli, şebnem tanesine benzeyen S koloniler oluştururlar. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapabilen türler de (*B. canis* ve *B. ovis*) vardır. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, konveks, nemli, parlak koloniler oluştururlar. Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonileri, eski kültürlerde, esmer renkte görülebilir.

Brucella bakterilerine karşı ilk defa izole edilen bakteriyofajlar, hem genus hem de tür düzeyinde identifikasyon için kullanılmaktadır. *Brucella* fajları 6 grupta sınıflandırılmıştır. Grup 1: Tbilisi (Tb), Grup 2: Firenze (Fi), Grup 3: Weybridge (Wb), Grup 4: Berkeley (BK0, BK1, BK2), Grup 5: R, R/O, R/C, Grup 6: İzatnagar

(Iz). Tb, Fi, Wb ve Berkeley fajları R formundaki *Brucella* bakterileri için litik değildir. R/C fajı S formundaki *Brucella* türleri ile *B. melitensis* ve *B. suis* dahil bazı *Brucella* türlerinin R kolonilerinde litik etki göstermektedir. Tb fajı rutin test dilüsyonunda (RTD) *B. abortus*'un S kültürlerini lizise uğratır. Fakat *B. suis* ve *B. melitensis* kültürleri etkilenmez. *B. suis* RTD'nin 10^4 katı konsantrasyonda kısmen lizise uğramasına rağmen *B. melitensis* Tb fajı ile hiçbir şekilde lizise uğramaz (31,32).

1.4. Bakteriyolojik Özellikler

1.4.1. Bakterinin türleri

B. melitensis (3 biyotip) esas olarak koyun ve keçilerde,

B. abortus (9 biyotip) sığır ve mandalarda,

B. suis (5 biyotip) domuzlarda enfeksiyon yapmaktadır,

B. canis köpeklerde enfeksiyon yapmakta olup, insanlarda nadiren hastalık yapar,

B. neotomae ratlarda enfeksiyon yapar,

B. ovis koyunlardan izole edilmiştir.

B. neotomae ve *B. ovis* insanda patojen değildir ve birer biyotipi mevcuttur (2, 4). İnsanlar üç klasik *Brucella* türü ile enfekte olabilirse de dünya genelinde olguların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan *B. melitensis* sorumludur. Patojenite yönünden *B. melitensis*'i *B. suis* izlemektedir. *B. abortus* ise insanlarda *B. melitensis* ve *B. suis*'e göre daha hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır (4). İnsanlarda *B. neotomae*, *B. ovis* ve *B. suis* biyotip 2'ye bağlı hiçbir enfeksiyon bildirilmemiştir. Yine insanlarda *B. canis* ve *B. abortus* biyotip 5 ile çok nadiren enfekte olmaktadır (5).

1.4.2. Görünüm ve Boyanma Özellikleri

Brucella görünüm ve boyanma özelliği olarak gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, 0,6-1,5x0,5-0,7 mm boyutlarında kokobasildir. Küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (Braunien hareket) (2). Gerçek asit-fast olmadıkları halde zayıf asitlerle dekolorizasyona dirençli olduklarından modifiye Ziehl-Neelsen boyama teknikleri ile kırmızı renkte boyanırlar. Kültürlerde tek tek rastlanmasına karşın dokulardan yapılan baskılarda kümeler halinde görülürler. Bipolar boyanma özelliği göstermezler (6). S şeklinde ve

mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarla ve R koloni şekillerinde bu kapsüller kaybolur (2).

1.4.3. Üreme, Biyokimyasal ve Dirençlilik Özellikleri

Brucella cinsi bakteriler, üremek için bir çok aminoasiti içeren kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyarlar. Tiamin, nikotinamid, biyotin ihtiyaçları üremeleri için gereklidir. Kan ve serum üremeleri üzerine olumlu etki yapar. *Brucella* türleri için temel enerji üretim kaynağı oksidatif metabolizmadır (2). *B. abortus*'un bazı tipleri ve *B. ovis* üremeleri için %10 CO₂'e ihtiyaç gösterirler. Etkenler 20–40°C arasında ürerlerse de, ortalama 37°C ve PH; 6,6-7,4 optimum üreme koşullarında oluşturur. Etkenlerin izolasyonları ve üretilmeleri için genelde katı besiyerleri kullanırlar. Koloniler küçük, kabarık, S tarzında (*B. ovis* ve *B. canis* hariç) ve saydam renkli olup, şebnem tanesi görünümündedirler (2). Tüm *Brucella* türleri katalaz pozitifdirler, eritrositleri lize etmezler, indol ve asetil metil karbinol (Voges-Proskauer) oluşturmazlar, metil red ve O-Nitrophenyl-Beta-D-Galactopyranoside (ONPG) negatifdirler, sitratlı besiyerlerinde üremezler (7). *B. neotomae* dışında, besiyerlerinde karbonhidratlardan asit oluşturmazlar. *B. ovis*, *B. neotomae* ve *B. abortus*'un bazı suşları hariç tüm *Brucella* türleri oksidaz pozitifdir. H₂S ve üreaz aktiviteleri değişkendir. *B. ovis* hariç diğer türler nitratları indirgerler (2).

1.4.4. Değişik Ortamlardaki Yaşam Süreleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Brucella bakterileri 60°C'de 10 dakikada, %0,1 fenolde 15 dakikada ölürler. Süt içinde 17 gün, tereyağında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirinde 45 gün düşük yapmış hayvan fetusunda 75 gün yaşarlar (1, 2). Hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilirler (1). Isıya, iyonize radyasyona duyarlıdır (3). Karanlık yerlerde, doku, süt, gübre ve uterus akıntılarında uzun süre canlı kalabilirler. Dezenfektan ve antibiyotiklere değişik derecede duyarlıdır. Etkenler %0,1 sublimate birkaç dakikada, %2 formalin ve %1 lizol içinde 15 dakikada ölürler. *Brucella* türlerinin çoğu Gentamisin, Tetrasiklin ve Rifampisine duyarlıdır. Birçok *Brucella* suşu Polimiksin, Sefalosporin, Basitrasin, Linkomisin ve Nistatine dirençlidir (1, 2).

1.4.5. Üremeleri İçin Gerekli Besiyerleri ve Özellikleri

Genellikle yavaş ve güç üreyen *Brucella*'ların besiyerlerinde üremeleri zordur. Özellikle ilk izolasyonlarında besiyerlerine glukoz, asit sıvısı ve serum

katılması üreme üzerine olumlu etki yapar (2, 6). *B. abortus* biyotip 2 ve *B. ovis*, üremeleri için besiyerine %5-10 oranında katılmış seruma ihtiyaç gösterirler (8). *Brucella* türlerinin yeterli bir aerasyon sağlanmadıkça sıvı besiyeriyerlerinde üremeleri zayıftır. Statik inkübasyondan 7 gün sonra “smooth” suşlar dipte hafif bir tortu bırakarak homojen bir bulanıklık yaparlar. “Non-smooth” suşlar dipte granüler bir tortu ve üstte pelikül oluştururlar. *Brucella* türlerinin statik inkübasyonda sıvı besiyerinde üretilmesi, “smooth” formdan “non-smooth” forma geçişe yani dissosiasyona neden olur (4).

1.4.6. Besiyerlerindeki İnkübasyon Süreleri ve Görünümleri

Brucella kolonileri uygun katı besiyerlerine ekilmelerinden itibaren yaklaşık 3 günlük bir inkübasyondan sonra gözle görünür hale gelirler. Selektif besiyerlerine ekim üremeyi bir süre geciktirebilir. Koloni oluşumu 4. günde gözlenmez ise kültürlerin negatif olarak değerlendirilmesinden önce 8-10 günlük bir inkübasyona bırakılması önerilmektedir. Koloniler 3-4 günlük inkübasyon sonrasında indirekt güneş ışığında incelendiklerinde 1-2 mm çapında, sarı, bal renginde, şeffaf, düz kenarlı ve şebnem tanesi görünümündedir. Zamanla daha koyu bir renk alarak büyürler, ancak şeffaftırlar. Kolonilere yukardan bakıldığında konveks ve inci beyazı rengindedir (2, 5). Gram boyamada, Gram negatif kokobasiller veya kısa çomaklar şeklinde görülen bakterilerin kolonilerinden *Brucella*'ya özgü antiserumlarla lam aglutinasyon testi uygulanır. Pozitif aglutinasyon testi, izolatanın *Brucella* olduğunun ilk kanıtıdır. Bundan sonra yapılacak işlemler tür ve biyotip tanısına yöneliktir (2, 11).

1.4.7. Biyotip Düzeyinde İdentifikasyonları

Brucella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyon yöntemleri aşağıdaki gibidir;

- 1) CO₂ gereksinimi, hidrojen sulfit (H₂S) üretimi
- 2) Bazik fuksin ve tiyonin boya ile inhibisyona duyarlılık ve
- 3) Monospesifik A, M ve R anti-serumları ile aglutinasyon (5, 12).

1.4.7.1. CO₂ Gereksinimi ve H₂S Üretimi

B. abortus'un bazı biyotipleri genellikle ilk izolasyonlarında ve *B. ovis* her zaman üremeleri için %5-10 CO₂'e ihtiyaç gösterirler (8, 9). Yeni izole edilen suşların kültür pasajlarına başlamadan önce CO₂'e olan ihtiyacının kontrol edilmesi,

aksi halde takip eden pasajlarda bu gaza olan ihtiyacın yitirilebileceği ve H₂S testinin de ilk pasajlarda uygulanmasını ve kurşun asetatlı kâğıtların 4 gün süreyle her gün değiştirilerek kontrol edilmesi gerektiği bildirilmektedir (2, 13).

1.4.7.2. Bazik Fuksin ve Tiyonin Boyaları İle İnhibisyona Duyarlılıkları

Temel besiyerlerine 1/50.000 konsantrasyonunda katılan bazik fuksin ve tiyonin varlığında *Brucella* türlerinin üreme kabiliyetlerinin belirlenmesi, biyotiplendirmede kullanılan testlerdendir (2, 11). Bu boyalar, kömür katranından elde edilmekte; bakterilerin bu maddelerle doğada karşılaşmaları pek mümkün olmamakta ve muhtemelen bu boyaların kimyasal yapılarının memeli dokularında bulunan bazı maddelere benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (5). Esenal ve ark. (14) Tiyonin 40, 20 ve 10 mikrog/ml ve bazik fuksin'in 20 ve 10 mikrog/ml konsantrasyonundaki solusyonlarına emdirilmiş disklerin kullanımının, *Brucella* türleri üzerinde bu boyaların bakteriyostatik etkilerinin incelenmesinde güvenilir bir metod olduğunu bildirmişlerdir .

1.4.7.3. Antiserumlarla Aglutinasyonları

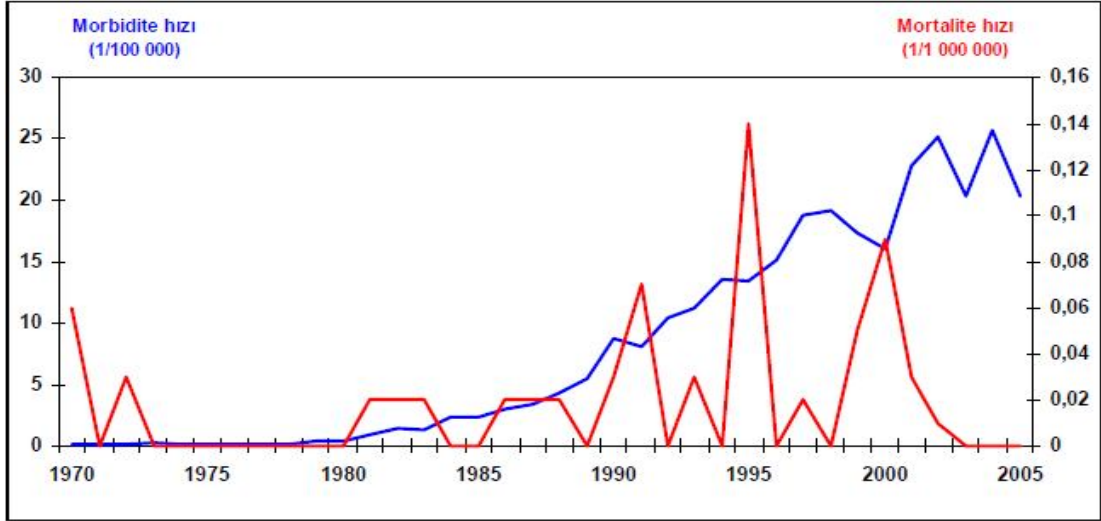
Tüm "smooth" *Brucella* suşları anti-A anti-M veya her iki monospesifik anti-serum ile aglutine olurlar. Bu iki yüzey antijeninin "smooth" suşlarda dağılımının kantitatif bir farklılık göstermesi, A ve M monospesifik antiserumların biyotiplendirmede kullanımının temelini oluşturmuştur (13). A ve M antijenleri türlere ve biyotiplere göre farklı orandadırlar. *B. abortus*'un biyotip 1, 2, 3 ve 6, *B. suis*'in biyotip 1, 2 ve 3, *B. melitensis*'in biyotip 2 ve *B. neotomae*'nin A antijeni dominant iken *B. abortus*'un biyotip 4, 5 ve 9, *B. suis*'in biyotip 5 ve *B. melitensis*'in biyotip 1'inde M antijeni dominanttır.

