

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL

BRUSELLAYA BAĞLI SPONDİLODİSKİT VE
SAKROİLEİT OLGULARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANININ VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Alper Akın GÖZÜBÜYÜK

EDİRNE – 2016

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve sosyal yaşamda fikirlerini, emeğini ve desteğini cömertce sunan değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Filiz Akata'ya, fikir ve önerilerinden her zaman yararlandığım kıymetli hocam Prof. Dr. Figen Kuloğlu'na eğitimimin her aşamasında ve tez çalışmam sırasında katkılarını daima hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Zerrin Yuluğkural'a, eğitimim süresince desteklerini her zaman gösteren hocam Doç. Dr. Aygöl Doğan-elik'e, ayrıca yetişmemde emekleri olan diğer hoca ve arkadaşlarıma, her koşulda yanımda olan eşiime ve biricik kızıma teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BRUSELLOZ	3
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	16
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	36
ÖZET	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ANA : Antinükleer antikor

BOS : Beyin omurilik sıvısı

CDC : Centers of Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)

CT : Coombs testi

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetikasit

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Enzim ilişkili immünsorbent deneyi)

EMB : Eosin methylene blue (Eozin metilen mavisi)

LPS : Lipopolisakkarit

MPV : Mean platelet volume (Ortalama trombosit hacmi)

NLO : Nötrofil/lenfosit oranı

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

RB : Rose bengal

RES : Retiküloendotelyal sistem

RF : Romatoid faktör

ST : Spot test

STA : Standart tüp aglütinasyon testi

TMP-SMX : Trimetoprim sulfametoksazol

TNF : Tümör nekroz faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz dünyada en sık rastlanan zoonoz olup enfekte koyun, keçi, inek, domuz gibi hayvanların vücut sıvıları, idrarı, doğum materyalleri ile temas veya bu hayvanlardan elde edilen iyi pişirilmemiş süt, süt ürünleri, etinin tüketilmesiyle insanlara bulaşabilen sistemik bir hastalıktır (1). İnsanlar ve hayvanlar için ciddi morbidite sebebidir ve ülkemizde dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ekonomik kayıp ve halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Hastalarda klinik olarak asemptomatik enfeksiyondan ölüm ile sonuçlanabilecek ağır hastalık tablosuna kadar değişebilen bulgular izlenebilmektedir (3). Semptomların başlangıcına göre akut, subakut, kronik ve nüks enfeksiyon şeklinde seyir gösterir (2,4). Ayrıca herhangi bir organ sisteminin tutulumu şeklinde lokalize enfeksiyonlar vakaların %30'unda izlenmektedir. Lokalize enfeksiyonlar en sık osteoartikuler olmak üzere hematolojik, genitoüriner, gastrointestinal, nörolojik sistem tutulumu şeklinde görülebilmektedir (1,5-7). Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ve ayak bilekleri tutulur. Spondilodiskit brusellozun en ağır kemik-eklemler tutulumlarından biridir. Brusellozlu hastalarda %2-58 oranında rapor edilmiştir. Bu komplikasyon genellikle yaşlı hastalarda görülür ve daha çok lomber vertebraları etkiler (2,8,9). Hematolojik tutulum ise lökopeni, anemi ve trombositopeni şeklinde görülür, pansitopeni nadir görülen bir bulgudur. Brusellozda görülen pansitopeni uygun tedavi ile kısa sürede düzeltilmektedir. Bruselloz bazen derin nütropeniyle de seyredilmektedir (2,5,8).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda belirteç olarak kullanıldığı gibi, sistemik inflamasyonun bir göstergesi ve birçok kardiyovasküler hastalık, maligniteler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

(10,11). NLO'nun sağlıklı insanlarda cinsiyetle değişim göstermediği, yaşı arttıkça oranın daha da arttığı bildirilmiştir (12,13).

Trombosit hacmi trombosit aktivasyonu ve fonksiyonunu gösteren bir belirteç olarak tanımlanmıştır ve ortalama trombosit hacmi (MPV) olarak ölçülmektedir (14). İnflamasyon trombositler için önemli bir uyarandır (15). MPV'deki değişiklikler trombosit üretimi göstergesi olmakla birlikte sepsis, tromboz hatta solunum sıkıntısı sendromu gibi birçok hastalık durumunun şiddetindeki değişikliklerin bir göstergesidir (16).

Nötrofil/lenfosit oranı ve MPV rutin olarak çalışılan tam kan sayımından elde edilebilen ucuz ve kolay ulaşılabilen belirteçlerdir.

Bu çalışmanın amacı brusellozda önemli bir komplikasyon olan, tanıda pahalı görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı ve tedaviye önemli ölçüde yön veren spondilosdiskit ve sakroiletin erken tanısında yeni bir inflamatuvar araç olarak NLO ve MPV'nin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

BRUSELLOZ

Tanım

Brucella cinsi bakterilerle oluşan bruselloz temelde bir hayvan hastalığı olup enfekte koyun, keçi, inek, domuz gibi hayvanların vücut sıvıları, idrarı, doğum materyalleri ile temas veya bu hayvanlardan elde edilen iyi pişirilmemiş süt, süt ürünleri, etinin tüketilmesiyle insanlara bulaşabilen sistemik bir hastalıktır (1).

Tarihçe

Bir cerrah olan Marston tarafından 1860 yılında, brusellozun ilk uygun tarifi yapılmıştır. İngiliz ordusunda doktor olan Sir David Bruce ilk kez 1887 yılında, Malta’da hastalıktan ölen İngiliz askerlerin dalak pulpasında hastalık etkenini izole etmiştir. 1905 yılında Zammit, hastalığın kaynağının keçiler olduğunu ve hastalığın insanlara bulaşmasında taze keçi sütünün sebep olduğunu belirtmiştir (8).

Ülkemizde bruselloz ilk kez 1915 yılında Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından tespit edilmiş. Ülkemizde bu hastalık bulaş yolu nedeniyle “koyun hastalığı”, “peynir hastalığı” ve “mal hastalığı” olarak bilinmektedir (8).

Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri

Brucella cinsi bakteriler, gram negatif, kokobasil şeklinde 0,5-0,7 µm eninde, 0,6-1,5 µm boyunda, hareketsiz, sporsuz ve kapsülsüz bakterilerdir. Katalaz ve çoğu kez oksidaz pozitif olmaları, metil kırmızısı testi, indol negatif olması bu bakterilerinin ortak özellikleridir (17).

DNA hibridizasyon ve homoloji çalışmalarında tüm *Brucella* türlerin aynı tür kabul edilebilecek kadar yakın benzerlikler görülmüştür. Üreyi hidroliz etmeleri, H₂S üretmeleri, bazik fuksine ve tiyonin dirençli olmalarına göre türlere ayrılırlar (Tablo 1). Her bir *Brucella* türünün fizyolojik ve biyokimyasal özellikleriyle birbirinden ayrılabilen farklı biyotipleri vardır. *B. abortus* 'ta dokuz, *B. melitensis* 'te üç ve *B. suis* 'te dört biyotip gösterilmiştir (18).

Tablo 1. İnsanda enfeksiyon yapan brusellaları ayıran özellikler (8).

Test	<i>B.abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B.suis</i>	<i>B.canis</i>
Boyalara duyarlılık				
Bazik fuksin	Dirençli	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
Tionin	Duyarlı	Dirençli	Dirençli	Dirençli
Üre hidrolizi	>90 dk	>90 dk	<90 dk	<90 dk
H ₂ S oluşumu	2-5 gün	Yok	1-6 gün	Yok
Tb fajı ile lizis	+	-	-	-
CO ₂ 'e gereksinim	+/-	-	-	-

Tb: Tbilisi.

İkinci günden sonra serum dekstroz agar veya diğer saydam besiyerlerinde konveks, yüzeyden kabarık, şeffaf, parlak yüzeyli koloniler oluştururlar. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. İdeal üreme sıcaklığı 37°C ve uygun pH 6,6-7,4 arasındadır. Kökenlerin birçoğu üreyebilmek için nikotinamid, tiamin, çeşitli aminoasitler ve magnezyum iyonlarından zengin karmaşık besiyerlerine ihtiyaç duyarlar (8,17).

Brucella bakterisi ısı ve pastörizasyona oldukça hassastır. 60°C'de 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada yıkılırlar. Hayvanların yaşadığı yerlerdeki tozlarda 5-6 hafta, suda yaklaşık 10 hafta canlı kalabilir. Toprakta 10 hafta, gübrede 2 yıl, 4-8°C'de saklanan keçi peynirinde ise 6 aydan daha uzun süre yaşadığı gösterilmiştir. Enfekte süttten yapılan

dondurmada 1 ay, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, tereyağında 4 ay, oda ısısındaki peynirde 2 ay yaşayabilir. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği, yoğurt ise asiditesi yüksek olmasından dolayı bu ürünlerle *Brucella* bakterisi bulaşmamaktadır. (8,17).