1.5. Epidemiyoloji

Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir enfeksiyon hastalığıdır. Her yıl binlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Hayvanlarda yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz, hayvanlarla yakın teması olan insanlarda (veteriner, çiftçi gibi) veya süt ve süt ürünlerini taze tüketme durumunda olanlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde çeşitli tarihlerde yapılan araştırmalarda bruselloz'a ait seropozitiflik %2-6 olarak belirtilmiştir. 2007 yılında Apan ve ark. (30) Kırıkkale yöresinde yaptıkları bir çalışmada insanlar, koyunlar ve

sığırlarda *Brucella* seroprevalansı belirlenmeye çalışılmıştır. İnsanlara yapılan Rose Bengal testi ile oran %3,2 Serum Tüp aglütinasyon (STA) testi ile de %3 olarak tespit edilmiştir. Bildirimin yetersiz olması nedeni ile vaka sayıları az görülmektedir (1, 15). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir (19). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100000), 2005 yılına gelindiğinde 14644’e ulaşmıştır (20.32/100000) (39). 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray olarak bildirilmiştir. *Brucella* türleri insanlara çeşitli yollardan bulaşmakla birlikte ülkemizde en çok bulaş kaynamamış sütte yapılan peynir ve krema yağlarla olur. Sıcak yaz günleri hayvanlardan sağılan sütlere, hiçbir ısıtma muamelesi uygulanmadan peynir mayası ilave edilir ve santrifuj esasına dayanan yağ makinalarından krema yağları elde edilir. Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir. Çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ayrıca maya (yoğurt) sütü asidifiye eder. İnhalasyon yolu ile de bulaş söz konusudur. Fransa’da yapılan bir araştırmada bruselloz olgularının %60’ının bu yolla olduğu saptanmıştır (16). Enfekte hayvanın etinin, özellikle dalak, karaciğer gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarının yeterince pişirilmeden yenmesi ile de enfeksiyon alınabilir. İnsandan insana seksüel bulaş son derece nadirdir (1, 3). Literatürde intrauterin geçtiği tahmin edilen bir olgu bildirilmiştir. Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (25, 33). İnfekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokulasyonuyla bulaşır. Bazı meslek grupları; hayvan yetiştiriciler, veteriner hekimler ve sağlık memurları, laboratuvar çalışanları, mezbaha işçileri, et sanayisinde çalışanlar bruselloz açısından riskli gruplardır. Toplumun çeşitli kesimlerinden yapılmış olan seroepidemiolojik çalışmalarda kasap, besiciler, mezbaha ve mandıra çalışanları gibi riskli kesimlerde %8 (%6-%25), risk grubunda olmayanlarda ise %2,8 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (34, 35). Hastalık tipik olarak genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (37). Ülkemizde bruselloz tanısı alan olguların %50-60’ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar hastaların %10-15’ini, 65 yaş üzeri olgular %10’unu oluşturmaktadır (36, 38).

Türkiye’de bruselloz’un yıllık mortalite hızı milyonda 0.01 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de 1970-2005 yılları arasında *Brucella*’ya bağlı mortalite ve morbidite hızları Şekil 1’de görülmektedir (39).



Şekil 1. *Brucella* morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2005 (39).

1.6. Patogenez

Brucella cinsi bakteriler, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremelerini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, aksiller, servikal, supraklavikular) yaparlar. Bakterinin oral yoldan alımında mide asit bariyerinin herhangi bir sebeple bozulmuş olması, bakterinin geçişini kolaylaştırır. Bu durumda *B. abortus* daha fazla saptanabilir (3).

Brucella bakterisi ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yaptıktan sonra hematojen yolla Retikulo Endotelyal Sistem (RES) organlarına yayılır. Yerleştiği başlıca organlar; karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemi, endokard, testis ve overlerdir. *Brucella* cinsi bakteriler fakültatif intraselüler patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içersinde çoğalabilirler. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epitelyumoid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, bruselloz’daki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. Bruselloz’da karaciğer hemen daima tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle düşük düzeydedir (1, 3). İnsan plasentasında eritritol bulunmaması nedeniyle, insanlarda bruselloz’a bağlı düşük riski, diğer bakteriyel enfeksiyonların seyrinde görülebilecek düşük riskinden fazla değildir.

Brucella bakterilerininin majör virülans faktörleri smooth lipopolisakkaritler (S-LPS)'dir. Dolayısıyla S-LPS taşımayan *B. canis* ve *B. ovis* suşları, düşük virülansa sahiptirler ve serum antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar.

Hastalığın klinik tablosu, enfeksiyon oluşumundan sorumlu *Brucella* türüne göre değişmektedir. En virulan suş *B. melitensis*'tir. *B. suis* invazyon yapmaz ve yerleştiği bölgede fokal nekroz ve süpürasyonlara sebep olur. *B. abortus* daha az invazivdir, hafif bir hastalık tablosuna yol açar ve invaze olduğu organda nekroz ve süpürasyon içermeyen granülomlar oluşturur. *B. canis* ise hafif bir hastalık tablosu oluşturur (40).

Brucella infekte ettiği konakta hem hücresel hem de humoral immun yanıt meydana getirir. Humoral immünite reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hücresel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. Hastalığın 7- 10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, intrasellüler mikroorganizma öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir (41).

1.7. Konak İmmünitesi

Akut enfeksiyonda ilk olarak IgM artar ve ilk hafta (veya haftalar) içinde tanımlanan tek immunglobulin olabilir. IgM antikorları hastalığın başlangıcından sonraki 3 ay civarında düşmeye başlar. IgG antikor seviyesi ise genellikle hastalığın ikinci haftasında artmaya başlar ve tedavi edilmemiş hastalarda en az 1 yıl yüksek kalır. IgA antikorları IgG'den sonra tanımlanabilir fakat tanıda değeri yoktur. IgA antikorları hastalığın erken safhalarında yükselir, ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır (42). Yeterli tedavi edilmemiş hastalarda *Brucella*'ya spesifik IgG'ler genellikle görülmez veya başlangıçtan sonraki 6 ay içinde çok düşük seviyelere iner. IgG antikor titrelerinin persistan yükselişi RES'deki veya diğer enfeksiyon odağındaki intrasellüler organizmaların varlığını sürdürmesine bağlı olabilir. Bu bir teoridir ve ilave çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Reenfeksiyon veya alevlenmelerde IgG ve muhtemelen de IgM titrelerinde yükselme olur. Bununla birlikte bruselloz relapsında IgM antikorlarının yüksek seviyede kalması tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *Brucella*'ya bağlı relapsı olan

hastalarda IgG'de artış görülmesine rağmen IgM'de artış görülmemiştir. IgG antikorlarının titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu antikorların titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü akla getirmelidir (43, 44).

Bazı hastalarda Romatoid Faktör (RF) ve Anti Nükleer Antikor (ANA) pozitifliği saptandığı için, akut bruselloz sıklıkla immün kompleks hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen esasında mikroorganizmanın kendisi ile olan enfeksiyona bağlıdır (4, 10, 17).

1.8. Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta olmakla birlikte, bir hafta ile birkaç ay arasında değişir (1). *Brucella* infeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, periferik eklem ağrıları ve subfebril ateşle, yani genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Bruselloz'da belirti ve bulgular nonspesifiktir, herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Hastalık altta yatan hastalık olup olmamasına, kişinin immün durumuna ve bakterinin türüne bağlıdır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik olabilir. Akut bruselloz'da genellikle kırgınlık, baş ağrısı ve anoreksi görülür. Yoğun terleme, üşüme, ateş ve zayıflama vakaların %90'ından fazlasında görülür. Kilo kaybı miyalji ve artralji, sırt ağrısı görülür. Subklinik formda ise semptomlar olmadığı ya da klinik bulgular tam ortaya çıkmadığı halde serolojik bulgular pozitif bulunabilir. Bu seyir özellikle enfekte hayvanlarla yakın temasta olan mezbaha çalışanları, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülür. Enfeksiyona bağlı şikayetlerin bir yıldan daha fazla devam etmesi kronik bruselloz olarak adlandırılmıştır. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla değildir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz periferik eklem ağrıları ve baş ağrısı gibi depresyon belirtileri ön plandadır. (1, 3, 17).

Ondülan ateş, bruselloz'da karakteristik olmasına rağmen etkilenen hastaların çoğunda görülmez. Daha çok öğleden sonra yükselen intermittan veya remittan ateş olur. Ateş üşüme titreme ile 38-39°C'ye kadar yükselir. Her gün yarım derecelik artışla 40-41°C'ye kadar yükselebilir ve genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C'ye iner 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçtaki gibi ateşin

yükseldiği görülür. Buna ondülan ateş denir (1). Tedavi sonrası birkaç ay içinde yeniden ortaya çıkan *Brucella* enfeksiyonları nüks (relaps) ya da reenfeksiyona bağlıdır. Ortalama hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Genellikle viral bir hastalık veya travma sonrası ortaya çıkar. Relapsın sebebi bakterilerin fagositler içinde, granülomlarda ve süpüratif odaklarda bulunmasıdır.

1.9. Komplikasyonlar

Brucella enfeksiyonları sistemik belirtileri yanında veya sistemik bulgular olmadan organ tutulumları da gösterebilirler. Lokalize bruselloz ve komplikasyon olarak adlandırılan organ ve sistem tutulumları şeklindedir.

1.9.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

Ateşle birlikte en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Osteoartiküler komplikasyonlar vaka serilerinde %10-%80 olarak rapor edilmiştir (3). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, hareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların nonspesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en siktir. Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ayak bileklerini tutar. Spondilit genellikle hastalığın 1-2. ayında ortaya çıkar, ateşle ilgili değildir. Spondilit bruselloz hastalarının %10-%65'inde görülür. Hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet, abseleşmeye neden olabilir. Sakroileit, hastalarda erken dönemde başlayabildiği gibi, tek başına veya yaygın artrit ve ateş atakları ile birlikte olabilir. Radyolojik olarak eklem aralığı düzensizleşebilir (1, 3).

1.9.2. Hematolojik Bulgular

Hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni oluşabilir; Lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir Pansitopeni nadir görülür. Bruselloz'da görülen pansitopeni uygun tedavi ile kısa sürede düzelir. Çok nadir olarak derin nötropeni ile seyredebilir (1, 3).

1.9.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Bruselloz'lu hastalarda anorexia, bulantı, kusma karın ağrısı, diyare veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem belirtileri %70 oranında görülebilir. Bruselloz'lu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur.

B. abortus granülomatöz hepatit yaparken, *B. melitensis* enfeksiyonunda periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülebilir. Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir (1, 3, 17). *Brucella* türleri nadiren kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilirler (47, 48).

1.9.4. Nörolojik Bulgular

Bazı olgularda menenjitte ait klinik bulgular da tabloya ilave olabilir. Nörobruselloz %2-5 oranında görülür. Nörolojik bulgular çok farklı klinik seyirlerde olup; menenjit, meningoensefalit, radikülit, kranial sinir tutulumu, meningomyelit, serebellar ataksi, beyin veya spinal abse, intrakranial hipertansiyon, poliradikülönörit, transversmiyelit ve Guillain-Barre sendromu şeklinde görülebilmektedir. Bu hastalarda beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesinde daha çok lenfositlerin hakim olduğu pleositoz, protein artışı vardır. Glukoz düzeyi normal veya hafif azalmıştır. BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür fakat tanı, BOS'da spesifik antikorların bulunması ile de konabilir. Kronik bruselloz vakalarında, hastanın yatkınlığı varsa psikoz gelişebilir (1, 3).

1.9.5. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Brucella endokarditinde daha çok aort ve mitral kapaklar tutulur. Hem doğal hem de prostetik kapaklarda tutulum olabilir. Olguların %2'sinden azında endokardit gelişebilir ancak mortalite yüksektir. Ekokardiyografi (EKO) ile kapakların incelenmesi gerekir Bu vakalarda antimikrobik tedavi yetersiz kalabileceğinden, cerrahi girişim gerekebilir.

1.9.6. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Genitoüriner sistem tutulumu bruselloz'da nadir görülmekle birlikte erkeklerde epididimo-orşit tutulumu %0-%12, 7 oranlarında bildirilmektedir (22, 36, 49, 50). Ayrıca prostatit, tuboovaryen abse, glomerülonefrit, pyelonefrit, böbrek abseleri gibi atipik olgu bildirimleri de dikkati çekmektedir (41, 42, 51).

1.9.7. Pulmoner Sistem Tutulumu

Solunum sistemi semptomları bruceozlu olguların dörtte birinde vardır. Kontamine aerosollerin inhalasyonu veya bakterilerin akciğerlere bakteriyemi ile yayılımı sonunda görülebilir. Klinik çok değişken olabilir, nodüller, miliyer

lezyonlar, akciğer absesi, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon gibi tutulumlar görülebilir.

1.9.8. Cilt tutulumu

Bruselloz'la birlikte her türlü cilt lezyonu görülür. Cilt bulguları olguların yaklaşık %5 inde görülür.

1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Rutin laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı genellikle normaldir veya azalmıştır. Nadiren 10.000/mm³'ün üstüne çıkar. Hastanın lokosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Bazı vakalarda anemi ve trombositopeni de görülebilir. Eritosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalama olarak 35-40 mm/saat'tir. Pek çok klinik laboratuvarında hızlı izolasyon metodları (BACTEC, Dupont izolatör vs.) kullanılmaktadır. Hızlı bakteriyel identifikasyon sistemlerinde bazı *Brucella* izolatlarının *Moraxella phenylpyruvica* olarak yanlış identifiye edilmesi nedeniyle sonuçlar yorumlanırken dikkat edilmelidir (3).

Özellikle kronik bruselloz'lu vakalarda kan kültürleri her zaman olumlu sonuç vermeyebilir. Böyle subakut ve kronik bruselloz vakalarında etkenin üretilmesi için kemik iliği kültürü önerilir. Menenjitli olgularda BOS'dan hepatit belirtileri ile seyreden vakalar da karaciğerden alınan kültürle etkeni üretme olasılığı vardır. *Brucella* teşhisinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) spesifik ve yüksek sensitif bir tanı aracı olarak kabul edilmiştir (18).

1.10.1. Direkt Tanı Testleri

Bruselloz'da direkt tanı neden olan suşun kültürden izolasyonu ya da antijenlerinin ve nükleer materyallerinin moleküler tekniklerle gösterilmesi temeline dayanır.

1.10.1.1. Kültür

Brucella tanısında altın standart mikroorganizma izolasyonudur. *Brucella* şüphesi olan örnekler 2 saat içinde ekilmelidir, ekimde gecikme olacaksa örnekler 2-8°C'de saklanmalıdır. Etken en sık kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilir. Dalak, karaciğer biopsi materyalleri, abseler, eklem sıvısı, BOS gibi örneklerden de etkeni izole etmek olasıdır. *Brucella* türleri kanlı agar, çikolata agar, tripticase soy

agarda ürer. Tüm ekimler çift yapılarak biri %5-10 CO₂'li ortamda 37°C'de enkübe edilmelidir. BACTEC (Becton Dickinson), BACT/ALERT (Bio-Merieux) *Brucella* türlerinin üretilmesi için yeterli özelliklere sahiptir (53, 54).

1.10.1.2. Moleküler Testler

1.10.1.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bruselloz tanısında PZR, kültür ve serolojik testlerden daha duyarlıdır. Tüm materyaller için uygun bir testtir ayrıca tanı amaçlı kullanılabileceği gibi tiplendirmelerde ve epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilir.

1.10.1.2.2. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)

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

1.10.2. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler)

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

1.10.2.1. Hızlı Aglütinasyon Testleri

Bu testlerle bakteri konsantrasyonu belirlenemez, bunun için ortaya çıkan pozitif sonuçların serum tüp aglütinasyon testi ile doğrulanması gerekir.

1.10.2.1.1. Rose Bengal Testi

Endemik bölgelerde tüm ateşli hastalara uygulanmalıdır. En hızlı ve duyarlı tarama testidir. Piyasada bulunan Rose Bengal testlerinin sensitivitesi %96 ile %100 arasında değişir (56).

1.10.2.1.2. Lam Aglütinasyon Testi

Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon deneyi (SPOT testi), özellikle kitle taramalarında bir ön deney olarak kullanılır.

1.10.2.1.3. Mikroaglütinasyon Testi

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

1.10.2.1.4. Kart Test

Esas olarak hayvan serumunu test etmek için hazırlanmış, tamponlanmış, boyanmış bakteri süspansiyonunun kullanıldığı makroskobik bir aglütinasyon testidir.

1.10.2.2. Tüp Aglütinasyon Testleri

1.10.2.2.1. Serum Tüp Aglütinasyon Testi (Wright Testi)

Bruselloz'un serolojik tanısında en basit, ucuz ve kullanışlı yöntem serum aglütinasyon testi (SAT) olan "Wright testi"dir. Aglutine olmuş total antikor miktarını gösterir. *B. abortus* S99 veya *B. abortus* 1119 kökenlerinin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonundan elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılması esasına dayanır. Bu antijen, lipopolisakkarit benzerliğinden dolayı *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis*'e karşı oluşmuş antikorlar tarafından aglutine edilir. Üç haftalık bir hastalık süresinden sonra, hastaların %97'sinden fazlasında enfeksiyon serolojik olarak saptanabilir. Uygun antibiyotik tedavisine karşın olguların %5-72'sinde anlamlı STA testi titrasyonları iki yıla kadar yüksek kalabilmektedir. STA testinin düşük spesifitesi diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. STA testinde nadir de olsa *yersinia*, *tularemi* ve *kolera* antikorları varlığında yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Aktif enfeksiyonu olan kişilerde aglütinasyon titresi genellikle 1/160 veya üzerindedir. IgG sınıfı antikorların zaman içerisinde azalması iyi prognostik cevabı gösterir. STA testinde antijen olarak, *B. abortus*'un standart, ısı ile öldürülmüş fenollü bakteri süspansiyonu kullanılır (1, 2, 56).

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

Hasta serumunun 2-Merkaptoetanol (2-ME) ile muamele edilmesiyle IgM sınıfı antikorların aglutine olma özelliği ortadan kalkar. Böylece saptanan aglütinasyon IgG sınıfı antikora aittir. *Brucella* aglütinasyon testi bazen prezon olayı nedeniyle ilk tüplerde yalancı negatif fakat 1/320 ve üzeri tüplerde pozitif bulunabilir.

1.10.2.2.3.Coombs Testi

Klinik olarak bruselloz belirtileri olduğu halde yapılan aglütinasyon deneylerinin negatif olması, bruselloz'da sık rastlanan bir durumdur. Olay antikorların antijenlere bağlandıkları halde aglütinasyon reaksiyonu oluşturmasını engelleyen mekanizmanın bulunmasından doğmaktadır. Bloke edici ya da blokan antikorlar olarak tanımlanan bu tip immünglobulinlerin varlığında, antijen-antikor birleşmesi gerçekleşmekte, fakat aglütinasyon meydana gelmemektedir. Bu antikorlar Coombs serumu (antihuman globulin) kullanılmak suretiyle ortaya çıkarılır. Ortama ilave edilen Coombs reaktifi, 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. Hastalığın erken ve geç dönemlerinde, yüksek antikor titrelili serumlarda daha sık olmak üzere prezon olayı ve diğer bloke edici olaylar 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. Özellikle serum yüksek titrede antikor içerdiği zaman aglütinasyon düşük serum dilüsyonlarında maskelenebilir. Bu duruma 'antikor fazlalığı zonu' veya 'prezon' adı verilir. Ancak serum örnekleri sulandırma işleminin oldukça ileri oranlarda tutulması ile prezon olayı önlenir.

1.10.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Akut ve kronik bruselloz tanısında immünglobulin sınıflarının profilini veren hızlı, yüksek duyarlılıklı, özgül ve güvenilir bir yöntemdir (57). Nörobrucelloz vakalarında, BOS'da antikor aramak için ELISA testi uygun bir yöntemdir (53).

Son zamanlarda geliştirilen 'Competitive Enzyme Immunoassay (CELISA)' testinin özgülülüğü %96,5-100; duyarlılığı ise %94,8-100 arasında bulunmuştur. İnsan bruselloz'unun tanısında uygun bir test olduğu ve bir doğrulama testi olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (58).

1.10.4. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

KFT en sensitif ve en spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir. STA testi

sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, geç kronik safha veya aşılmalarda KFT önemli bir tanı yöntemidir (37).

1.10.5. *Brucella Capt*

Son zamanlarda geliştirilen bu test yöntemi, immunocapture aglütinasyon tekniği temeline dayanmaktadır. Kuyucuklarda gerçekleşen bir Coombs'lu *Brucella* aglütinasyon testidir.

1.10.6. Deri Testleri

Bruselloz'da alerjik deri testleri, tamamlayıcı test olarak yararlı olmaktadır. En sık kullanılan ise 'Brucallergen' deri testidir. Brucallergen bir nükleoprotein kompleksi olup deri içine şırınga edildikten sonra 24 saat içerisinde enjeksiyon yerinde kızarıklık, ödem ve endurasyon oluşması, kişinin bakterilerine karşı aşırı duyarlı olduğunu gösterir.

1.11. Tedavi

Bruselloz'da tedavi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımının tedavi başarısızlığına yol açma nedenleri; hızlı direnç gelişimi ve bakterinin intraselüler olarak çoğalabilmesi nedeniyle tek ilacın yetersiz kalarak relapsa yol açmasıdır. 1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; Tetrasiklin (T) 2 gr/gün, oral, 6 hafta ve Streptomisin (SM) 1gr/gün im 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. 1986'da ise, uzun etkili bir Tetrasiklin türevi olan Doksisiklin (D) 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) ve Rifampisin (R) tek doz 600 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir. Doksisiklin+Rifampisin kombinasyonu ile Doksisiklin+Streptomisin kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış, ancak spondiliti olan hastalarda Doksisiklin+ Streptomisin kombinasyonu daha etkili olduğu saptanmıştır.

Sekiz yaşın üzerindeki çocuklarda; oral Doksisiklin (5 mg/kg/gün) veya Oksitetrasiklin (30 mg/kg/gün) 3 hafta süreyle ve Gentamisin (GN) intramüsküler (5 mg/kg/gün) ilk 5 gün kombine verilmesi önerilir. 8 yaşın altındaki çocuklarda; Trimetoprim/Sulfometoksazol (TMP/SMZ) 3 hafta süreyle ve Gentamisin ilk 5 gün

verilmesi önerilmiştir. Tetrasiklin'i tolere edemeyen kişilerde veya gebelerde TMP/SMX+Rifampisin veya TMP/SMZ+Gentamisin kombinasyonları önerilebilir.

Bruselloz'a bağlı menenjit, endokardit gibi komplikasyonların tedavisi özel durumlardır ve tedavide kullanılacak rejimler konusunda fikir birliği yoktur. Çoğu araştırmacı, içerisinde Doksisiklin bulunan ikili, üçlü kombinasyonların hastanın verdiği cevap dikkate alınarak 6-9 ay gibi uzun süre uygulanmasını önermektedir. Doksisiklin kan-beyin bariyerini, diğer Tetrasiklinler göre daha iyi geçer ve TMP/SMZ ve/veya Rifampisin ile kombine edilerek *Brucella* menenjiti ve endokarditinde kullanılabilir.

Brucella menenjitinde bakterinin duyarlı olduğu belirlenen 3. kuşak Sefalosporinler, beyin-omurilik sıvısına iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler. Bazı *Brucella* endokarditi vakaları, antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilebilmekle birlikte, çoğu vaka medikal tedaviye ilaveten cerrahi girişimi de gerektirir.

İnvitro çalışmalar florokinolonların *Brucella* bakterilerine karşı etkili olduğu göstermekle birlikte, bu ajanlar tek başına kullanıldığında yüksek oranda relaps saptanmıştır. İn vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak Sefalosporinler in vivo tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır (37, 59). Tigesiklin ile yapılan in vitro çalışmalarda MIC değerlerinin düşük olduğu bildirilmiş ancak in vivo olarak karşılaştırılması gerektiği vurgulanmıştır (93, 94) *Brucella* tedavisinde, antimikrobiyal tedaviye ilaveten hastanın semptomlarına yönelik olarak analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlarda hastaya uygulanabilir.

Kortikosteroidler nörobruselloz vakalarında, antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek, yapışıklıkları önlemek amacıyla önerilebilir (1, 3).

1.11.1. Bruselloz Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler:

1.11.1.1. Rifampisin

Rifampisin hücre içine çok iyi penetre olup, *Brucella*'ya karşı yüksek aktivite gösterir. Tek başına kullanıldığında %2-10 oranında başarısızlık saptanmıştır. Bu nedenle Doksisiklin veya TMP-SMZ ile kombine edilerek kullanılır. Gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir (59).

1.11.1.2. Tetrasiklinler

Brucella türlerine karşı güçlü in vitro aktiviteye sahiptirler. Tetrasiklinler MİK değerinin düşük olması, aktivitelerinin yüksek olması ve intrasellüler penetrasyonlarının çok iyi olması sebebiyle tedavide ilk seçilecek antibiyotiklerdir (60, 61). Doksisisiklin, Tetrasiklinler içerisinde yağda en fazla çözünen yapıda olması, günde iki doz kullanım kolaylığı, kan-beyin bariyerini en iyi geçebilen Tetrasiklin grubu olması ve lökositler içine daha fazla nüfuz edebilmesi sebebiyle tercih edilmektedir (37, 60, 61).

Gebelerde ve sekiz yaşın altındaki çocuklarda kullanılmazlar. Dişlerde kalıcı sarı lekelenmelere yol açabilirler.

1.11.1.3. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler *Brucella* bakterilerine karşı orta derecede aktiviteye sahiptirler. Bruselloz'da üzerinde en fazla çalışma yapılan Aminoglikozit Streptomisin'dir. Lokomotor sistem tutulumu olan vakalarda Streptomisin daha etkili bulunmuştur. Doksisisiklin+Rifampisin ile Doksisisiklin+Streptomisin kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış, ancak Doksisisiklin+Streptomisin kombinasyonunun spondilit gibi komplikasyonu olan vakalarda daha etkili olduğu bildirilmiştir (38, 62, 63). Streptomisinin 3 hafta kullanımı önerilmiş ancak 2 haftadan uzun kullanımının nüks oranını azaltmadığı ve işitme kaybı riskini artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (64, 65, 69).

Ayrıca Gentamisin, Kanamisin, Netilmisin, Spektinomisin ve Amikasinin de in vitro etkili oldukları bildirilmiştir (59, 60, 70). Yapılan çalışmalarda Doksisisiklin 45 gün+Streptomisin 14 gün tedavisine eş değer, Doksisisiklin 45 gün+Gentamisin 7 gün veya Doksisisiklin 45 gün+Netilmisin 7 gün kombinasyonlarının, aminoglikozidlerin kullanım süresini kısalttığı ve yan etkileri azalttığı saptanmıştır (66, 67).

1.11.1.4. Trimetoprim/Sulfametoksazol (TMP-SMZ)

Bruselloz'u gebe ve sekiz yaş altındaki çocuklarda tercih edilen, ancak tek başına kullanıldığında %40-50'ye varan nüks oranı bildirilen bu nedenle

kombinasyon şeklinde kullanılması gereken bir ilaçtır (59). İn vitro yeterince etkili olduğu bulunmakla beraber, klinik çalışmalar kısmen etkili olduğu yönündedir (60).

1.11.1.5. Fluorokinolonlar

Son yıllarda bruselloz tedavisinde kinolonların kullanımı gündeme gelmiştir. Kinolonlar, oral biyoyaralanımlarının iyi olması, yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşmaları, hücre içine penetrasyonları ve in vitro *Brucella* türlerine etkili olmaları nedeniyle tedavisinde ilgi çeken antimikrobiyal ajanlar arasında yer almışlardır. Siprofloksasin ve ofloksasin, bruselloz tedavisinde etkili bulunan kinolonların başında gelir (59). Akut bruselloz'da etkili olsalar da florokinolonlarla monoterapide yüksek oranda relaps görülmesi nedeniyle bruselloz tedavisinde başka bir ajanla kombine verilmelidirler.