Brucella türleri fakültatif hücre içi bakterilerdir. Makrofajlar içinde çoğalabilme yetenekleri vardır. Başlıca virulans faktörü lipopolisakkarit (LPS) tabakasıdır. S-LPS bakterinin hücreye girişini ve enfekte hücrenin tanınmasını engelleyerek bağışıklık sistemi aracılı öldürülmesini engellemektedir. S-LPS'e sahip olan *Brucella* türleri, R-LPS'e sahip *B. canis*'e göre polimorfonükleer ve mononükleer lökositler içerisinde daha kolay yaşamını sürdürebilir. Bundan dolayı bu türler *B. canis*'e göre daha virulandır. Bir diğer önemli virulans faktörü ise bakterinin adenin ve guanin monofosfat üreterek fagolizozom oluşumunu, TNF (Tümör nekroz faktör) üretimini, miyeloperoksidaz aktivasyonunu inhibe etmesidir (19,20).

Epidemiyoloji

Brusellozun mortalitesi düşük olmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde hem insanlarda hem de hayvanlarda morbiditesinin yüksek olması ve gıda güvenliğini doğrudan etkilemesinden dolayı önemli bir ekonomik kayıp nedeni ve halk sağlığı sorunudur (2,21).

B. melitensis'in neden olduğu bruselloz dünya üzerinde insanlarda en fazla görülen zoonozdur. Tüm dünyada her yıl 500.000 yeni insan brusellozunun olduğu bildirilse de, bundan 26 kat kadar fazla *Brucella* bulaşmış insan olduğu tahmin edilmektedir (1). Yanlış tanı, bildirim azlığı, veteriner ve halk sağlığı birimleri arasında iyi bilgi aktarımı olmaması gibi sebeplerden dolayı, hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir. İnsidans ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye göre farklılık göstermektedir. Türler arasında da değişkenlik söz konusudur. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) ve Kuzey Avrupa'da *B. abortus*, Latin Amerika ve Akdeniz ülkelerinde *B. melitensis* daha yaygın görülen türlerdir. Hastalığın en fazla endemik olduğu yerler ise Akdeniz havzası ülkeleri, Basra körfezi, Hindistan, Meksika, santral ve güney Amerika'nın bir kısmıdır (22). Bruselloz için sürekli değişen epidemiyolojik değişimin en önemli nedenleri arasında büyük oranda artan seyahatler, değişen sanitasyon koşulları, sosyoekonomik değişiklikler, politik nedenler ve illegal ithalat sayılabilir (23).

Türkiye bruselloz açısından endemik bir ülkedir. Türkiye'de çok merkezli bir seroprevalans çalışmasında normal popülasyonda %1,8 oranında, yüksek risk grubunda ise (veteriner, hayvan bakıcıları vb) %6 oranda *Brucella*'ya karşı antikor saptanmıştır (21,24).

Olgular özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde yoğunlaşmaktadır. Ülkemizde hasta sayısı gittikçe azalmasına rağmen, kontrol altına alınamamıştır (21,25).

İnsanlardaki hastalık çoğunlukla çiftlik hayvanlarındaki hastalık ile bağlantılıdır. Bunun yanında bruselloz laboratuvarından kazanılan enfeksiyonlar arasında en sık gözlenenidir (25). Bu nedenle Centers of Disease Control and Prevention (CDC) tarafından B kategorisinde yer alan biyolojik silah olarak kabul edilmiştir (26). Bruselloz epidemiyolojisinde yabancı hayvanların ise rolü halen netlik kazanmamıştır. *Brucella* türlerine göre önemli rezervuar görevi gören hayvanlar ve *Brucella* türlerinin insanlarda enfeksiyon yapma sıklığı Tablo 2’de gösterilmiştir. *Brucella* türlerinden; *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* ve nadiren de *B. canis* insanlarda hastalığa neden olur. Bu türler içerisinde en virülen olanı *B. melitensis*’dir (25).

Tablo 2. *Brucella* türleri ve hayvan rezervuarları (25)

Tür	Rezervuar	Diğer konakları	Dünyada insanlarda sıklığı
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi, deve	Sığır, antilop	++++ (olguların %70’i)
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda	At	+++ (olguların %25’i)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt, tilki	Sığır, geyik	++ (olguların %5’i)
<i>B. ovis</i>	Koyun	-	Yok
<i>B. canis</i>	Köpek	-	Nadir

Patogenez

Brucella bakterileri, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlarca fagositoz ile bölgesel lenf bezlerine geçer. *Brucella* türleri hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri enfekte eder. *Brucella* bakterisinin diğer çoğu bakteride olan ekzotoksin veya endotoksin gibi klasik virulans faktörleri yoktur ve LPS’nin patojenitesi farklıdır. Ancak nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir ve apoptozu inhibe ederek makrofajlar ve fagositler içerisinde replike olurlar. İlk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yapan bakteri hücre parçalandıktan sonra hematogen yolla retikuloendotelial sistem (RES) organları başta olmak üzere tüm vücuda yayılır (2, 24, 27).

Brucella türleri ile enfeksiyonda hücrel immün sistemle beraber humoral immün sistem de aktive olmaktadır. Humoral antikorlar *Brucella* enfeksiyonuna karşı koruyucu olmakla beraber, esas olarak hücrel immün sistem iyileşmede rol oynamaktadır. Brusellozda başta IgM antikorları artarken, ikinci haftada IgG antikorlarında yükselme izlenir. Tedavi sonrası IgG antikorlarındaki düşüş IgM antikorlarına göre çok daha hızlıdır. Bazı olgularda IgM antikorları aktif enfeksiyon olmamasına rağmen aylar ve yıllarca düşük titrede pozitif kalabilir. Relaps sırasında IgG tipi antikorlarda yeniden artış saptanır (2,24).

Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde olmak üzere epitelooid hücreler, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve dev hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki tipik histopatolojik görünümü oluşturur. Granülom gelişimi *B. abortus* enfeksiyonları için daha tipiktir. *B. melitensis* enfeksiyonlarında ise granülomlar küçüktür ve genellikle toksemi tablosu gözlenir. Granülomlar kalsifikasyon ve fibrosisle iyileşir. *B. suis* enfeksiyonunda eklemlerde ve dalakta kronik apse formasyonu izlenebilir (2, 24, 28).

Brucella bakterisi büyük eklem ve vertebraları da tutarak buralarda bir takım patolojik değişikliğe neden olur. En sık tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilite daha çok yaşlılarda rastlanır ve paraspinal apse gelişebilir (2,9,29,30). Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli cilt döküntülerinin immunkomplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (8,29,30).

Hayvanların plasenta ve diğer gebelik materyallerinde bulunan eritritol, *Brucella* için karbonhidrat kaynağı olup, gebe hayvanların duyarlı olmasını sağlamaktadır. İnsan plasentasında eritritol olmadığından bruselloza bağlı abortus izlenmemektedir (4,18).

Klinik

Hastalığın inkübasyon süresi 1-4 hafta arasında kabul edilmekle beraber nadiren 3 ayda bulabilmektedir. *Brucella* türlerinde oluşan klinik tablo sıklıkla benzer olmakla beraber nadiren farklılıklar gösterebilir. *B. melitensis*'te en ağır klinik tablo görülürken, *B. suis* ve *B. abortus* bunu izler. Bruselloz asemptomatik hastalıktan ciddi ve fatal hastalığa kadar değişen geniş klinik spektrumlu sistemik bir enfeksiyondur (3,31).

Semptomların süresine göre hastalık akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) veya kronik (>1 yıl) olarak sınıflandırılır. Herhangi bir organ tutulumunda ise hastalık fokal veya lokalize

olarak tanımlanır. Fokal hastalık akut formun komplikasyonu olarak görülebileceği gibi kronik brusellozun klinik tablosunu oluşturabilir (8,24).

Akut Bruselloz: Hastalığın en sık görülen formu olup grip benzeri müphem belirtilerden, çok ağır seyirli toksik görünüme kadar değişen bir klinik gösterebilir. Hastalarda genellikle üşüme, titreme ile yükselen, bol terleme ile düşen ateş vardır. Ateş özellikle *B. melitensis* enfeksiyonunda 1-2 haftada 38-39°C bazen daha yükseğe çıkar ve sonra kademe kademe düşerek 2 hafta içinde normale iner. 5-10 günlük ateşsiz dönemden sonra yeni bir dalga şeklinde tekrarlar. Bruselloza özgü bu ateş tipine ondülan ateş denir. Ancak günümüzde hastalar ateş nedeni ile antipiretik ve nonspesifik antibiyotik tedavisi aldıklarından ondülan ateş çok nadir izlenmektedir. Hastalarda ateş yanında diğer muayene bulguları lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegalidir. Ayrıca bu dönemde herhangi bir organ tutulumuna bağlı fokal komplikasyonlar olabilir ve bunlara ait belirti ve bulgular da görülebilir (2,5,8,24).

Subakut Bruselloz: Bu form yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan veya bruselloz tanısı almış ancak eksik veya yetersiz tedavi uygulanmış hastalarda izlenir. Belirtiler genelde hafiftir ve en çok halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ile ateş görülür. Subakut brusellozda çeşitli klinik tablolar görülür ve nedeni bilinmeyen ateşin başta gelen sebeplerindendir. Ülkemizde yapılan bir derlemede nedeni bilinmeyen ateşin en sık sebebinin enfeksiyon hastalıkları olduğu, tüberkülozdan sonra en sık görülen enfeksiyon hastalığının bruselloz olduğu bildirilmiştir. Sıklıkla hepatomegali görülür. Bazen çeşitli sistemleri tutan lokalize enfeksiyonlar görülebilir (2,8,24,32).

Kronik bruselloz: Hastalık semptomları daha hafiftir. Klinik tablo kronik yorgunluk sendromuna benzer. Bu klinik tablo çocuklarda nadir izlenirken yaşlılarda sık görülür. Hastalar genellikle depresyon gibi psikiyatrik semptomlardan, halsizlik çabuk yorulma, güç kaybı, terleme ve kilo kaybından yakınırlar. Ateş nadirdir ve genellikle lokal semptomlar izlenir. Kronik brusellozda semptomlar uzun süre sonra tekrarlayabilir (2,24).

Lokalize enfeksiyonlar: Olguların %30'unda lokalize enfeksiyonlar görülür. Bruselloz herhangi bir organ sistemini tutabilir (2,24,33).

1-Kemik ve eklem tutulumu: En sık gözlenen lokalize enfeksiyondur. Sakroiliak eklem ve alt ekstremitte büyük eklemleri genellikle tutulur (34,35). Spondilit brusellozun ciddi bir komplikasyonudur. Yaşlı hastalarda ve uzamış hastalığı olanlarda daha siktir. Lomber vertebra, torasik ve servikal vertebralardan daha sık etkilenir. Sırt, bel veya boyun ağrısı, ateş

ve konstitüsyonel semptomlar en yaygın semptomlardır. Paravertebral, epidural ve psoas apsisi *Brucella* spondilitinde gelişebilir (6,9).

Brucella spondilitinde öncelikle vertebra gövdesi tutulur ve buradan da komşu disk aracılığıyla komşu vertebra cisminde yayılım izlenir. Dolayısıyla intervertebral disk tutulumu sekonder olarak görülür.

Osteoartiküler komplikasyonlarda radyografik anormallikler sıklıkla ileri dönemlerde görülür. Direk radyografide hastalık başlangıcından yaklaşık üç ay sonra patolojik bulgu tespit edilebilirken, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi erken tanıda direk grafiye oranla daha iyidir. Ancak ayırıcı tanıda ve hastalığın yayılımının anlaşılmasında bu yöntemler her zaman yardımcı olmayabilir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi ise tanı ve tedavinin takibinde en hassas görüntüleme yöntemidir. Artriti olan hastaların yarısından azında effüzyon vardır ve eklem mayi incelemesinde lenfosit hakimiyeti izlenir (29,36).

2-Hematopoetik komplikasyonlar: Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve pıhtılaşma anormallikleri gibi hematolojik değişiklikler bruselloz seyrinde siktir. Lökopeniyle birlikte lenfositoz brusellozun karakteristiğidir. Pansitopeni oranı ise %3-21 arasında bildirilmiştir. Peteşiyal veya purpurik cilt ve mukoza lezyonları, burun kanaması, hemoptizi ve gastrointestinal veya vajinal kanama izlenebilir ve bu komplikasyonlar önemli oranda olan trombositopeni, düşük fibrinojen düzeyi ve pıhtılaşma zamanının uzaması gibi pıhtılaşma anormallikleri ile ilişkilidir. Bazen trombositopeni kanama ve ölümle sonuçlanabilir. Dünya literatüründe trombositopenik purpura şeklinde komplike olan bruselloz vakaları rapor edilmiştir. Trombositopeni muhtemel mekanizmaları olarak hipersplenizm, reaktif hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve trombositlerin immün yıkımı sayılabilir. *B. melitensis*'e bağlı gelişen enfeksiyonlardaki hematolojik bulgular *B. abortus* ve *B. suis* olgularındakine göre daha ağırdır (2,5,28,33,37).

3-Sinir sistemi tutulumu: Depresyon ve dikkat kaybı brusellozda sık görülen yakınmalardır ve özellikle tanıda gecikmeye sebep olmaktadır. SSS'nin direk tutulumu ise olguların %5'inden azında görülür. Nörobrusellozda klinik tablo olarak menenjit, ensefalit, miyelit, radikülönörit, beyin apsisi, granülom izlenebilir ancak genellikle vestibülo-kohlear sinir tutulumuna bağlı sirsironöral işitme kaybı görülmektedir. *Brucella* menenjiti akut veya kronik olabilir, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lenfositik pleositoz, protein artışı, normal veya düşük glukoz seviyeleri izlenir. Gram boyama genellikle negatiftir, olguların

ancak %25'inde kültür üremesi saptanır. Tanı genellikle BOS'da spesifik antikorların tespiti ile konur. Nörolojik sekeller bildirilmesine rağmen prognozu genellikle iyidir (2,24,38).

4-Kardiyovasküler tutulum: Endokardit ölüme neden olabilen en ciddi klinik formdur. Bununla birlikte vakalarda %2 sıklıkla görülmektedir. Klinik belirtiler diğer bakteriyel endokarditlere benzerdir. Ancak etkenin üremesinde olan gecikmeden kaynaklı tanı gecikebilmektedir. Genellikle aort kapağı veya mitral kapak tutulur. Miyokardit, perikardit ve enfekte aort anevrizması bildirilmiştir (2,39).

5-Genitoüriner Sistem: Olguların %2-20'sinde gözlenir. Erkeklerde tek taraflı epididimoorşit en sık görülen formudur. Glomerülonefrit, interstisyel nefrit, prostatit, sistit, piyelonefrit ve renal, testiküler veya over apsesi nadiren bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda insanlarda, gebelikte *Brucella* enfeksiyonunun etkisi diğer bakteriyel enfeksiyonlardan fazla olmadığı bildirilmiştir (40).

6-Gastrointestinal sistem tutulumu: Karaciğer enzim düzeylerinin hafif yüksekliği ile birlikte karaciğer ve dalak büyümesi brusellozlu hastaların yaklaşık %50'sinde saptanabilir. Bununla birlikte diffüz veya granüloamatöz hepatit, pankreatit, kolesistit de görülebilir (2,41).

7-Deri ve göz tutulumu: Deri lezyonları döküntü, ülser, papül, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülit şeklinde olabilmektedir ve tedavi ile kaybolduğu görülür (42).

Brusellozlu hastalarda en sık üveit olmak üzere kronik iridosiklit, numuler keratit, multifokal koroidit ve optik nörit gibi göz lezyonları ile endojen endoftalmit görüldüğü bildirilmiştir (43).

Relaps: Tedavi bitiminden sonraki 1 yıl içinde bruselloza ait belirti ve bulguların başlaması, IgG tipi antikor titresinde artış olması, eskiden olmayan patolojik radyografik bulguların saptanması veya yeni alınan örnekte (kan, kemik iliği, doku vb) üreme olması relaps olarak rapor edilir. Olguların %10'unda görülür ve genellikle antibiyotik direnci ile ilişkili değildir. Relaps için predispozan faktörler; eksik tedavi, etkinliği az olan antibiyotik kullanımı, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürü, trombositopeni ve erkek cinsiyettir (2,24,44).

Tanı

Brusellozda tanı bahsi geçen bulaş yollarına yönelik alınan ayrıntılı öykü sonrasında klinik ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesine dayanmaktadır.

A-Direk tanı yöntemleri:

1-Gram boyama: Alınan örneklerdeki bakteri sayısının azlığı sebebiyle genellikle başarısı şansı düşüktür (45).

2-Kültür: Tanı için altın standart kabul edilmektedir. Etken en sık kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilebilmekle beraber dalak, karaciğer ve lenf nodu materyali, BOS, eklem sıvısı, plevra ve asit sıvısı, apse materyali, diğer vücut sıvıları ve dokularından da izole etmek mümkündür. Kültür için alınmış olan örnekler uygun besiyerlerine en geç 2 saat içerisinde ekilmelidir. Eğer 2 saat içinde ekimlerin yapılması mümkün olmayacaksa 2-8°C'de saklanmalıdır (2,8,19).

Kan kültüründen bruselloz etkenin izolasyonu kesin tanıyı koydursa da kan kültürlerinin başarı oranı %15-90 arasında saptanmaktadır (7). Kan kültürünün duyarlılığı hastalığın evresine, kullanılan yöntem, laboratuvar pratiğine, kültür alınmadan önce antibiyotik kullanılıp kullanılmamasına, kanda dolaşan bakteri yüküne ve bakteri türüne göre farklılık göstermektedir. Hastalığın akut döneminde veya kronik olguların aktivasyon evrelerinde etkenin izole edilme ihtimali yüksektir. Diğer türlere göre *B. melitensis*'in kültürde üretilmesi daha yüksektir. Kültür alınmadan kullanılan antibiyotik ise *Brucella* bakterisinin kültürden izolasyonunu azaltmaktadır (24,45-47). Kanda tespit etme oranı ve üreme süresi kültür için kullanılan yöntemle ilgili olarak değişebilmektedir. Bruselloz tanıda düşünüldüğünde laboratuvar ikaz edilmeli ve kan kültürlerinin bekletilme süresi uzatılmalıdır (2,47). Duyarlılığın konvansiyonel metotlara göre otomatize kan kültür sistemlerinde daha yüksek olduğu görülmektedir. Lisis santrifügasyon yönteminin uygulanması duyarlılığı artırırken inkübasyonu azaltmaktadır. Bu süre günümüzde BACTEC 9000 (Becton Dickinson ABD), BacT/Alert 3D (Biomerieux Fransa) kan kültür sistemlerinin kullanıma girmesiyle 5-7 güne kadar düşmüş olmakla birlikte *Brucella* bakterisi hücre içi ve zor üreyen bir bakteri olmasından dolayı inkübasyon süresinin artırılması ve alt kültürlerin yapılması halen önerilmektedir (48). Bruselloz düşünülen ancak kan kültüründe etkenin izole edilemediği durumlarda daha duyarlı olması nedeniyle kemik iliği kültürü önerilmektedir (2,45).