1.11.1.6. Sefalosporinler

Birinci ve ikinci kuşak Sefalosporinler *Brucella* kökenlerine etkisiz bulunurken, üçüncü kuşak Sefalosporinlerden Sefotaksim, Seftriakson ve Seftizoksim in vitro etkili ajanlardır. İn vitro *Brucella* türlerine en etkili Sefalosporin seftriaksondur. Seftriakson, nörobrucelloz vakalarında ve gebelerde kombine tedavide tercih edilen antimikrobiyal ajanlardan biridir (37, 68).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Ocak 1994 ve Aralık 2008 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak veya polikliniğimizde ayaktan tedavi verilen erişkin (>15 yaş) 328 bruselloz olgusu retrospektif olarak incelendi. Olgular; cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, meslekleri, semptomların başladığı mevsim, çiğ süt ve süt ürünleri (özellikle çiğ süttten yapılmış taze peynir) tüketimi, hayvancılık öyküsü, kliniğimize başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, tedaviye alınan sonuçları ve izlem verileri yönünden değerlendirildi. Klinik bulguların sıklığı (ateş, üşüme ve titreme, terleme, halsizlik, iştahsızlık, artralji, eklem ağrısı, baş ağrısı, bel ağrısı, sırt ve kalça ağrısı, kilo kaybı, miyalji) ve sistem tutulumları belirlendi ve bu sistem tutulumlarına göre gruplara ayrılarak değerlendirildi (Kas iskelet sistemi, Hematopoitik sistem, Kardiyovasküler sistem, Santral Sinir Sistemi ve Genitoüriner sistem).

Tüm olgularda tanı klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin pozitif (>1/80 ve üzeri) olması, Coombs testi pozitifliği (1/80) ve/veya pozitif kan kültürü ile konmuştur. Serolojik tanı için, Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nden sağlanan *B. abortus S99* suşundan hazırlanan antijenler kullanıldı. Vakalar semptomların süresine göre 3 gruba ayrıldı. Semptomların süresi 8 haftadan kısa olan olgular akut bruselloz, 8-52 hafta arasında olanlar subakut, 1 yıldan uzun süreli olgular kronik bruselloz olarak değerlendirildi. Ayrıca relaps olgularıda çalışmaya alındı.

Tedavi verilen olguların ortalama tedavi süreleri belirlendi. Klinik forma göre hangi tedavi rejimini ne kadar süre ile aldıkları kaydedildi Olgular aldıkları tedavi seçeneklerine göre gruplara ayrıldı.

- 1) Rifampisin+Doksisiklin,
- 2) Streptomisin+Doksisiklin,
- 3) Doksisiklin+Rifampisin+Trimetoprim-Sulfometoksozol,
- 4) Doksisiklin+Rifampisin+Streptomisin,
- 5) Sefalosporin+Doksisiklin+Rifampisin

Başvuru sırasında ateşi olan olguların ateşinin tedavinin kaçınıcı gününde düştüğü kaydedildi. Ortalama tedavi süreleri belirlendi, tedaviye yanıt kriterleri;

linik semptomların gerilemesi ve ateşin düşmesi olarak belirlendi ve tüm kriterler bir arada değerlendirildi.

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

Anemi;	Hemoglobin değerinin ≤ 12 g/dl,
Trombositopeni;	Trombosit sayısının $\leq 140.000/\mu\text{l}$,
Lökopeni;	Lökosit sayısının $\leq 4000/\mu\text{l}$,
Lökositoz;	Lökosit sayısının $>10.000/\mu\text{l}$ olması olarak tanımlandı.

Eritrosit sedimantasyon hızının saatte 20 mm/h'nin üstünde olması yüksek sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) serum düzeyinin 5 mg/L'nin üstünde olması CRP yüksekliği olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru anındaki AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) düzeyleri çalışmaya alındı.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri; düz grafi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR), Ekokardiyografi çeşitli komplikasyonların tanısını koymakta kullanıldı. Sakroileit, spondilit, spondilodiskit tanılarında BT ve MR görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Nörolojik tutulumda, Ense sertliği olan hastalara yapılan lomber ponksiyon sonrası, BOS'nun biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesi, direk mikroskopi ile hücre sayımı değerlendirildi. Nörolojik tutulum; BOS'da bakterinin üretilmesi ve/veya STA testi pozitifliği ile doğrulandı. Nörolojik tutulumu olan olguların MR sonuçları değerlendirildi. Yapılan kardiyolojik muayenede kardiyak odaklarında üfürüm saptanan hastalarda endokardit açısından EKO değerlendirmeleri yapıldı. Fizik muayenede karaciğer'i ele gelen ve traube alanı kapalı olan hastalara USG raporları değerlendirildi. Genitoüriner sistem tutulumları biyokimyasal değerler, üriner USG sonucuna bakılarak ve yapılan serolojik değerlendirmeler incelenerek çalışmaya dahil edildi. Kan kültüründe üreme saptandığı belirlenen olgular analiz edildi.

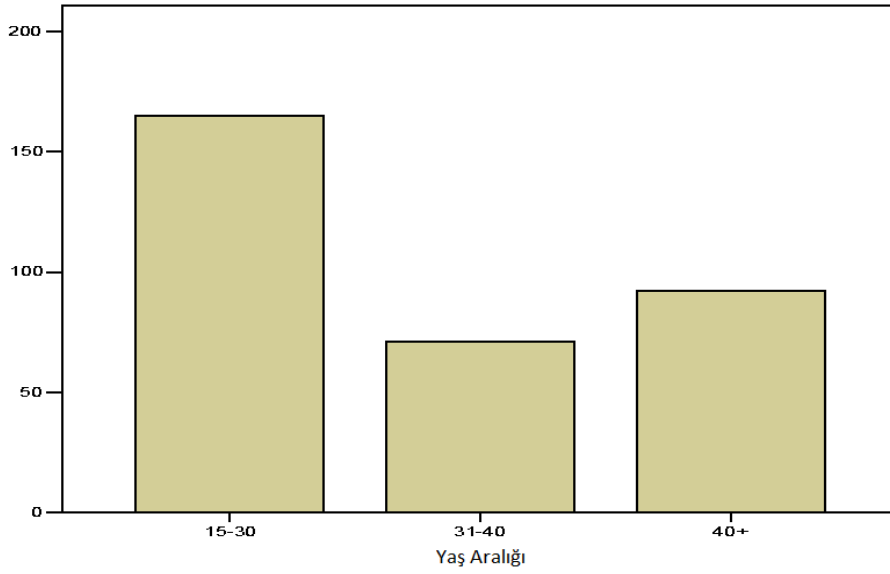
Ayrıca tedavi kesilmesini takiben 6 ay içinde tekrar bruselloz kliniği ile başvuran ve laboratuvar bulguları ile tanı konan olgular relaps olarak kabul edildi. Dosyalara ulaşmak için poliklinik ve klinik kayıtları kullanıldı. Ayrıca hastanemiz arşiv kayıtlarından faydalanıldı. Tedaviyi yarım bırakmış, kontrollerini yaptırmamış ve tedaviyi tolere edememiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2.1.İstatistiksel değerlendirme

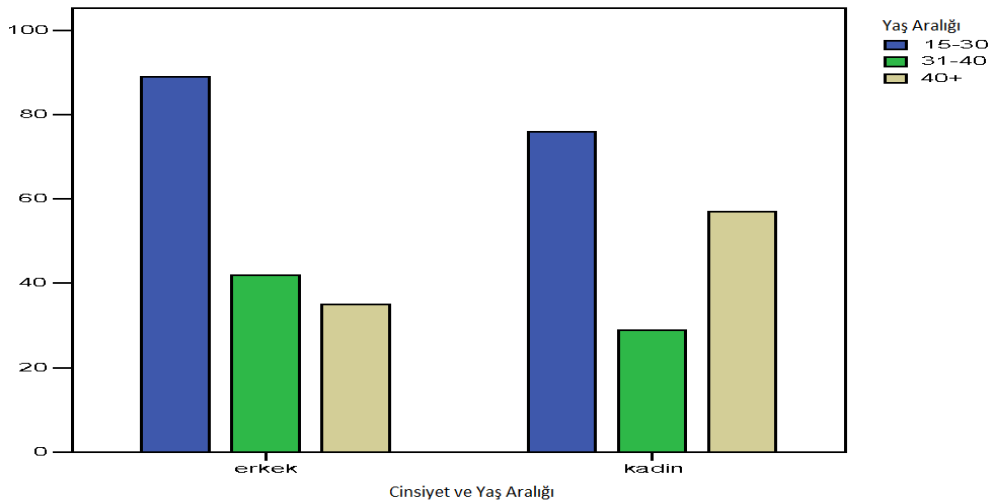
Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, komplikasyonlar ve tedavi rejimlerinin sonuçlarının analizi SPSS 12.01 paket programı ile yapıldı. Gurupların karşılaştırılmasında Ki-kare ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma üst değer ve alt değer, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan 328 bruselloz olgusunun 166'sı (%50,6) erkek, 162'sinin (%49,4) kadın olduğu görüldü. Kadın ve erkek cinsiyetler arasında olgu sayısı olarak istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Yaş ortalaması $34,6\pm 15,06$ (yaş aralığı 15-77) olarak sonuçlandı, en fazla olgu 15-30 yaş grubunda görüldü. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 2'de, olguların cinsiyet ve yaş aralıklarına göre dağılımı Şekil 3'te görülmektedir.

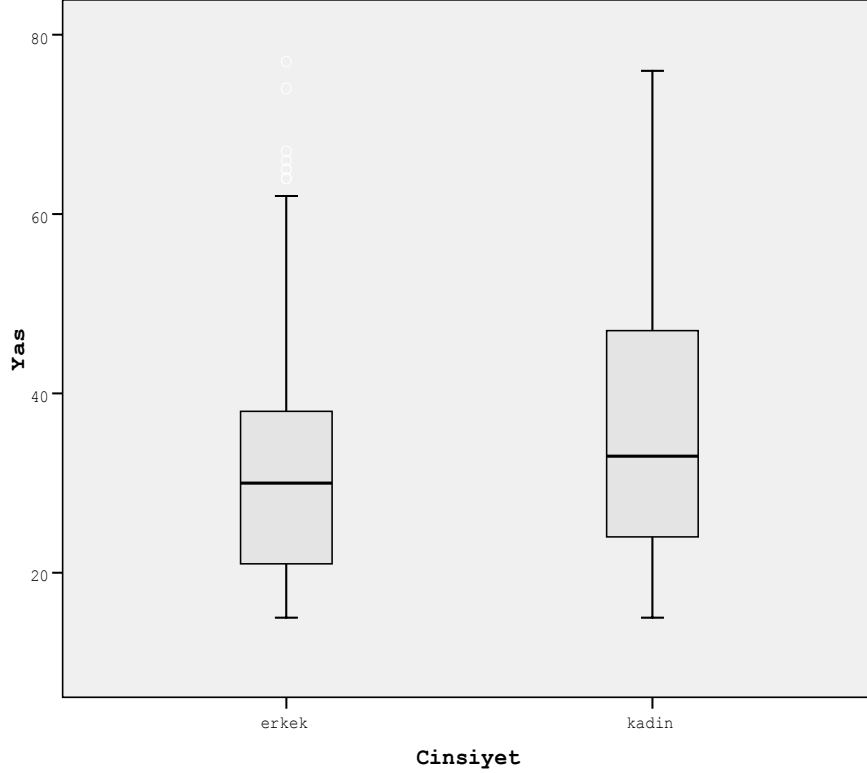


Şekil 2. Olguların yaş aralıklarına göre dağılımları



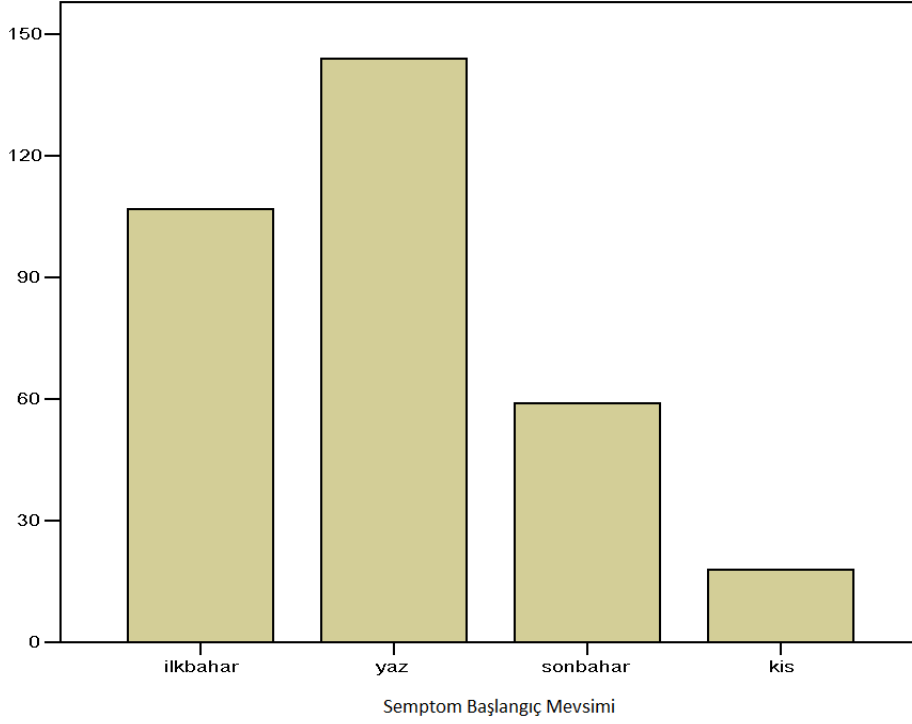
Şekil 3. Olguların yaş aralığı ve cinsiyete göre dağılımı

Erkek olgularda yaş ortalaması, $32,6 \pm 13,9$ (yaş aralığı 15–77) olarak saptanırken, kadın olgularda $36,6 \pm 15,9$ (yaş aralığı 15–76) olarak saptandı. Erkek ve kadın olgularda yaş ortalamaları Şekil 4’te sunulmuştur.