Otomatize kan kültür şişelerinde üreme olduğunda katı besiyerine ekim yapılır. *Brucella* bakterisi Mc Concey ve EMB (Eosin Metilen Blue) agarda üreyemezken %5 koyun kanlı ve çikolata agarda üretilir. Katı besiyerlerinde koloni morfolojisinin incelenmesiyle tanıya katkı sağlanmaktadır. Çikolata ve kanlı agarda 1-2 gün inkübasyondan

sonra şebnem tanesi görünümünde, 1-2 mm çapında, küçük, kabarık, saydam, S tipi koloniler gelişir. Kolonilerden, antibrusella poliklonal serumu ile lam aglütinasyon testi, oksidaz ve katalaz testi uygulanır ve pozitif sonuçlanırsa *Brucella* olarak rapor edilir (2,17,45).

3-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): Bruselloz teşhisinde kültür ve serolojik testlerden sensitivitesi daha yüksektir. Bütün örnekler için kullanışlı bir test olması yanında tanı ile birlikte tiplendirme ve epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. Uygulanışı kolay ve hızlıdır. DNA düzeyinde *Ochrobacterium* ile benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon olabilir.

Polimeraz zincir reaksiyonu testinin sensitivite ve spesifitesi fokal komplikasyonu olan hastalarda ve tedavi sonrası gelişebilecek relapslarda oldukça yüksektir (49).

B-İndirek tanı yöntemleri:

1-Rose Bengal (RB) Testi: Rose Bengal boyası ile boyanmış *B. abortus*'un S99 süşunun asit tampondaki süspansiyonun hasta serumu ile aglütinasyon geliştirmesine dayanan bir testtir Aglütinasyon varlığında test pozitif olarak değerlendirilir. Asit ortamında serumdaki IgM'lerin aktivitesi önlenmiş olur ve sonuçta bu test ile saptanan antikorların büyük kısmı IgG yapısında olacaktır. RB testinin duyarlılığı %96-100 arasındadır. Kolay uygulanması, ucuz olması, hızlı sonuç vermesi nedeniyle tarama testi olarak kullanılmaktadır. Endemik yerlerde tüm ateşli hastalara uygulanması önerilmektedir. *Y.enterocolitica* O:9 kökeniyle çapraz reaksiyon gelişebileceğinden yanlış pozitiflik açısından dikkatli olunmalıdır. Rose Bengal testinin yorumlanmasında bazı karışıklıklar olabileceği için tanıda tek başına kullanılması uygun değildir ve Dünya Sağlık Örgütü kılavuzları standart tüp aglütinasyon testi (STA) gibi diğer testlerle doğrulanmasını önermektedir (18,45,50,51).

2- Spot Test (ST): Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Tarama testi olarak parmaktan alınan kan ile çalışılır (45).

3-Standart Tüp Aglütinasyon testi (STA, Wright): *Brucella* aglütinlerini tespit etmede en güvenilir yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında altın standarttır ve tüm dünyada en yaygın kullanılan yöntemdir. *B. abortus* S99 veya *B. abortus* 1119 kökenlerinden elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık titreler ile karşılaştırılması temeline dayanır. Aglütinasyon derecesi %25, %50, %75 ve tam aglütinasyon %100 şeklinde skorlanır. En son %50 aglütinasyonun geliştiği serum dilüsyonu pozitif titre olarak rapor edilir. Bruselloz belirti ve bulgularına eşlik eden tek bir serum örneğinde titrenin $\geq 1/160$ olması veya 2-3 hafta sonra

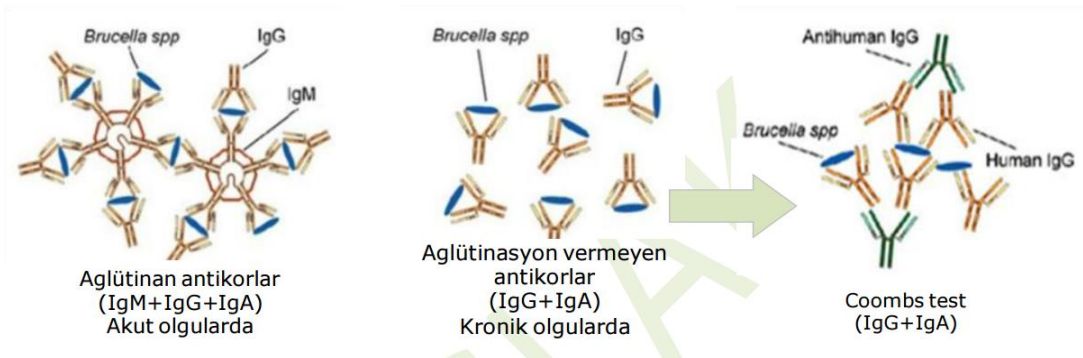
bakılan testte titrede 4 kat artış olması anlamlı olarak kabul edilir (2, 24, 51). Bu antijen, LPS benzerliğinden dolayı *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'e karşı oluşmuş antikorlar tarafından aglütine edilirken *B. canis*'e karşı oluşmuş antikorlar saptanmaz (2,45,49,51).

Antijenik benzerliğinden dolayı *E. coli* O:157, *Francisella tularensis*, *Salmonella* grup N, *Yersinia enterocolitica* serotip O:9, *Vibrio cholerae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonu geçirenlerde STA testinde yalancı pozitiflik görülebilmektedir. Ayrıca romatoid faktör aktivitesi ile IgM gelişmesi, STA testi duyarlılığında azalmaya neden olabilir (45,51).

Standart Tüp Aglütinasyon testi ile prezon fenomeni ve blokan antikor ile ilişkili yalancı negatiflik görülebilmektedir (45).

Prezon fenomeni: Antikor fazlalığı nedeniyle düşük dilüsyonlarda aglütinasyonun izlenmemesi olarak tanımlanır. Daha çok 1/20 nadiren de >1/80 dilüsyonlarda izlenir. Coombs testi veya serum örnekleri 1/1280'e kadar dilüe edilerek ortadan kaldırılabilir (45).

Blokan antikorlar: Olay antikorlarının antijenlere bağlandıkları halde aglütinasyonun gelişmesini engelleyen blokan antikor (non-aglütinan, inkomplet) olarak tanımlanan immun globulinlerin bulunmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 1). Bu antikorlar daha çok kronik olgularda rastlanan IgG ve IgA yapısındaki antikorlardır (45,51).



Şekil 1. Brusellozda oluşan aglütinan (solda) ve blokan (ortada) antikorlar. Blokan antikorların varlığı durumunda ortama anti-human IgG eklenmesi ile aglütinasyonun gerçekleşmesi (sağda)

Coombs Testi (CT): STA testinde aglütinasyon gelişmeyen tüpler santrifüj edilir ve tuzlu su ile yıkanır. Santrifüj ve yıkama işlemi 3 kez uygulandıktan sonra yeniden süspansiyon haline getirilen her tüpe bir damla antihuman globulini (coombs serumu) eklenir. 24 saat inkübe edilen tüpler aglütinasyon varlığına göre değerlendirilir (18,51). Coombs serumu antikorlar arası köprü vazifesi görerek aglütinasyonu sağlamaktadır. Özellikle relaps ve kronik hastalık olgularında bruselloz tanısı için Coombs testi en duyarlı testtir (44-46,51).

4-Diamino 6, 9 Etoxy Acridin (Rivanol) veya 2-Merkaptoetanollü Aglütinasyon Testi: Klasik STA'da saptanan immünglobulinlerin hangi tip olduğu bilinemez. Brusellozun akut döneminde önce IgM sonra IgG yapısındaki antikorlar sentezlenir. Kronik dönemde IgG antikorlarının sentezi devam eder. Fakat çoğu olguda IgM antikorları, düşük titrelerde ve bazen anlamlı titrelerde kalabilirler. Böyle olgularda anlamlı bulunan aglütinasyon sonucunun IgM antikorları kaynaklı olup olmadığı veya hastalığın kronik olduğunun ayırt edilmesi gerekir. Önemli olan hastalığın aktif olduğunu belirleyen IgG antikorlarının varlığını tespit etmektir. Bunun için rivanol veya 2-Merkaptoetanol ile IgM'deki disülfid bağlarını kırıp depolimerize edilir ve bunların aglütinasyon değeri ortadan kaldırılır. Dolayısıyla bu işlemi takiben tespit edilecek aglütinasyon değeri IgG'lere bağlı olacaktır (45,51).

5-Brucellacapt Testi: Kuyucuklarda gerçekleşen bir Coombs'lu aglütinasyon testidir. Kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Test *Brucella*'ya karşı oluşan üç antikor da tespit eder. Coombs testi ile sensitivite ve spesifitesi aynıdır. Pahalı, karmaşık ve zaman alıcıdır (45,52).

6-Kompleman birleşme testi: Kompleman birleşme testi en özgül ve en duyarlı serolojik yöntem olması nedeniyle doğrulama testi olarak kabul edilmektedir. STA testi verilerinin yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, kronik dönem veya aşılmalarda iyi bir tanı yöntemidir. Bu test ile ≥ 64 titreler aktif hastalığın varlığı olarak kabul edilir (45,51).

7-Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi: ELISA tüm bakteriye, eriyebilir antijenlere (örneğin S-LPS) veya hücre ekstraktlarına (stoplazmik proteinler ve dış membran) karşı antikorları saptamada kullanılabilir. ELISA yöntemi farklı immünglobulin sınıflarının profilini veren hızlı, sensitif, spesifik ve güvenilir bir yöntemdir. Geniş kitlelerin taranması içinde kullanılabilir. ELISA ile tanı konulması ile beraber antikor profiline göre hastalığın dönemi hakkında yorum yapmak mümkündür (Tablo 3). Ancak antikor profili her zaman klinik ile korele olmayabilir ve titrelerin uzun süre pozitif kalabileceği unutulmamalıdır. ELISA testi BOS'ta Ig'lerin tespiti ile nörobruselloz tanısında da kullanılabilir (45,51).

Tablo 3. Brusellozun farklı evrelerinde spesifik immünglobulinlerin değerlendirilmesi (51)

Bruselloz evresi	IgM	IgG	IgA
Akut	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ (IgG1 ve IgG3)	↑
Kronik	-	↑ (IgG1 ve IgG4)	↑ ↑
Relaps	-	↑ ↑	↑

Tedavi

Tedavinin amacı hastalığın kontrolünü sağlayarak, komplikasyonları, relapsı ve sekeler gelişmesini önlemektir. Tedavide intrasellüler ortamda aktif olan antibiyotikler kullanılmalıdır. En az iki antibiyotiğin kombine ve uzun süre kullanılması önerilmektedir (26).

Antibiyotik tedavisi:

Primer tedavi: Erişkinler için komplike olmamış brusellozda iki önemli rejim vardır (Tablo 4). Streptomisin yerine gentamisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (53). İdeal kullanım süresi belli olmamakla beraber gentamisinin 5-14 gün süreyle 5mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir. Doksisisiklin ile streptomisin kombinasyonu altın standart tedavi kabul edilmektedir. Ancak ucuz ve güvenilir seçenek olması nedeniyle doksisisiklin ile rifampin kombinasyonunda tercih edilmektedir (33,54,55).

Tablo 4: Komplike olmamış brusellozda primer tedavi

Önerilen tedavi	Doz	Tedavi süresi
Doksisisiklin	2 x 100 mg/gün PO	6 hafta
+	+	
Streptomisin	1 g/gün IM	İlk 14-21 gün
Doksisisiklin	2 x 100 mg/gün PO	6 hafta
+	+	
Rifampin	600-900 mg/gün PO	6 hafta

Alternatif tedaviler: Florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg 2x1 veya ofloksasin 200 mg 2x1) *Brucella* bakterisine invitro iyi etki gösterir. Doksisisiklin veya rifampinle kombine edilerek tedavide kullanılabilir. Ancak yine de ilk tedaviden çok ilaç direnci tespitinde, diğer ilaçlarla ilgili toksisite durumlarında veya bazı relaps vakalarında kullanılması önerilmektedir. Trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SMX) 80/400 mg dozunda 2x1 olarak fokal brusellozlu karmaşık olgularda veya refrakter hastalığı olanlarda kullanılabilir (26,55).

Fokal hastalıkların tedavisi:

Spondilit: En az 12 hafta süreyle ikili antibiyotik tedavisi kullanılır. Doksisisiklin ile beraber streptomisinli rejimler rifampisinli rejime göre daha etkilidir. Alternatif olarak, siprofloksasin ile rifampin yine 12 hafta süreyle önerilir. Spinal stabilite sağlanmadığında, nörolojik defisit devam ettiği veya ilerleme gösterdiği, vertebral kolaps veya apse durumlarında cerrahi tedaviler gerekebilir (56,57).

Nörobruselloz: Kan beyin bariyerini geçebilen iki veya üç ilacın birlikte kullanımı önerilir. Önerilen tedavi rejimleri doksiklin + rifampin + seftriakson veya doksisisiklin + rifampin + TMP/SMX kombinasyonu şeklindedir. Seftrikason kullanılan kombinasyonlarda başarı daha yüksektir ve tedavi süresi daha kısa olabilmektedir. Tedavi süresi net olmamakla beraber uzun süreli (aylarca) ve hasta bazında klinik bulgu ve semptomlara göre ayarlanmalıdır. Genelde BOS parametrelerinin normale dönüncüye kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Kortikosteroidlerin tedavide rutin yeri yoktur ancak papil ödem, irit, myelopati, polinöropati veya kranial sinir tutulumları gibi komplike nörobruselloz durumunda kullanılabilir (58).

Endokardit: Tek başına antibiyoterapinin etkili olduğu vakalar bildirilsede birçok hastada kür için antibiyoterapi yanında cerrahi uygulanması gerekmektedir. En iyi kombine tedavi bilinmemekle beraber aminoglikozidli rejimlerde mortalitenin düşük olduğu izlenmiştir. Tedavi süresi olarak kesin fikir birliği sağlanmasa da 6 hafta ile 6 ay arasında (ortalama 3 ay) değişmektedir. Tedavi süresi klinik belirti ve bulgulara göre hasta bazında yapılmalıdır (39).

Relaps: Hastalık bulgularının tekrarı halinde öncelikle fokal enfeksiyon odağı için değerlendirilmeler yapılmalıdır. Genellikle relaps vakalarında primer tedavinin tekrarı ile etkin bir şekilde tedavi sağlanmaktadır. Relaps tekrarında ise alternatif tedavi denenmelidir (44).

NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI

Organizmanın eksojen veya endojen uyarılara cevap olarak verdiği, hayatın devamı için elzem ancak spesifik olmayan yanıtına inflamasyon denir. Bu yanıt ile organizmada yıkıcı etki izlenmekte olup temelde hedeflenen amaç uyarının sebep olduğu hücresel hasarı onarmak, hücre ve eksojen cisim atıklarını ortadan kaldırmak, uyarıyı sınırlandırarak organizmaya olan zararlı etkilere engel olma yatmaktadır. İnflamasyonun başlaması enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etkenlerle olabilmektedir ancak bu uyarılara verilen yanıt benzerdir. İnflamasyonun biçimlenmesinde vücudumuzdaki lökositler anahtar rolü almaktadır. Lökositlerin aktivasyonu ile salınan mediatörler inflamasyonun temel faktörleridir (59,60).

Nötrofiller polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilmektedir ve dolaşımında fagositozda görev alan hücrelerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. İnflamasyonun giriş yeri ve inflamasyonda ilk görev alan hücrelerdir. Özgül granüller kollagenaz, lizozim, ve elastaz içerirken azurofilik granüller defensin, enzimler ve katelisin barındırmaktadır. Antimikrobiyal aktivite yanında farklı hücrelerden kemokin ve sitokin sentezinin modülasyonu ile hedef hücrelere kemoatraktan özgünlük sağlamaktadır (61).

Lenfositler edinsel immün yanıtın hücreleridir. Lenfositlerin sitokin salınımlarına ve yüzey reseptörlerine göre farklı alt tipleri bulunur B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. Matür naif B hücreleri antijeni tanıyabilir ancak antikör sekresyonu yapamazlar. Antikör sekresyonu için önce aktive olmaları gereklidir. Hücresel immunitenin asıl elemanı olan T lenfositleri ise kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır (62,63).

Son yıllarda klinik pratikte kullanılan ve inflamasyonu yansıtan belirteçlere ek olarak NLO'nun birçok hastalıktaki ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmaların temelinde lökositlerin uyarana karşı oluşturdukları fizyolojik yanıt ile nötrofil sayısında artış ve nötrofiliye eşlik eden lenfosit sayısındaki rölatif düşüş yatmaktadır (10,13,64,65).

Prognostik faktör olarak kardiyovasküler sistem hastalıkları nedenli takipli hastalar NLO'nun en sık kullanıldığı alanlardır. Yine literatüre bakıldığında enfeksiyöz hastalıklar yanında metabolik sendrom, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, subdural kanama, Behçet hastalığı, malignite, keratokonjonktivit gibi çeşitli hastalık gruplarında çalışmalara rastlanmaktadır (13,65-71).

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel görevi olan, çekirdeksiz, oval/yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Megakaryositler, hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olup kemik iliğinde oluşturulur. Kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle de pulmoner kapillerden geçerken trombositlere bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-400 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarından çoğu dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından yıkılır (72).

Trombositlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri trombosit hacmine bağlıdır. Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla alfa granüller ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerir. Buna bağlı olarak metabolik olarak daha aktif, adezyona ve agregasyona daha yatkın, hemostazın sağlanmasında daha etkilidir. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak MPV'nin de yükseldiği gösterilmiştir (73,74).

Günümüzde elektronik hücre sayıcılarında değişik hücre boyutlarının başarılı bir şekilde ölçülmesi, MPV'nin klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine fırsat vermiştir. Son yıllarda kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, malignite, splenektomi, serebral infarktüs, myokard infarktüsü, kronik venöz yetmezlik, obstrüktif uyku apne sendromu, sepsis, gibi pek çok konuda MPV'nin klinik yararı üzerine çalışmalar yapılmıştır (75-80).