Şekil 4. Erkek ve kadın olgularda yaş ortalaması

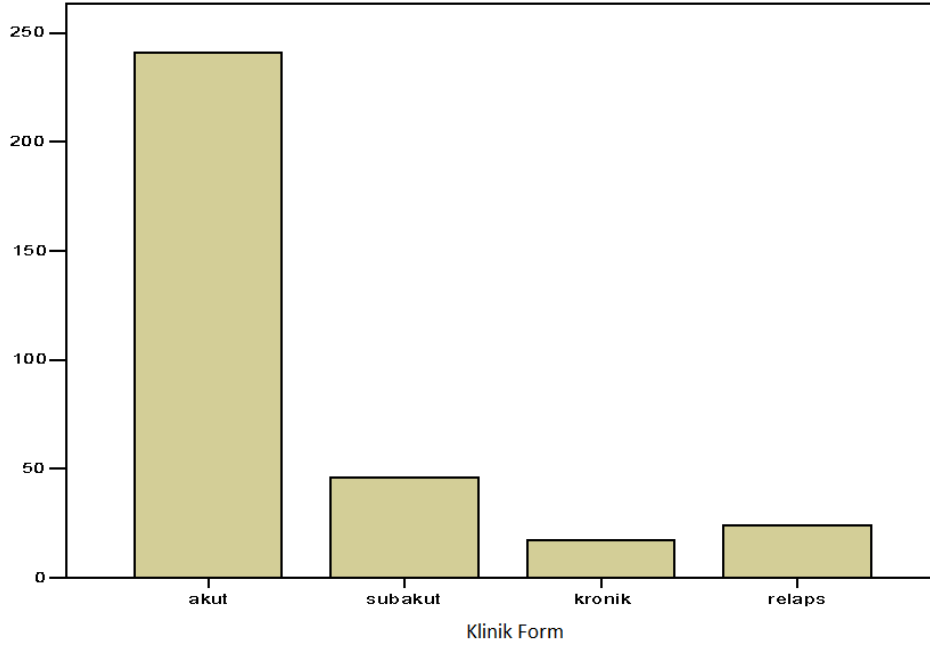
Hastaların 107’sinde (%32,6) semptomların ilkbahar, 144’ünde (% 43,9) yaz, 59’unda (%18) sonbahar, 18’inde (%5,5) ise kış aylarında başladığı saptandı. Semptomların daha çok ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıktığı görüldü. Yapılan istatistiksel analizde hastalığın daha çok yaz aylarında görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Hastaların şikâyetlerinin başlangıç mevsimleri Şekil 5’de görülmektedir.



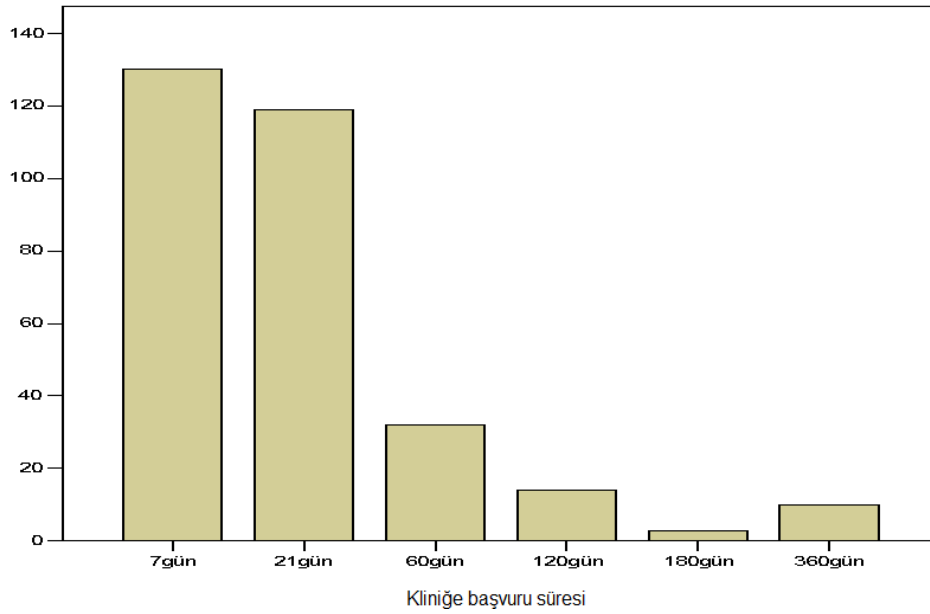
Şekil 5. Olgularda semptomların başlangıç tarihi

Enfeksiyon için olası kaynak olguların 292'sinde (%89) saptandı. 213 olguda (%64,9) çiğ süt ve süt ürünleri tüketme hikayesi vardı. 74 olguda (%22,6) hayvancılık, 36 olguda (%11) neden anlaşılamadı. Hayvancılık öyküsü olanların hepsinde taze peynir tüketimi de mevcuttu. Laboratuvar kaynaklı bulaş olan 5 olgunun 4'ü (%1,5) laboratuvar teknisyeni, biri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanı idi.

Çalışmaya alınan olgularda, şikayetlerin başlaması ile kliniğimize başvuruları arasında geçen süre 7 gün ile 365 gün (ortalama $36,3 \pm 65,3$ gün) arasında değişiyordu. Hastaların 136'sı (%41,5) ilk yedi gün içinde başvurmuş ve 126 hasta (%38,4) 7-21 gün arasında başvurmuştu. Klinik başvuru şekli olarak en sık başvurunun akut bruselloz olduğu gözlendi. 241'i (%73,5) akut, 46'sı (%14) subakut 17'si (%5,2) kronik ve 24'ü (%7,3) relaps olarak görüldü. Olguların klinik formlara göre dağılımı Şekil 6'da, olgularda semptomların başladığı andan itibaren hastaneye başvuru zamanlarına kadar geçen süre Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 6. Olguların klinik forma göre dağılımı



Şekil 7. Olguların hastaneye başvuru zamanları

Çalışmaya alınan olgularda en sık başvuru şikayeti ateşti. 278 hastada (%84,8) ateş görüldü. Ateş yakınması, akut formda 219 hastada (%78,8), subakut formda 34 hastada (%12,2) ve kronik formda 10 hastada (%3,6) görüldü. Akut bruselloz'da ateş yakınması diğer formlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer sık saptanan şikayetler, terleme 238 hastada (%72,6), artralji 175 hastada (%53), halsizlik 172 hastada (%52,4), üşüme titreme

141 hastada (%43), bel ağrısı 123 hastada (%37,5), iştahsızlık 101 hastada (%30,8), sırt ve kalça ağrısı 76 hastada (%23,2) , başağrısı 74 hastada (%22,6), miyalji 59 hastada (%18) ve kilo kaybı 50 hastada (%15,2) saptandı. Olguların başvuru yakınmaları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların başvuru yakınmaları

Olguların Başvuru Yakınması	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	278	84,8
Terleme	238	72,6
Artralji	175	53
Halsizlik	172	52,4
Üşüme titreme	141	43
Bel ağrısı	123	37,5
İştahsızlık	101	30,8
Sırt kalça ağrısı	76	23,2
Basağrısı	74	22,6
Miyalji	59	18
Kilo kaybı	50	15,2

Değerlendirilen olgularda en sık fizik muayene bulgusu ateşti (%84,8). Daha sonra sırasıyla, hepatomegali (%24,1), splenomegali (%21,3) lenfadenopati (%14,3), ense sertliği (%1,5), kardiak üfürüm (%0,6) ve artrit (%3,4) şeklinde görüldü. Olgularımızın fizik muayene bulguları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. Olguların Fizik Muayene bulguları

Olguların Fizik Muayene Bulguları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	278	84,8
Hepatomegali (HM)	79	24,1
Splenomegali (SM)	70	21,3
Lenfadenopati (LAP)	47	14,3
Artrit	11	3,4
Ense setliği	5	1,5
Kardiak üfürüm	3	0,9
Hepatosplenomegali (HSM)	45	13,7

Komplikasyonlar 62 hastada (%18,9) görüldü. Kadın ve erkek cinsiyetler arasında komplikasyon gelişimi açısından, yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Erkeklerde 34 hastada (%20,4), kadınlarda ise 28 hastada (%17,2) komplikasyon saptandı. En sık görülen komplikasyonlar osteoartriküler komplikasyonlar idi (%13,8). En sık görülen osteoartriküler komplikasyon, 21 hastada (%6,4) görülen spondilodiskit olarak saptandı. Spondilodiskitin akut formda, subakut ve kronik formlara göre anlamlı düzeyde yüksek oranda görüldüğü saptandı ($p<0,05$). Komplikasyon yönünden ikinci sıklıkta artrit 11 hastada (%3,4) ve daha sonra spondilit 7 hastada (%2,1), sakroileit 6 hastada (%1,8) saptandı. Akut olgulardaki diğer komplikasyon oranlarının da diğer formlarda görülen komplikasyon oranlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldüğü saptanmıştır ($p<0,05$). Komplikasyonların sistemlere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Komplikasyonların Sistemlere Göre dağılımı

Komplikasyonların Sistemlere Göre Dağılımı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Osteoartriküler sistem		
Spondilodiskit	21	6,4
Spondilit	7	2,1
Sakroileit	6	1,8
Periferik artrit	11	3,4
Nörolojik sistem		
Nörobruselloz	5	1,5
Epidural apse	4	1,2
Ürolojik sistem		
Epididimoorşit	5	1,5
Kardiyolojik sistem		
Endokardit	3	0,9

Olgularımızda en sık görülen laboratuvar bulgusu anemi 93 hastada (%28,4) tespit edildi. Hemoglobün değeri 8,6 g/dl ile 17,6 g/dl arasında (ortalama $9\pm 1,7$ g/dl) sonuçlandı. Daha sonra sırasıyla trombositopeni 45 hastada (%13,7) ve lökopeni 30 hastada (%9,1) saptandı. 22 hastada (%6,7) pansitopeni saptandı. Olgularımızın

tedavi öncesi AST ve ALT, sedimentasyon ve CRP değerleri incelendi. Hastaların 206'sında (%62,8) AST ve 188'inde (%57,3) ALT yükselmesi tespit edildi. ALT yüksekliği olan hastaların 80'inde (%57,1) kan kültüründe pozitiflik saptandı ($p<0,05$). Hastaların 199'unda (%60,7) sedimentasyon, 245'inde (%74,7) CRP değerleri yüksek tespit edildi. Laboratuvar değerleri ve laboratuvar değerlerinin ortalaması Tablo 4 ve 5'te sunulmuştur.

Tablo 4. Olguların Laboratuvar Bulgularına Göre Oranları

Olguların Laboratuvar bulguları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anemi	93	28,4
Trombositopeni	45	13,7
Beyaz küre/mm ³		
<4000	30	9,1
4000-10000	275	83,8
>10000	23	7
Pansitopeni	22	6,7
ALT (>40 IU/L)	140	42,7
AST (>40 IU/L)	122	37,2
Sedimentasyon(>20 mm/h)	199	60,7
CRP (mg/L)	245	74,7

Tablo 5. Olguların Ortalama Laboratuvar Bulguları

Olguların Laboratuvar bulguları	Ortalama±SS
Hb (gr/dl)	12,8±1,7
Htc (%)	53,4±4,9
Trombosit/μl	242723±105568
Beyaz küre/mm ³	6964±3249
ALT (IU/L)	56,99±52,53
AST (IU/L)	52,93±56,52
Sedimentasyon (mm/h)	34,23±24,28
CRP (mg/dl)	38,71±38,74
STA	402,8±271,5
2-ME	245±208,4

SS:standart sapma, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, ALT: Alaninaminotransferaz, AST: Asparataminotransferaz, CRP: C-Reaktif protein, STA: Serum tüp aglütinasyonu, 2-ME: 2-Merkaptoetanol, h: Saat

Hastalarımızın tümüne STA ve 2-ME testi yapıldı. Olgularımızın STA testinde titreleri 0 ile 1/1280 arasında değişiyordu. STA testi yapılan olgularda en

fazla titre artışı 1/640 ile 122 hastada (%37,1) saptanırken, 2-ME testinde ise titre artışı en çok 1/320 ile 83 hastada (%27,1) saptandı. 14 hastada (%4,2) Coombs testi pozitifliği saptandı. Hastalarımızın 12'sinde (%3,7) STA testi negatif olarak sonuçlandı, bu hastalarda tanı kan kültürü ve/veya coombs testi ile ve klinik bulgularla doğrulandı. STA ve 2-ME testi dağılım sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. STA ve 2-ME Testlerinin hasta sayılarına göre dağılımları.