Normal MPV değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5fL (fentolitre) iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13fL olarak ölçülmektedir (72,74).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA KURGUSU

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.10.2015 tarihinde onay verildi (Ek 1).

Çalışmamızda 01.08.2005 ve 01.08.2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve bruselloz teşhisi konulmuş 150 hastanın retrospektif analizi yapıldı. Bruselloz tanısı, kan ve/veya doku

kültüründe *Brucella* bakterisi üremesi veya herhangi bir üreme tespit edilemeyip Wright ve/veya Coombs'lu Wright testi titresi 1/160 ve üzeri olması ile konuldu.

Enfeksiyon Hastalıkları polikliniği ve servisinde bruselloz tanısı alan hastalar dosya taraması ve/veya Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi (TÜSAM) Otomasyon Sistemi'ne kayıtlı verilerle tespit edildi. Hastalarla temas halinde olunmayıp, ihtiyaç olunan verileri sistemde kayıtlı olan girdilerden, poliklinik ve/veya yatan hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

Tanı anında veya tedavi başlanmadan önceki nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, MPV, sedimantasyon değeri ile demografik verileri (yaş, cinsiyet) belirlendi. NLO değerini hesaplamak için hastaların nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölündü. Klinik şüphe varlığında radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş olan sakroileit ve spondilodiskitli hastalar ayrı gruplandırıldı. Kemik-eklem tutulum bulgusu vermeyen, herhangi bir ileri düzey görüntüleme yapılmayan veya radyolojik görüntüleme ile bulgu saptanmayan hastalar ise sakroileit ve spondilodiskit olmayan grup olarak değerlendirildi. Tanı anında hematolojik veya onkolojik hastalığı bulunan, 18 yaş altında olan veya tedavi altında hastanemize başvuran olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kan örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerde 2005 ile 2015 yılı arasında Beckman Coulter LH780, Abbott CELL-DYN 3700, Sysmex XE-2100 otomatize kan sayım cihazı ile değerlendirildiği tespit edildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi için SPSS v.22 (lisans numarası: 9DNCAF203QVDV7FBIO696OO6GWLNXZPPRYTPWF2PPX7C8T6Y24LMVV2ET7DO LX5CXAL5YDLL79UPGEFCPDXP5Q8O5E) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleriyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (Medyan) (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Analizler sonucu "Demografik Veriler"; kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde (%) şeklinde, sürekli değişkenlerde ise ortalama, \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Normal dağılıma uyumluluğu tespit edilen kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise parametrik testlerden, yerine göre, Bağımsız

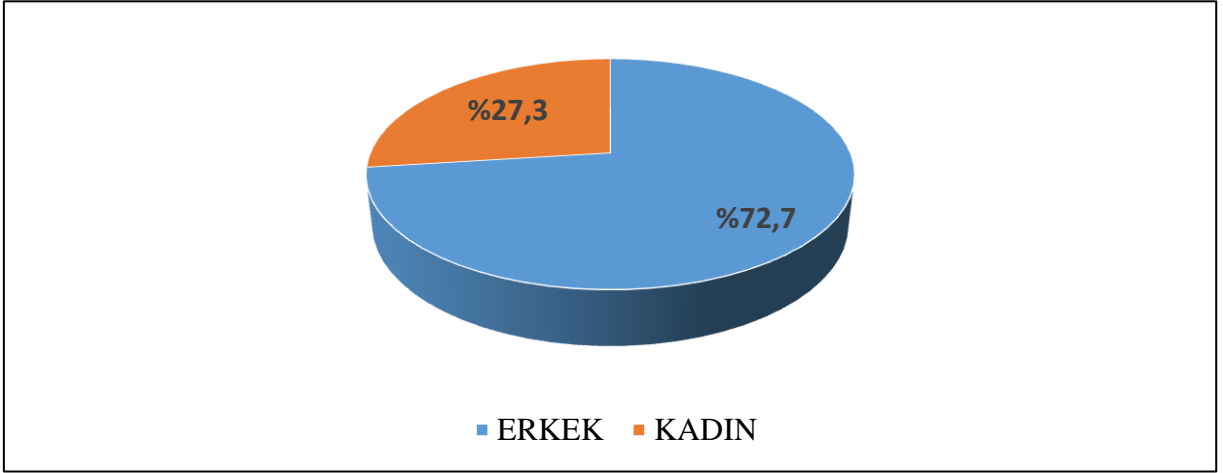
Gruplarda T-Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) testi, normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilen kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise Kruskall Wallis H-Test'i kullanıldı.

İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 150 bruselloz hastasının 109'u (%72,7) erkek, 41'i (%27,3) kadın idi. Olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, kemik-eklem tutulumu (sakroileit veya spondilodistkit) varlığına ve yokluğu göre gruplama yapılarak, “Yaş, NLO, MPV ve Sedimentasyon” değişkenlerinin dağılımını göstermek üzere frekans analizi gerçekleştirilmiş olup sonuçlar Tablo 5’de detaylandırılmıştır.

Tablo 5. Kemik-eklem tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarının yaş, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, sedimentasyon değerleri

KEMİK-EKLEM TUTULUMU		YAŞ	NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	MPV	SEDİMENTASYON
YOK	N	108	108	108	108
	Ort.	44,88	2,09	8,44	38,07
	Sta. Sap. (ss)	15,36	1,69	1,57	30,41
	Min.	18	0,47	5,6	1
	Maks.	82	12	16,1	126
	Medyan	45,50	1,48	8,20	27,50
VAR	N	42	42	42	42
	Ort.	51,86	2,03	7,88	58,48

	Sta. Sap. (ss)	14,07	1,11	1,33	29,18
	Min.	24	0,74	6	10
	Maks.	84	5,44	12,3	114
	Medyan	53	1,7	7,5	56
TOPLAM	N	150	150	150	150
	Ort.	46,83	2,08	8,28	43,79
	Sta. Sap. (ss)	15,29	1,55	1,52	31,35
	Min.	18	0,47	5,6	1
	Maks.	84	12	16,1	126
	Medyan	47	1,55	8,10	34,5

MPV: Ortalama trombosit hacmi.

Buna göre; çalışma kapsamındaki 150 hastanın genel yaş ortalaması 46,83 ($\pm 15,29$ ss), minimum yaş değeri 18, maksimum yaş değeri 84 ve medyan yaş ise 45,50 'dir. Spondilodiskit ve sakroileit tespit edilen hastalar kemik-eklem tutulumu olan grup olarak adlandırıldı. Gruplara bölündüğünde ise dağılım şu şekilde gerçekleşmiştir; kemik-eklem tutulumu olmayan 108 hastada yaş ortalaması 44,88 ($\pm 15,36$ ss), minimum yaş değeri 18, maksimum yaş değeri 82 ve medyan yaş ise 45,50'dir. Buna karşılık kemik-eklem tutulumu olan 42 hastada yaş ortalaması 51,86 ($\pm 14,07$ ss), minimum yaş değeri 24, maksimum yaş değeri 84 ve medyan yaş ise 53'dür.

Nötrofil/lenfosit oranı genel ortalaması 2,08 ($\pm 1,55$ ss), kemik-eklem tutulumu olmayanlarda bu oran 2,09 ($\pm 1,69$ ss) ve kemik-eklem tutulumu olanlarda ise 2,03 ($\pm 1,11$ ss) şeklinde saptanmıştır.

MPV değerlendirmesinde, hastaların genel MPV ortalaması 8,28 ($\pm 1,52$ ss), kemik-eklem tutulumu olmayanlarda MPV ortalaması 8,44 ($\pm 1,57$ ss) ve kemik-eklem tutulumu olanlarda 7,88 ($\pm 1,33$ ss) olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda sedimantasyon ortalaması 43,79 ($\pm 31,25$ ss), kemik-eklem tutulumu olmayanlarda sedimantasyon ortalaması 38,07 ($\pm 30,41$ ss) ve kemik-eklem tutulumu olanlarda 58,48 ($\pm 29,18$ ss) şeklindedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, kemik-eklem tutulumu şekline (kemik-eklem tutulumu yok, spondilodiskit, sakroileit) göre gruplama yapılarak, “Yaş, NLO, MPV ve Sedimentasyon” değişkenlerinin dağılımını göstermek üzere yine frekans analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 6).

Buna göre; çalışma kapsamındaki 150 hastanın genel yaş ortalaması 46,83 ($\pm 15,29$ ss), minimum yaş değeri 18, maksimum yaş değeri 84 ve medyan yaş ise 45,50’dir. Gruplara bölündüğünde ise dağılım şu şekilde gerçekleşmiştir; kemik-eklem tutulumu olmayan 108 hastada yaş ortalaması 44,88 ($\pm 15,36$ ss), minimum yaş değeri 18, maksimum yaş değeri 82 ve medyan yaş ise 45,50’dir. Buna karşılık kemik-eklem tutulumu olan ve “spondilodiskit” tanılı 35 hastada yaş ortalaması 54 ($\pm 13,59$ ss), minimum yaş değeri 24, maksimum yaş değeri 84 ve medyan yaş ise 54’dür. Yine kemik-eklem tutulumu olan ve “sakroileit” tanılı 7 hastada yaş ortalaması 41,14 ($\pm 12,03$ ss), minimum yaş değeri 24, maksimum yaş değeri 55 ve medyan yaş ise 38’dir.