Titre (STA / 2-ME)		Sayı (n)	Yüzde (%)
STA	0	12	3,7
2-ME	0	12	3,7
STA	1/40	3	0,9
2-ME	1/40	5	1,5
STA	1/80	26	7,9
2-ME	1/80	23	7
STA	1/160	66	20,1
2-ME	1/160	60	18,3
STA	1/320	89	27,1
2-ME	1/320	83	25,3
STA	1/640	122	37,2
2-ME	1/640	47	14,3
STA	1/1280	10	3
2-ME	1/1280	2	0,6

Bu çalışmada 3 olgunun (%0,9) *Brucella* endokardit tanısı aldığı gözlemlendi. Menenjit şüphesi olan ve ense sertliği pozitif olarak saptanan 5 hastadan 1'i (%20) erkek 4'ü (%80) kadındı. Bu 5 hastaya (%1,5) lomber ponsiyon yapılmıştı, BOS'nın mikroskopik ve biyokimyasal incelenmesinde, saptanan anormal bulgular (>10 lökosit/mm³, protein düzeyinin 45 mg/dl üzerinde olması, glukoz düzeyinin kan glukoz düzeyinin 2/3'ünden düşük olması) ve BOS'da herhangi bir titrede STA testi pozitifliği dikkate alındı. Nörobrucelloz olgularının tamamı 40 yaş altında saptandı. Skrotal ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran 5 hastada (%1,5) epididimoorşit tanısı konmuştu. Epididimoorşit görülen hastaların hepsi 40 yaşından küçüktü. Bu komplikasyonun 40 yaş altı hasta grubunda daha sık saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Çalışmaya alınan tüm hastalara tedavi öncesi 3 adet kan kültürü alındığı ve bunların 164'ünde (%50) üreme tespit edildiği görüldü. Akut olgularda 125 hastada (%38,1) kan kültürü pozitif, 116 hastada (%35,4) negatif olarak saptanmışken, subakut, kronik ve relaps olgularında toplam 39 hastada (%11,9) kan kültüründe

üreme saptandı. Kan kültüründe üreme oranı ile hastalığın klinik formu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Radyolojik görüntüleme teknikleri, özellikle MR tetkiki osteoartriküler ve nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda başvuru tanı yöntemleri arasında en sık kullanılanı idi. Komplikasyon gelişen 62 olguda (%18,9); spondilodiskit 21 (%6,4), spondilit 7 (%2,1), nörobrucelloz 5 (%1,5), sakroileit 6 (%1,8) ve epidural apse 4 (%1,2) olguda MR tetkiki yapılmıştı. Vertebral tutulumlarda MR görüntüleme yöntemi ile tanı koyma kolaylığı sağlanmışken, nörobrucellozlu olgularda kranial MR tetkiki sonuçları normal olarak gelmişti. Epidural apseli olgularda radyolojik görüntüleme (en sık MR) yanında apse odağından alınan materyalden kültür yapılmış, ancak *Brucella* üretilmemişti. Artrit tanısı olan 11 hastada tanı düz grafiyle konmuş, takibi de yine kontrol düz grafiyle yapılmıştı. Hepatomegali, splenomegali ve epididimoörşit vakalarında USG'den faydalanılmıştı. 7 spondilit vakasından 4'ü 45 gün, diğer 3 olgu ise 90 gün tedavi almıştı. Tedavi başladıktan sonra ortalama 30 günde spondilit bulgularında gerileme saptanmıştı. Bulguları ortalama 60 günde gerileyen 3 olguda tedavi 90 güne uzatılmıştı. Epidural apseli 4 olguda tedavi süresi 6 ile 9 ay arasında değişmekte idi. Spondilodiskit vakalarında 90 gün tedavi verilmişti. Hastaların bel ağrısı şikayeti tedavi başlangıcından 2-3 hafta sonra gerilemeye başlamıştı.

Çalışmamızda beş farklı tedavi kombinasyonu değerlendirmeye alındı. En sık tercih edilen tedavi kombinasyonu hastaların 249'unda (%75,9) tercih edilen 45 günlük Rifampisin+Doksisiklin tedavisi idi. Rifampisin+Doksisiklin tedavisi akut formda 185 (%56,4) hastaya, subakut formda 38 hastaya (%11,6), kronik formda 15 hastaya (%4,6) ve relaps olgularında 11 hastaya (%3,4) verilmişti. İkinci sıklıkta tercih edilen tedavi kombinasyonu ise, 59 hastaya (%18) verilen 45 günlük Streptomisin+Doksisiklin tedavisidir. Bu kombinasyon akut olgularda 46 hastaya (%14), subakut olgularda 3 hastaya (%0,9), kronik olgularda 2 hastaya (%0,6) ve relaps olgularında 8 hastaya (%2,4) verilmişti. Nörobrucelloz'lu 5 olgudan 4 tanesine Rifampisin+Doksisiklin+Seftriakson tedavisi uygulanmıştı. 1 hastaya ise Doksisiklin+Rifampisin+Kotrimaksozol tedavisi verilmişti. Nörobrucelloz'da tedavi süresi 6 ay olarak belirlendi. Verilen tedavi kombinasyonları arasında relaps ve komplikasyon görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi.

($p>0,05$). Hastaların kliniğe yatışından sonraki süreçte ateşin düşme zamanı ortalama $4,2\pm 1,8$ gün olarak tespit edildi. En erken birinci günde, en geç 15'ci günde ateş şikayetinin gerilediği görüldü. Akut olgularda ortalama tedavi süresi, $54,5\pm 35,6$ (45-270 gün), subakut olgularda $50,5\pm 14,2$ (45-90 gün), kronik olgularda $56,4\pm 19,5$ (45-90 gün) ve relaps olgularda $52,5\pm 17,1$ (45-90 gün) olarak saptandı. Hastaların aldıkları tedavi dağılımları Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların aldığı tedavi yüzdeleri

Hastalara Verilen Tedavi	Sayı (n)	Yüzde (%)
R+D	249	75,9
SM+D	59	18
D+R+SM	9	2,7
D+R+SXT	7	2,1
R+D+Sefalosporin	4	1,2

R; Rifampisin, D; Doksisiklin, SM; Streptomisin, SXT; Kotrimaksozol (TMP/SMX)

4. TARTIŞMA

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerin sebep olduğu, zoonotik hastalıklar arasında en sık görülen hastalıklardan biridir. Olguların büyük çoğunluğunda doğrudan veya dolaylı hayvan teması söz konusudur. Gelişmiş ülkelerde hayvan aşılama programları süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmesi nedeniyle eradike edilmiştir. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafyada az gelişmiş ve bizim ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Hastalık dünyanın her bölgesinde görülmekle birlikte Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye ve Kuzey Afrika ülkelerinin yer aldığı Akdeniz havzası ile Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir. İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir (3, 19). Bruselloz'la mücadelede hayvanların aşılması ve pastörize süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi en etkin iki yöntemdir. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü tarafından 1983 yılında hazırlanan ve resmi olarak 1984 yılında yürürlüğe konulan 'Türkiye Brusellozis Mücadele Projesi' adı altında 26 yılı kapsayan geniş bir çalışma başlatılmıştır. Aşılama temeline dayanan bu projeye göre Türkiye beş bölgeye ayrılmış olup bu bölgelerde 4-8 aylık danalar ile 3-8 aylık kuzu ve oğlakların aşılmasına başlanmış ve yine bu proje kapsamında 1991 yılından itibaren, özellikle hastalık saptanan bölgelerde ergin hayvanların da azaltılmış dozla aşılmasına geçilmiştir (73). Ülkemizde bruselloz morbiditesi yüksek ancak mortalitesi düşük seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100.000), 2005 yılına gelindiğinde 18.408'e ulaşmıştır (20). Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre hastalık en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesinde görülürken bildirilen olguların sadece %0,67'si Karadeniz Bölgesindedir (21).

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde bulaş daha çok pastörize edilmeyen süt ve süt ürünleri ile olurken, gelişmiş ülkelerde inhalasyon ve temas ile bulaş daha çok görülmektedir (3, 17). Bu durumun, ülkemizde halen hastalığın hayvanlardan eradike edilememiş olmasından ve şehirlerde bile yoğun olarak pastörize olmayan süt ve süt ürünleri tüketiminin devam etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çiğ et tüketiminin az olması ve kas dokusunda bakterinin az sayıda olması nedeniyle

et ürünleri ile bulaş sık görülmez (3). İnsandan insana bulaş son derece nadirdir, literatürde cinsel temasla bulaşan olgular bildirilmiş ve epididimoorşitli hastaların sperm sıvısında bakteri üretilmiştir (3, 20, 22).

Bruselloz insidansının düşük olduğu ülkelerde mesleki bulaş nedeniyle erkeklerde sık görülürken, endemik bölgelerde bulaş açısından cinsiyet farkı gözlenmez. Bizim çalışmada erkeklerde daha fazla görüldü ancak istatistiksel bir fark gözlenmedi. Hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte, genellikle koyunların yavruleme dönemleri ile taze peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında sıklığı arttığı bildirilmiştir (26, 36, 38, 74, 75). Mert ve ark. (78) yaptığı bir çalışmada da hastalık daha çok ilkbahar ve yaz aylarında saptanmıştır. İlimiz ve çevre illerde özellikle ilkbaharda taze peynir ve diğer çiğ süt ürünlerinin tüketimi artmaktadır. Çalışmamızda süt ve süt ürünleri ile bulaş 213 hastada (%64,9) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu çalışmada da hastalığa yakalanma oranı ilkbahar ve yaz aylarında daha fazla görüldü. Bölgemizde halkın sosyoekonomik ve kültürel düzeyi yeterince gelişmemiş bu nedenle hastalık hakkında çok fazla bilgi sahibi olunamamıştır. Eğitim çalışmaları, hastalık konusunda bilinçlendirme çalışmaları ve kitlesel eğitim aracı olan medya aracılığı ile bruselloz hakkında eğitim çalışmaları yapılması gerekmektedir. Bruselloz daha çok genç erişkinleri etkilemektedir, çocukluk ve yaşlılıkta insidansı düşüktür (37). Yapılan birçok çalışmada bruselloz'lu olgularda yaş ortalaması 27-43 olarak saptanmıştır. Bruselloz'un daha çok genç yaşlarda ortaya çıkması, yaşlı hastalarda lenforetiküler sistemin gerilemesine ve çocuk hastalarda ise bu sistemin henüz yeterince gelişmemiş olmasına bağlanmıştır (76-79). Bizim çalışmada olguların yaş ortalaması $34,6 \pm 15,06$ (yaş aralığı 15-77) olarak görüldü. En fazla olgunun ise 15-40 yaş aralığında olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalar ve bizimde bulduğumuz sonuçlar, genç ve üretken yaşları etkileyen bu hastalığın önemli bir morbidite nedeni olduğu ve milli gelir kaybına yol açtığı görülmektedir.

Laboratuvar bulaşı bruselloz'da diğer bir bulaş şeklidir. Yayınlarda da laboratuvar bulaşı bildirilmektedir. Çalışmamızda beş olguda laboratuvar bulaşı tespit edildi. Bunlardan birisi manuel olarak aglütinasyon testi yapılırken hasta serumunu yutma sonucu bulaş olan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

asistanı, diğer dört kişi ise hasta serumu ile temas eden laboratuvar teknisyenlerinden oluşmaktadır.

Zengin bir klinik dağılıma sahip olan brusellozis, başta ateş olmak üzere birçok semptom ve bulguyla karşımıza çıkan sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda ateş oranı %61 ile %100 olarak bildirilmiştir (76, 80, 84). Çalışmamızda olguların 278'inde (%84,8) ateş saptandı. Akut formda ateş ile başvuru oranı 219 (%78,8) ile yüksek olarak tespit edildi. Akut olgularda ateş yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı çıktı ($p<0,05$). Terleme %39-90, halsizlik %5-98, eklem ağrısı %40-80, kas ağrısı %16-60, baş ağrısı %20-64, kilo kaybı %11-52, iştahsızlık %33-75, splenomegali %11-50, hepatomegali %9-55, lenfadenopati %3-28 ve artrit %5-32 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda en sık görülenler ise, terleme 238 (%72,6), artralji 175 (%53,4), halsizlik 172 (%52,4), üşüme titreme 141 (%43), bel ağrısı 123 (%37,5), iştahsızlık 101 (%30,8), sırt ve kalça ağrısı 76 (%23,2), başağrısı 74 (%22,6), miyalji 59 (%18) ve kilo kaybı 50 (%15,2) şeklinde saptandı.

Bruselloz'da, retiküloendotelial sistem organları olan karaciğer ve dalak tutulumu sık görülür. Çoğunlukla granüloamatöz hepatit şeklinde olan bu tutulumlarda, hepatosplenomegali ile beraber çok ciddi olmayan karaciğer enzim yükseklikleri (AST, ALT) görülebilmektedir. Ancak bu enzim yükseklikleri tedavi ile hızlı bir şekilde gerilemektedir (ortalama 1 hafta). Yapılan çalışmalarda %26-58 oranında transaminaz yüksekliği saptandığı belirtilmektedir (76, 79). Çalışmamızda hastaların 206'sında (%62,8) AST, 188'inde (%57,3) ALT yüksekliği tespit edilmiştir. ALT düzeyi yüksek olan 140 hastanın 80'inde (%57,1) kan kültüründe de *Brucella* üretildiği görülmektedir. Bu sonuç ALT yüksekliği ile kan kültürü pozitifliği arasında istatistiksel olarak bir korelasyon olduğunu göstermektedir ($p<0,05$). Kan kültür pozitifliği ile karaciğer enzim yüksekliği arasında korelasyon saptanması ise, bruselloz'un retiküloendotelial sistemi tutmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya alınan olguların 45'inde (%13,8) osteoartriküler komplikasyonlar saptandı. En sık rastlanan osteoartriküler komplikasyon %6,4 ile spondilodiskit oldu. Spondilodiskit 40 yaş altı olgularda 11 hastada (%3,3) saptanmışken, 40 yaş üstü olgularda 10 hastada (%3,1) saptandı. Yaş gurupları ve cinsiyetler arasında

osteartriküler tutulum açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Akut olgularda spondilodiskit komplikasyonunun, subakut ve kronik olgulara göre fazla sayıda görüldüğü saptandı.

Brucella kalp tutulumu ile seyredebilir. Literatürde en sık aort kapağı ve ikinci sıklıkta da mitral kapak tutulumu bildirilmiştir. Bu komplikasyon bruselloz'un nadir ama ölümcül bir komplikasyonudur. Miyokarda büyük apselerle birlikte, ülserasyon kapaklarda mikroapseler, kapaklarda ve perivalvüler alanlarda destrüksiyon ve kalsifikasyonlar izlenir. Emboli gibi tehlikeli komplikasyonlara neden olabilir. Kalp tutulumu sonucu hastalarda kalp yetmezliği, ritim bozukluğu ve akut pulmoner ödem gibi mortaliteyi arttıracak komplikasyonlar gelişebilir. Vejetasyonları belirlemede transtorasik EKO yararlıdır. Şüphelenilen ancak EKO da vejetasyon saptanmayan olgulara bir hafta sonra tetkik tekrarlanmalıdır. *Brucella* kapak tutulumlarında medikal ve cerrahi tedavi bir arada düşünülmeli ve ekip çalışması yapılmalıdır. Cohen ve ark. (95) tek başına antibakteriyel tedavi verilen yayımlanmış 12 olgu ve bir de kendi olguları olmak üzere 13 olgu ile cerrahi tedaviyle birlikte medikal tedavinin uygulandığı 49 olguyu karşılaştırmıştır. Konservatif tedavi uygulanan grupta ortalama 1,5–3 ay tedavi süresi verilmiştir. Sonuç olarak konjestif kalp yetmezliği olmayan hasta grubunda antibakteriyellerle konservatif tedavinin uygun olabileceği belirtilmiştir. Mert ve ark. (96), inceledikleri literatüre dayanarak kalp yetmezliği gelişmemiş, kapak destrüksiyonu ve kardiyak apse oluşumu gözlenmeyen, yapay kalp kapağı olmayan olgularda sadece ilaç tedavisinin bir seçenek olabileceğini vurgulamışlardır. *Brucella* endokardit tanısında fizik muayenede kardiyak odaklarda üfürüm duyulan hastalara yapılan EKO tetkikinde vejetasyon saptanması, endokardit tanısını destekler. Bizim çalışmamızda STA testi pozitif olarak sonuçlanan üç olguda, EKO tetkiki ile *Brucella* endokardit saptanmış, her üç olgu da medikal+cerrahi tedavi almıştı. Medikal tedavi süresi üç ay olarak saptandı. Hastalarda kardiyak kapak (aort, mitral) yetmezliği gelişmiş ve hastalara verilen medikal tedavi ile ateşleri gerilememiş, kültürlerinde üreme devam etmişti. Bu sayılan komplikasyonlardan dolayı cerrahi tedavi uygulanmıştı.