Nötrofil/lenfosit oranı kemik-eklem tutulumu olmayanlarda bu oran 2,09 ($\pm 1,69$ ss), “Spondilodiskit” tanısı alan hastalarda ortalama 1,96 ($\pm 0,99$ ss), “Sakroileit” tanısı alan hastalarda ortalama 2,39 ($\pm 1,67$ ss) şeklindedir.

MPV dağılımı ise, kemik-eklem tutulumu olmayanlarda MPV ortalaması 8,44 ($\pm 1,57$ ss), “Spondilodiskit” tanısı alan hastalarda ortalama 7,90 ($\pm 1,41$ ss), “Sakroileit” tanısı alan hastalarda ortalama 7,78 ($\pm 0,91$ ss)’dir.

Çalışma kapsamındaki hastalardan kemik-eklem tutulumu olmayanlarda sedimentasyon ortalaması 38,07 ($\pm 30,41$ ss), “Spondilodiskit” tanısı alan hastalarda ortalama 62,06 ($\pm 29,87$ ss), “Sakroileit” tanısı alan hastalarda ortalama 40,57 ($\pm 17,69$ ss) şeklinde olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Spondilodiskit ve sakroileit tanılı hastaların yaş, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, sedimentasyon değerleri.

KEMİK-EKLEM TUTULUM ŞEKLİ		YAŞ	NLO	MPV	ESR
KEMİK-EKLEM TUTULUMU YOK	N	108	108	108	108
	Ort.	44,88	2,09	8,44	38,07
	Sta. Sap. (ss)	15,36	1,69	1,57	30,41
	Min.	18	0,47	5,6	1

	Maks.	82	12	16,1	126
	Medyan	45,50	1,48	8,20	27,50
SPONDİLODİSKİT	N	35	35	35	35
	Ort.	54	1,96	7,90	62,06
	Sta. Sap. (ss)	13,59	0,99	1,41	29,87
	Min.	24	0,74	6	10
	Maks.	84	5	12,3	114
	Medyan	54	1,71	7,50	60
SAKROİLEİT	N	7	7	7	7
	Ort.	41,14	2,39	7,78	40,57
	Sta. Sap. (ss)	12,03	1,67	0,91	17,69
	Min.	24	0,85	6,8	23
	Maks.	55	5,44	9,4	71
	Medyan	38	1,57	7,50	38
TOPLAM	N	150	150	150	150
	Ort.	46,83	2,08	8,28	43,79
	Sta. Sap. (ss)	15,29	1,55	1,52	31,35
	Min.	18	0,47	5,6	1
	Maks.	84	12	16,1	126
	Medyan	47	1,55	8,10	34,50

ESR: Sedimentasyon; **NLO:** Nötrofil/lenfosit oranı; **MPV:** Ortalama trombosit hacmi.

Çalışmaya alınan hastalarda kemik-eklem tutulumu olan ve olmayan hasta grupları ile “Yaş, NLO, MPV ve Sedimentasyon” değişkenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki olup olmadığı “Bağımsız Gruplarda T- Testi (Independent T-Test)” ile sınanmış olup sonuçlar Tablo 7’de detaylandırılmıştır.

Tablo 7. Kemik-eklem tutulumu olan ve olmayan hastalarda yaş, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, sedimentasyon değerlerinin karşılaştırılması.

Değişken	KEMİK-EKLEM TUTULUMU	n	Ort.	Ss	t	p
YAŞ	Yok	108	44,88	15,36	-2,555	0,012

	Var	42	51,86	14,07		
NLO	Yok	108	2,0995	1,69	0,228	0,820
	Var	42	2,0347	1,11		
MPV	Yok	108	8,442	1,57	2,014	0,046
	Var	42	7,888	1,33		
ESR	Yok	108	38,07	30,41	-3,730	<0,001
	Var	42	58,48	29,18		

ESR: Sedimantasyon; **NLO:** Nötrofil/lenfosit oranı; **MPV:** Ortalama trombosit hacmi.

Analiz sonuçlarına göre kemik-eklem tutulumu olan ve olmayan grup ile “yaş” ($p=0,012$), “MPV” ($p=0,046$) ve “sedimantasyon” ($p<0,001$) değişkenleri arasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde, istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışma kapsamındaki hastalar dahilinde, kemik-eklem tutulumu olan grubun yaş ortalaması, kemik-eklem tutulumu olmayan gruba oranla istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksektir ve kemik-eklem tutulumu olan grubun sedimantasyon ortalaması kemik-eklem tutulumu olmayan gruba göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca kemik-eklem tutulumu olan grubun MPV ortalaması, kemik-eklem tutulumu olmayan gruba oranla istatistiki açıdan anlamlı şekilde düşüktür.

Buna ek olarak kemik-eklem tutulumu olan ve olmayan hasta grubu karşılaştırılmasında NLO açısından ($p=0,820$) istatistiki açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, kemik-eklem tutulumu (kemik-eklem tutulumu yok, spondilodiskit, sakroilet) şekline göre “Yaş, NLO, MPV ” değişkenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki olup olmadığı “Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA Test)” ile sınanmış olup sonuçlar Tablo 8’de detaylandırılmıştır.

Analiz sonuçlarına göre, kemik-eklem tutulumu şekli ile “yaş” ($p=0,005^*$) değişkenleri arasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde, istatistiki açıdan anlamlı ilişki

saptanmıştır. Farktan sorumlu grubu saptamak için yapılan post-hoc (Tukey Test) testler sonucu ise farktan sorumlu grubun “Spondilodiskit” tanılu grup olduğu saptanmıştır.

Tablo 8. Spondilodiskit ve sakroileit tanılu hastaların yaş, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, sedimantasyon değlerlerinin karşılaştırılması.

Değişken	KEMİK-EKLEM TUTULUM ŞEKLİ	n	Ort.	Ss	F	P
YAŞ	Tutulum Yok	108	44,88	15,36	5,527	0,005
	Spondilodiskit	35	54	13,59		
	Sakroilet	7	41,14	12,03		
NLO	Tutulum Yok	108	2,09	1,69	0,251	0,779
	Spondilodiskit	35	1,96	0,99		
	Sakroilet	7	2,39	1,67		
MPV	Tutulum Yok	108	8,44	1,57	2,034	0,135
	Spondilodiskit	35	7,90	1,41		
	Sakroilet	7	7,78	0,91		

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; MPV: Ortalama trombosit hacmi.

Sonuç olarak, çalışma kapsamındaki hastalar dahilinde, spondilodiskit tanılu alan hastaların yaş ortalamaları, diğer tanılu alan hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı bir biçimde daha yüksektir denilebilmektedir. MPV (p=0,135) ve NLO (p=0,779) ile kemik-eklem tutulum şekli arasında ise istatistiki açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Kemik-eklem tutulum şekline göre sedimantasyon açısından fark olup olmadığı Kruskal Wallis H Testi ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 9’da gösterilmiştir. Test sonucuna göre $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde, kemik-eklem tutulum şekli ile sedimantasyon arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Test sonrası yapılan ikili karşılaştırmalar (Mann Whitney U Testi) sonrası farktan sorumlu grup “spondilodiskit” grubu olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak çalışma dahilindeki hasta popülasyonu için spondilodiskit tanısı alan hastalarda sedimantasyon ortalamaları diğer tanıları alan hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı bir biçimde yüksektir denilebilmektedir.

Tablo 9. Kemik-eklem tutulum şekline göre sedimantasyon değeri karşılaştırması.

	KEMİK-EKLEM TUTULUM ŞEKLİ	n	Sıra ortalaması	X²	Sd	p
SEDİMENTASYON	Tutumum Yok	108	66,83	16,856	2	0,000
	Spondilodiskit	35	101,46			
	Sakroilet	7	79,43			

Kemik-eklem tutulum durumuna göre kan kültürü üremesi açısından fark olup olmadığı Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Test sonucuna göre $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde, kemik-eklem tutulumu durumu ve kan kültürü üremesi durumu değişkenleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,005$).

Sonuç olarak, kan kültürü üremesi olan hastalar istatistiki olarak anlamlı şekilde kan kültürü üremesi olmayan hastalara oranla daha az kemik-eklem tutulumuna sahiptir (veya tam tersi) denilebilmektedir.

Tablo 10. Kemik-eklem tutulum durumuna göre kan kültürü üremelerinin karşılaştırılması

			KEMİK-EKLEM TUTULUMU		TOPLAM	X²	p
			YOK	VAR			
KAN KÜLTÜRÜ	ÜREME YOK	Kişi sayısı	32	23	55	7,809	0,005
		Satır yüzdesi	%58,2	%41,8	%100		

		Sütun Yüzdesi	%34	%60,5	%41,7		
	ÜREME VAR	Kişi sayısı	62	15	77		
		Satır yüzdesi	%80,5	%19,5	%100		
		Sütun Yüzdesi	%66	%39,5	%58,3		
	TOTAL	Kişi sayısı	94	38	132		
		Satır yüzdesi	%71,2	%28,8	%100		
		Sütun Yüzdesi	%100	%100	%100		

Kemik-eklem tutulum bölgesine göre kan kültürü üremesi açısından fark olup olmadığı Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 11’de gösterilmiştir. 18 hasta ise kan kültürünün hiç alınmaması nedeniyle mevcut değerlendirmenin dışında tutulmuştur.