Bruselloz'da hematolojik değişiklikler sık görülür. Ancak tedaviyle hızlı bir şekilde düzelirler. Hematolojik bozuklukların tanı koydurucu özelliği de yoktur. Yapılan çalışmalarda anemi %8 ile %65 arasında, trombositopeni %1 ile %26

arasında ve lökopeni %6 ile %20 arasında bildirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarımızda %28,4 anemi, %9,1 lökopeni, %7 lökositoz ve %13,7 trombositopeni saptandı. Sedimentasyon $34,2 \pm 24,2$ (1–114) olarak bulundu. 199 hastada (%60,7) sedimentasyon yüksek tespit edildi. CRP değeri 245 hastada (%74,7) 5 mg/L bazal değerinin üzerinde tespit edildi. Yapılan çalışmalarda hastaların yüzde ellisinden fazlasında sedimentasyon ve CRP değerleri yüksek saptanmıştır (76, 79).

Genitoüriner sistem tutulumu bruselloz'da nadir görülür. Erkeklerde epididimoorşit yayınlarda %0 ile %12,7 arasında bildirilmiştir (26, 50, 87, 88). Kadınlarda genitoüriner bruselloz daha az sıklıkta bildirilmektedir. Literatürde, operasyonla alınan tubooveryan apseli bir kadının çıkarılan materyalinden *B. melitensis* üretildiği belirtilmektedir (52). Çalışmamızda Skrotal USG ile tanı konmuş 5 hastada (%1,5) epididimoorşit tespit edildi. Epididimoorşit tanısı alan 5 hastanın hepsi 40 yaş altındaydı. Afşar ve ark. (97), tıbbi tedaviye yanıt vermeyen üç hastaya orşiektomi yaptıklarını bildirmektedirler. Bizim olgularımızın hiçbirine cerrahi gerekmemiş, bütün olgularımız medikal tedavi ile iyileşmişlerdi. *Brucella*'nın üriner tutulumunu da göz önünde bulundurarak, endemik bölgelerde *Brucella* semptomları ile başvuran hastalarda üriner şikâyetlerde mevcutsa idrar kültürlerinde *Brucella*'nın da üreyebileceği ve epididimoorşit kliniği ile hastanın başvurabileceği akılda tutulmalıdır.

Olgularımızda hastalık semptomlarının başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre bir hafta ile 12 ay arasında değişiyordu. Olguların 249'unun (%80,8) ilk 21 günde hastaneye başvurdukları görüldü. Klinik form açısından değerlendirildiklerinde, 241'i (%73,5) akut, 46'sı (%14) subakut, 17'si (%5,2) kronik ve 24'ü (%7,3) relaps formdaydı. Akut olguların 185'i (%56,4) ilkbahar ve yaz aylarında görülmüştü.

Bruselloz'da nörolojik komplikasyon oranı %1,7 ile %18 arasında bildirilmiştir (36, 49, 92). Bizim çalışmamızda nörobruselloz sayısı 5 (%1,5) olarak bulundu. Bu 5 hastanın tamamı 30 yaşından küçüktü. Ayrıca 4 hastada epidural apse tanısı konulmuş, 9 ay süre ile tedavi almışlardı.

Bruselloz tanısında STA testi halen geçerliliğini koruyan güvenilir bir yöntemdir. Kültür pozitif olgularla birlikte değerlendirildiğinde STA testinin çoğunlukla 1/80 ve üzerinde geldiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda kültür pozitif

olgularda STA testi ile kan kültürü pozitifliği arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Ortalama üç haftalık semptom süresinden sonra hastalık % 97-98 serolojik olarak saptanabilir. Ancak aglütinasyon testlerine bakılarak bruselloz tanısı konamaz. Geçirilmiş *Brucella* enfeksiyonu olanlarda uygun tedavi verilse bile yüksek titrelerin bir iki yıl gibi uzun süre yüksek kalabilmesinden dolayı, akut bruselloz'da tanı sadece aglütinasyon testlerine dayandırılmamalıdır (63). STA testlerinin yanında epidemiyolojik ve klinik uyuma bakılmalıdır. Kültür pozitifliği ile tanı kesinleştirilmelidir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde STA testinin düşük olabileceği ve testin 2-3 hafta sonra tekrarlanmasıyla yüksek değerlerin alınabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (82-84). Hastalarımızın tümüne STA ve 2-ME testleri yapıldı. STA testi ile %95,6 ve 2-ME testi ile %94,8 pozitiflik saptandı.

Brucella türleri ile çapraz reaksiyon veren *Vibrio cholerae*, *Franciella tularencis*, *Yersina enterocolitica* ve *E.coli O157/H7* enfeksiyonları durumunda yanlış pozitiflikler saptanabilir. Tüberküloz ve lenfoma olgularında da düşük titrede aglütinasyon pozitifliği görülebilir. Yalancı pozitiflikten şüphe ediliyorsa dilüsyonlar 1/320 ve üzerinde tutulmalıdır (3, 44). Yinede *Brucella* aglütinasyon testlerinin özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksektir.

Nadir bir durum olan STA testi negatifliğinde, klinik bulgular ve semptomlar kuvvetli olarak bruselloz'u düşündürüyorsa burada STA testi negatifliği üç sebebe bağlanabilir;

- 1) Erken dönem bruselloz (ilk 21 gün),
- 2) Blokan antikorların varlığı,
- 3) *Brucella canis* enfeksiyonu.

Yapılan bir çalışmada STA testi negatif sonuçlanan 389 örnekte blokan antikor varlığı araştırılmış, coombs reaktan kullanımıyla 40 hastada (%1) aglütinasyon olduğu görülmüş (85). Çalışmamızda seronegatif olan 12 olguda (%3,7) Coombs testi ve kan kültürü pozitif olarak sonuçlandı. Coombs testi pozitif olan olguların 9'unda (%2,2) kan kültürü de pozitif idi. Coombs testi negatif olan 10 hastada (%3,04) kan kültürü pozitif olarak saptandı. Kan kültürü pozitifliği ile Coombs testi pozitifliği veya negatifliği arasında bir korelasyon görülmedi ($p>0,05$).

Bruselloz'da tedavinin etkin olup olmadığını kontrol etmede ve kronikleşmeyi belirlemede 2-ME testi STA testinden daha üstündür. Buchanan ve Faber yaptıkları bir çalışmada, etkili bruselloz tedavisine rağmen olguların yaklaşık yarısında (44/92) STA testi pozitifliğinin (>1/160) 1,5 yıl kadar sürdüğünü bildirmişlerdir (86). Buna karşın aynı çalışmada 2-ME ile 1 ve 1,5 yıl sonra pozitiflik oranları sırasıyla %9 (8/92) ve %4 (4/92) olarak bildirmişlerdir. Tedavinin birinci yılından sonra 2-ME pozitifliği süren 8 olgunun yarısında bruselloz'un klinik belirti ve bulgularının devam etmekte olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda akut, subakut ve kronik tüm bruselloz olgularına 2-ME testi uygulanmıştır. STA testi akut olgularda 233 hastada pozitif ve 8 hastada negatif, subakut olgularda 43 hastada pozitif ve 3 hastada negatif, kronik olgularda ise 15 hastada pozitif ve iki hastada negatif saptanmıştır. 2-ME testi ise akut olgularda 213 hastada pozitif ve 28 hastada negatif, subakut olgularda 40 hastada pozitif ve 6 hastada negatif, kronik olgularda ise 14 hastada pozitif ve 3 hastada negatif olarak görüldü. Klinik form, STA ve 2-ME testleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Son yıllarda kullanıma giren yarı ve tam otomatik kan kültür sistemleriyle, bu bakteriler hem daha kısa sürede, hem de daha yüksek oranda üretilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bakteriyi üretme oranları %6-73 oranlarında bildirilmiştir (76, 77, 79). Kan kültüründe üreme oranı düşük çıkan bazı çalışmalarda ise kan kültürünün her hastaya uygulanmadığı veya daha önceden antibiyotik alarak başvurdukları bildirilmiştir. Bizim çalışmamız BACTEC (Becton Dickinson, Maryland, USA) 9050 ile üreme oranlarının belirlendiği retrospektif bir çalışmadır. Olgularımızın %50'sinde kan kültüründe üreme tespit edildi. Verilerimiz ve literatür verileri dikkate alındığında BACTEC sisteminin *Brucella* türü bakterileri yüksek oranda ürettiği görülmektedir. Kayıtlarımızda kaçınıcı günde üreme olduğu konusunda yeterli veriye ulaşılamadığı için üreme süresi değerlendirmeye alınmadı.

Brucella türleri hücre içi yerleşen, fagolizozomların asidik ortamına (Ph; 5,4) dayanıklı olan bakterilerdir. Bruselloz tedavisinde amaç, hastalığı kontrol altına almanın yanı sıra komplikasyon ve relapsların önlenmesidir. *Brucella* bakterilerinin hücre içi yerleşim özellikleri nedeniyle mutlaka uzun süreli ve kombine tedavi yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bruselloz için önerilen tedavi, altı hafta

süreyle Doksisisiklin 200 mg/gün ve Rifampisin 600-900mg/gün ya da altı hafta Tetrasiklin veya Doksisisiklin ve 3 hafta süreyle Streptomisin uygulamasıdır (69). Direnç gelişimini, tedavi yanıtızsızlıkları ve nüksleri önlemek için, tedavide invitro olarak etkili olan, hücre içine yüksek oranda geçip yüksek hücre içi yoğunluk oluşturan antibiyotiklerin kombine kullanımı önerilmektedir. Tetrasiklin, Doksisisiklin, Streptomisin, Rifampisin, Ko-trimoksazol, Florokinolonlar (özellikle Ofloksasin ve Siprofloksasin) ve Seftriakson gibi antibiyotikler bu özelliklere sahiptirler (3). Tetrasiklin ve Doksisisiklin kombinasyonların ilk ilacıdır. Doku penetrasyonunun iyi olması ve iyi tolere edilmesi nedeniyle son zamanlarda Doksisisiklin daha çok tercih edilmektedir. Çalışmamızda en sık tercih edilen kombinasyon 249 hastada (%75,9) kullanılan Rifampisin+Doksisisiklin kombinasyonu idi. Bizim çalışmamızda relaps gelişimi ile kullanılan tedavi rejimleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Relaps olan olguların tedavisinde, daha önce uygulanan tedavi kombinasyonu tekrarlanabileceği gibi, üçlü antibiyotik kombinasyonu da verilebilir veya tedavi süresi altı haftadan uzun süre olarak planlanabilir (98). Ülkemizde ve yurt dışı yayınlarda Doksisisiklin ve Streptomisin kombinasyonunun, Doksisisiklin ve Rifampisin kombinasyonuna göre nüksleri önlemede daha etkili olduğunu göstermiştir (63, 89-91). Streptomisin başlanan hastalar, tedavileri süresince ototoksisite açısından takip edilmişler; ancak ototoksisite gelişen olguya rastlanmamıştır. Ototoksik yan etki oranı Yüce ve ark. (76) çalışmasında %9,1 olarak bulunmuştur. Aygen ve ark. (49) çalışmasında, en düşük relaps oranının Doksisisiklin ve Rifampisin kombinasyonu alan grupta gözlemlendiği bildirilmiştir. Kombine ilaç kullanımı nedeniyle *Brucella* tedavisinde kullanılan ilaçlar halen etkilidir. Spondilit, spondilodiskit, endokardit ve menenjitte tedavi süresi üç aydan az olmamalıdır (89, 90).

Bruselloz çok farklı klinik tablolarla ortaya çıkabildiği için, hastaların çok sayıda hekim değiştirmesi ve farklı antibiyotikler kullanması söz konusudur. Bu nedenle tanı ve tedavide gecikmeler yaşanmaktadır. Hastalığın kendi doğasından kaynaklanan kronikleşme eğilimi de göz önüne alınacak olursa erken tedavinin ne kadar önemli olduğu açıktır. Ayrıca tedavi süresinin uzun olması, tedavide birden fazla ilaç kullanımı, kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle de tedavide güçlükler yaşanmaktadır. Bizim çalışmamızda, hastaların hangi tedavi kombinasyonlarını

aldıkları ne kadar süre ile aldıkları yer almaktadır. İlaçların yan etkileri irdelenmemiştir.

Brusellozda mortalite %1'in altındadır. Endokardit ve menenjit ana mortalite nedenidir (1, 3). Bruselloz, hemen her organı etkilediği için zengin klinik görünümüne sahiptir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. En sık saptanan komplikasyonlar osteoartiküler sisteme ait olanlardır. Ayrıca menenjit, endokardit gibi yaşamı tehdit eden klinik tablolar da görülebilir. Tanının gecikmesiyle komplikasyon sıklığında artış olması, hastalığın kronikleşme eğilimi olması gibi nedenlerden dolayı hastalığın endemik olarak görüldüğü yerlerde ve özellikle ülkemizde ateş, terleme ve eklem ağrısı gibi yakınmalarla sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda ve nedeni bilinmeyen ateş vakalarında ayırıcı tanıda bruselloz mutlaka düşünülmelidir.

Brusellozun endemik olduğu ülkemizde *Brucella* ile mücadelede en önemli nokta, aşılama programları ile hayvanlarda hastalığının sağaltımıdır.

5. KAYNAKLAR

1. Sözen TH. Brucelloz, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 486-491.
2. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 571-577.
3. Edward JY. Brucella species. Mandel GL (ed.), Douglas RG, Bennet JE. Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed. Philelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2386-2393.
4. Eduardo G, Carlos C. Brucella. Sherwood L, Gorbach MD, John G. Barlett MD, Neil R. Blackow MD. Infectious Diseases Second Edition, Philelphia: Wb Saunders Company 1998: 1837-1845.
5. Meyer ME. Evolutionary development and taxanomy of the genus Brucella. Adams LG, ed. Advances in Brucellosis Research, 1st. Edition. Texas: A&M University Pres, Collage Station 1990: 12-35.
6. Aydın N. Brusella Enfeksiyonları, Özel Mikrobiyoloj, Bakteriyel enfeksiyöz Hastalıklar, A.Ü.Vet. Fak. Yayınları No.386, Ankara: A.Ü.Basımevi, 1982: 225-254.
7. Yılmaz S, Karaman Z. 1971-81 yılları kapsayan süre içerisinde sığır ve koyunlarda yapılan Brucella jerm izolasyonları, Etlik Vet. Mik. Enst. Dergisi 1981; 1.2.3: 29-33.
8. Corbel MJ. Microbiology of the genus Brucella. Young EJ, Corbel MJ, ed. Brucellosis: clinical and Laboratory Aspects, Florida USA: Crc Pres Inc 1989: 54-67.
9. Martin NL, Hancock REW. Function and structure of the major components of the outer membrane of gram negative bacteria Brucella. Adams LG (ed.), Advances in Brucellosis Research 1st Edition, Texas: A&M University Pres College Station 1990: 55-75.

10. Winter AJ. Mechanisms of protective immunity against *Brucella abortus* in the Mouse model system of infection. *Advances in Brucellosis Research* 1st Edition, Texas: A&M University Pres College Station 1990: 137-143.
11. Anonymous. Brucellosis in sheep, goats and swine, OIE Manuel, Vol-III (B/023-24-52), Paris France: 12 rue de Prony-75017, 1991.
12. Corbel MJ, Macmillan AP. Bovin Brucellosis, OIE Manuel: Amendment 2 1995; 3.2.1.
13. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Woods G, Schreckenberger P. Color atlas and textbook of diagnostic Microbiology. 6 th ed. Baltimore, 2006: 482-491.
14. Esendal ÖM, Yardımcı H, Yıldırım M, İlhan Z, Altay G, Özgür M. *Brucella* türlerinin identifikasyonunda boya emdirilmiş disklerin kullanılması, III. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 23-25 Eylül 1998, U.Ü. Veteriner Fakültesi 1998: 9-10.
15. Günay O. Brucellozun epidemiyolojisi ve korunma yolları. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kayseri Haziran 1990: 26-28.
16. WHO Weekly Epidemiological Record. 1986: 45-46.
17. Amstrong D, Cohen J. *Brucella* spp. In *Infectious Disease*, London: The CV Mosby Company 1999: 8: 3-5.
18. Leal-Klevezas DS, Martinez- Vazquez LO, Lopez-Merino A, Martinez-Soriano JP. Single –Step PCR for detection of *Brucella* spp. From blood and milk of infected animals. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3087-3090.
19. Pappas G, Papadimitriov P, Akritidis N, Christov L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-99.
20. Yüce A, Alp-Çavuş S, Türkiye’de Brucelloz: Genel bakış. *Klinik Dergisi* 2006; 19: 87-97.

21. T.C.Sağlık Bakanlığı. İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004.
22. Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm kültüründe *Brucella melitensis* üretilen bir epididimo-orşitli brucelloz olgusu. Türk Mikrobiyol Cemiyeti Dergisi 1993; 23: 148-150.
23. Doğanay M, Aygen B, Eşel D. Brucellosis due to blood tranfusion. J Hosp Infect 2001; 49: 151-152.
24. Akçakuş M, Esel D, Çetin N, Kısaarslan A, Kurtoğlu S. *Brucella melitensis* in blood cultures of two newborns due to Exchange transfusion. Turk J Pediatr 2005; 47: 272-274.
25. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda norobruselloz: 3 vaka takdimi. Çocuk Sağlığı Hast. Dergisi 2005; 18: 93-97.
26. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N. Bir eğitim Hastanesinin Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. Klimik Dergisi 2005; 18: 94-98.
27. Tümtürk A, Yetkin MA, Tülek N, Kılıç D. Brucellozun tanı ve takibinde serum aglutinasyon testi ve Enzyme-Linked immunosorbent Assay yönteminin yeri. Klimik Dergisi 2004; 17: 107-112.
28. Pappas G, Akriditis N, Bosilkovski M, Tsianos E.Brucellosis. N Eng J Med 2005; 352: 2325-2336.
29. Bayındır Y, Sonmez E, Aladağ A, Büyükberber N. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: A prospective, randomized study. J Chemother 2003; 15: 466-471.
30. Apan TZ, Yıldırım M, İstanbulluoğlu E. Seroprevalence of Brucellosis in Human, Sheep, and Cattle Populations in Kırıkkale (Turkey) Turk. J. Vet. Anim. Sci 2007; 31: 75-78.

31. Erdenliğ S, Ően A. Koyun atıklarından izole edilen Brucella cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Vet. Mikrobiol Dergisi 2000; 31: 31-42.
32. Özsan K. Brucellosis'in tarihçe ve etiyojisi. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 26-28 Haziran, Kayseri, 1990.
33. Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. Int J Infect Dis 2000; 4: 55-56.
34. Altındış M. Afyon Bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği. İnfeksiyon Dergisi 2001; 15: 11-15.
35. Büke ÇA, Çiçekliođlu M, Erdem İ, Özacar T. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz prevalansı ve brusellozu bilme durumu. İnfeksiyon dergisi 2000; 14: 321-325.
36. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Medical Journal 2003; 44: 33-44.
37. Young EJ. Brucella species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Churchill Livingstone 2000: 2386-2393.
38. Tařova Y, Saltođlu N, Yılmaz G, İnal S. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1998; 12: 307-312.
39. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüđu Çalışma Yıllığı 2005).
40. Jiang X, Baldwin CL. Iron Augments Macrophage-Mediated Killing of Brucella abortus Alone and in Conjunction with İnterferon Gamma. Cell. Immunol 1993; 147: 397-407.

41. Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11 th ECCMID 1-4 April Congress Book, İstanbul, Turkey. 2001; 601.
42. Pallares R, Foz A, Gudiol F. İmmünological findings in human brucellosis. Clin Infect Dis 1998; 13: 128-130.
43. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. Clin Infect Dis 1992; 14: 131-140.
44. 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.
45. Baysal B. Brucella. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara; 1999: 571-578.
46. Özbakkaloğlu B, Tünger Ö, Dinç B, Borand H. Manisa ilinde ki risk gruplarında bruselloz seroprevalansı. İnfeksiyon dergisi 1998; 12: 453-457.
47. Young EJ. Brucella species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases 4th. edition Churchill Livingstone 1995: 20-53.
48. Kılıçturgay K. Brusellozisin kliniği 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kayseri, 26-28 Haziran, 1990.
49. 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.
50. Akıncı E, Bodur H, Çevik MA. A complication of brucellosis: epididymoochitis. Int J Infect Dis 2006; 10: 171-177.
51. Şenol Ş, Yamazhan T, Gökengin D. Akut prostatit ile seyreden seronegatif bir bruselloz olgusu. Klimik Dergisi 2004; 17: 209-210.

52. Fenkçi V, Ceviroglu S, Yilmazer M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. *Scan J Infect Dis* 2003; 35: 762-763.
53. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *ANKEM Dergisi* 2003; 17: 336-339.
54. Gedikoğlu S, Helvacı S, Özakın C, Gökırmak F, Kılıçturgay K. Detection of *Brucella melitensis* by Bactec NR 730 and Bactec 9120 system. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 649-650.
55. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clin Lab* 2003; 49: 487-505.
56. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part II: Serological test for brucellosis. *Clin Lab* 2003; 49: 577-589.
57. Araj GF, Brown GM, Haj MM, Madhvan NV. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* 1988; 100: 389.
58. Lucero NE, Foglia L, Ayala SM, Gall D, Nielsen K. Competitive enzyme immunoassay for diagnosis of human brucellosis, *J Clin Microbiol* 1999; 37: 32-45.
59. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Dergisi* 1990; 3: 26-29.
60. Gotuzzo E, Cellillo C. *Brucella*. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 2nd Editon. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1992; 1513-1521.
61. Hall HW. Modern Chemotherapy for Brusellosis in Humans. *Rev. Infect. Dis* 1990; 12: 1060.
62. Sümerkan B. *Brucella* Türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2 Etkenlere Göre İnfeksiyonlar*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul; 2002: 1647-1652.

63. Ariza J, Gudiol F, Pallares R. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. *Ann Intern Med* 1992; 117: 25-30.
64. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez P. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 548-551.
65. Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, Pachon J, Martinez C, Alarcon A. Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 881-883.
66. Solera J, Espnosa A, Geijo P. Treatment of human brucellosis with netilmicin and doxycycline. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 441-445.
67. Solera J, Espnosa A, Martinez-Alfaro E. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 80-84.
68. Lang R, Dagan R, Potamsan I. Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 506.
69. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis (Sixth Report). Geneva: World Health Organization 1986; 740: 56-67.
70. Young EJ. *Brucella* species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 2669-2674.
71. WHO. (World Health Organization (Joint FAO/WHO) Expert Committee on Brucellosis. Fifth Report, World Health Organization Technical Report Series, 1971: 464.
72. Salata RA, Radvin JJ, *Brucella* species (Brucellosis) Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Second edition, New York: John Wiley and Sons 1985: 1283-1290.

73. Demiröz K, Çelik M, İyisan AS, Özdemir Ü, Erdenliğ S. Trakya bölgesinde brucellosis'in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyol Dergisi* 2000; 31: 31-34.
74. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüz seksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. *İnfeks Dergisi* 2001; 15: 433-437.
75. Taşbakan-Işıkgöz M, Yamazahan T, Gökengin D. Brucellosis; A retrospective evaluation. *Trop Doct* 2003; 33: 151-153.
76. Yüce A, Alp-Çavuş S, Yapar N, Çakır N. Bruselloz: 55 Olgunun Değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2006; 19: 13-17.
77. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne Başvuran 40 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 1-4.
78. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Tunç R, Hondur N, Aktuğlu Y. Bruselloz: 38 Olgunun Değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1996; 27: 204-211.
79. Geyik M F, Kökoğlu Ö F, Hoşoğlu S, Ayaz C. Brusellozlu 154 Hastanın Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Dicle Medical School)* 2002; 29: 1-2.
80. Çağatay A, Küçüköğlü S, Berk H, Özsüt H. Otuzaltı bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2002; 15: 19-21.
81. Özer S, Oltan N, Gençer S. Bruselloz 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1998; 11: 82-84.
82. Mousa ARM, Elhag KM, Khogali M, Marafie AA. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 211-217.
83. Martin-Moreno S, Soto-Guzman O, Bernaldo-De-Quiros J, Reverte-Cejudo D, Bascones-Casas C. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: A report of four cases. *J infect Dis* 1983; 147: 445-449.

84. Kılıç SS, Felek S, Aslan İN, Işık A, Bruselloz tedavisinde karşılaştırmalı bir çalışma. *Aknem Dergisi* 1989; 3: 521-525.
85. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan E, Sipahioğlu Ü, Gürel M. Türkiye’de insan bruselloz insidansının saptanması. *Doğa-TR J Med Sci* 1990; 14: 324-334.
86. Buchanan TM, Faber LC. 2-Mercaptoetanol Brucella agglutination test: Usefulness for predicting recovery from brucellosis. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 691-693.
87. Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik İ, Kılıç SS. Bruselloz: 146 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Flora Dergisi* 2002; 7: 120-125.
88. Özsoy MF, Koçak N, Çavuşlu. Brucella orşiti: Beş olgu sunusu. *Klimik Dergisi* 1998; 11: 88-91.
89. Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem G, Yüce K, Büke M. Akut brusellozlu 75 olgunun klinik laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9: 263-265.
90. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1995; 8: 13-16.
91. Montejo JM, Alberola I, Zarate PG, Alvarez A, Alanso J, Canovas A, Aguaré C. Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 671-676.
92. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F. Complications associated with Brucella melitensis infection; a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 74: 195-211.
93. Zer Y, Namıduru M, Çam R, In-vitro Activities of Tigecycline for B. Melitensis Strains Isolated from Blood Cultures. *ANKEM Dergisi* 2007; 21: 42-45.

94. Pappas G, Solera J, Akritidis N, Tsianos E: New approaches to the antibiotic treatment of brucellosis, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 101-105.
95. Cohen N, Golik A, Alon I. Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. *Clin Cardiol* 1997; 20: 291-294.
96. Mert A, Kocak F, Ozaras R. The role of antibiotic treatment alone for the management of *Brucella* endocarditis in adults: A case report and literature review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 381-385.
97. Afşar H, Baydar I, Sirmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis. *Br J Urol* 1993; 72: 104-105.
98. Kaya S. 44 Bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2007; 20: 17-19.

6. ÖZGEÇMİŞ

1 Şubat 1974 yılında Malatya'nın Hekimhan ilçesinde dünyaya gelmişim. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya'da, üniversite eğitimimi de yine Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 2001 yılında mezun oldum, 5 yıl süre ile Darende /Malatya Ilıca sağlık ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2006 yılı Ağustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı'nda ihtisas eğitimine başladım. Evliyim Sanem Ekin adında bir kızım var.