Test sonucuna göre $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,009$). Fakat ki-kare temel varsayımları sağlanmadığından dolayı, bulunan bu anlamlı sonuç istatistiki değere sahip değildir.

Yine de kuvvetle muhtemel, kemik-eklem tutulumu olmayan hastalarda, spondilodiskit veya sakroileit tanısı alan hastalara oranla daha yüksek oranda kan kültürü üremesi görülmektedir denilebilir.

Tablo 11. Kemik-eklem tutulum şekline göre kan kültürü üremesinin karşılaştırılması

		KEMİK-EKLEM TUTULUMU			Toplam	X ²	P
		Yok	Spondilodiskit	Sakroileit			
KAN	Kişi sayısı	32	18	5	55	9,334	0,009

KÜLTÜRÜ ÜREMESİ YOK	Satır yüzdesi	%58,2	%32,7	%9,1	%100
	Sütun yüzdesi	%34	%56,3	%83,3	%41,7
KAN KÜLTÜRÜ ÜREMESİ VAR	Kişi sayısı	62	14	1	77
	Satır yüzdesi	%80,5	%18,2	%1,3	%100
	Sütun yüzdesi	%66	%43,8	%16,7	%58,3
TOTAL	Kişi sayısı	94	32	6	132
	Satır yüzdesi	%71,2	%24,2	%4,5	%100
	Sütun yüzdesi	%100	%100	%100	%100

Dağılım analizi gerçekleştirildikten sonra kan kültürü üremesi olan veya olmayan hastalar yine gruplandırılarak, bu alt gruplarda ayrı ayrı olmak üzere, NLO ve MPV değişkenleri ile kemik-eklem tutulum şekli arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Bağımsız Gruplarda T-testi (Independent T-test) analizi gerçekleştirildi ve sonuçlar Tablo 12’de gösterildi. 18 hasta ise kan kültürünün hiç alınmaması nedeniyle mevcut değerlendirmenin dışında tutulmuştur.

Test sonucuna göre kan kültürü üremesi olan ve olmayan grupta NLO ve MPV değişkenleri ile kemik-eklem tutulum şekli arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 12. Kan kültürü üremesi olan ve olmayan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin kemik-eklem tutulum durumuna göre karşılaştırılması

KAN KÜLTÜRÜ	Değişken	KEMİK-EKLEM TUTULUMU	n	Ort.	Ss	t	p
ÜREME	NLO	Yok	32	2,15	1,51	-0,141	0,889

YOK		Var	23	2,21	1,30		
	MPV	Yok	32	8,26	1,21	0,487	0,628
		Var	23	8	1,37		
ÜREME VAR	NLO	Yok	62	2,22	1,91	1,682	0,098
		Var	15	1,7	0,73		
	MPV	Yok	62	8,67	1,78	1,755	0,083
		Var	15	7,80	1,39		

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; **MPV:** Ortalama trombosit hacmi.

Çalışma kapsamındaki hastalar önce kan kültürü üremesi varlığı veya yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. Her bir grup daha sonra kemik-eklem tutulum durumu açısından var ve yok şeklinde iki gruba ayrıldı ve her bir alt grupta NLO ve MPV dağılımları incelendi (Tablo 13).

Kan kültüründe üreme olmayan toplam 55 hastanın 32'sinde kemik-eklem tutulumu izlenmemiş olup bu grupta NLO ortalama 2,15 ($\pm 1,51$ ss), MPV ortalama 8,26 ($\pm 1,21$ ss) şeklinde saptanmıştır. Kan kültürü üremesi olmayıp kemik-eklem tutulumu saptanan 23 hastada ise NLO ortalama 5,44 ($\pm 1,30$ ss), MPV ortalama 8 ($\pm 1,37$ ss) şeklinde saptanmıştır. Buna karşılık kan kültürü üremesi saptanan toplam 77 hastanın 62'sinde kemik-eklem tutulumu izlenmemiş olup bu grupta NLO ortalama 2,22 ($\pm 1,91$ ss), MPV ortalama 8,6 ($\pm 1,78$ ss), tespit edilmiştir. Yine kan kültürü üremesi olup kemik-eklem tutulumu saptanan 15 hastada ise NLO ortalama 1,7 ($\pm 0,73$ ss), MPV ortalama 7,80 ($\pm 1,39$ ss) şeklinde saptanmıştır.

Tablo 13. Kan kültürü üreme varlığı ve kemik-eklem tutulum durumuna göre nötrofil/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri

KAN KÜLTÜRÜ	KEMİK-EKLEM TUTULUMU		NLO	MPV
ÜREME YOK	YOK	N	32	32
		Medyan	1,56	8,25
		Minimum	0,47	5,9
		Maksimum	7,0	10,7
		Ortalama	2,15	8,26
		Sta. Sap. (ss)	1,51	1,21
	VAR	N	23	23
		Medyan	1,86	7,9
		Minimum	0,85	6,3

		Maksimum	5,44	12,3	
		Ortalama	2,21	8,0	
		Sta. Sap. (ss)	1,30	1,37	
	TOTAL	N	55	55	
		Medyan	1,76	8,2	
		Minimum	0,47	5,9	
		Maksimum	7,0	12,3	
		Ortalama	2,18	8,19	
		Sta. Sap. (ss)	1,42	1,27	
	ÜREME VAR	YOK	N	62	62
			Medyan	1,51	8,4
			Minimum	0,5	5,6
			Maksimum	12,0	16,1
Ortalama			2,22	8,6	
Sta. Sap. (ss)			1,91	1,78	
VAR		N	15	15	
		Medyan	1,57	7,3	
		Minimum	0,74	6,0	
		Maksimum	3,81	11,2	
		Ortalama	1,7	7,8	
		Sta. Sap. (ss)	0,73	1,39	
TOTAL		N	77	77	
		Medyan	1,53	8,3	
		Minimum	0,5	5,6	
		Maksimum	12,0	16,1	
		Ortalama	2,12	8,5	
		Sta. Sap. (ss)	1,75	1,74	

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; **MPV:** Ortalama trombosit hacmi.

TARTIŞMA

Bruselloz ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen, ekonomik kayıplara sebep olması ve gıda güvenliğini doğrudan etkilemesi nedeniyle önemli halk sağlığı sorunu oluşturan bir zoonozdur. Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük seyretmektedir. Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilen ve çeşitli semptomlarla seyredabilen bir hastalık olması nedeniyle çoğu kez tanı ve sağaltımdaki gecikmeler sonucu spondilodiskit, meningoensefalit ve endokardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır (2,7,33).

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde, mesleki risk nedeniyle hastalık erkek cinsiyette daha sık görülmesine karşın endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda erkeklerin daha çok (%72,7) etkilenmiş olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan ve içerisinde hastanemizin de bulunduğu diğer çalışmalarda da cinsiyetler açısından fark olmadığı belirtilmiştir (7,33,81). Koşar ve ark. (82) çalışmalarında, kadınlarda daha sık bulmuş ve bu durum kırsal kesimlerde hayvanlarla daha çok kadınların ilgilenmesine bağlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları ülkemizden bildirilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Erkeklerde daha sık olmasının nedeni, muhtemelen bölgemizde kırsal kesimde erkeklerin hayvanlarla daha sık temas etmesi ile açıklanabilir.

Hastalık hemen her yaş grubunda görülmekle birlikte daha çok genç erişkinleri ve orta yaşlı insanları tutmaktadır. Çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (2). Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $46,83 \pm 15,29$ idi. Ülkemizden bildirilen değişik çalışmalarda olguların daha çok 27-45 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (33,83). Çalışmamızda saptadığımız yaş ortalaması Türkiye'den bildirilen verilerle uyumludur. Bölgeler arasında farklılıklar olabileceği düşünülse de bölgemizde bruselloz epidemiyolojisi ile ilgili verilerin ülkemizin diğer bölgeleri ile yakın benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Brusellozda kas iskelet sistem tutulum sıklığının %2-53 oranında olduğu ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (35,84,85). Tedavi öncesi uzamış hastalığı olan yaşlı hastalarda osteoartiküler tutulum daha sık görülmektedir. Bosilkovski ve ark.'nın (34) yaptıkları bir çalışma da 196 *Brucella* hastasında lokomotor sistem tutulumu olarak %17,9 spondilit, %14,8 sakroileit, %41,8 oranında ise periferik artrit olduğu gözlenmiştir. Taşova ve ark.'nın (30) yaptıkları çalışmada ise 87 kas iskelet sistemi tutulumu olan bruselloz hastasında simetrik sakroileitin %60,9 oranında görüldüğünü ve en sık rastlanan bulgu

olduğunu rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada periferik artritin %19,5 sıklıkla monoartikuler şekilde olduğunu ve genellikle diz ekleminde, spondilitin ise %13,8 oranında ve daha çok lomber bölgede gözlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamız da ise sakroileit ve/veya spondilit tanılı hastaların oranı %28 saptanmış olup spondilodiskit oranı %23,3 sakroileit oranı % 4,6 saptanmıştır. Çalışmamızdaki farklı tutulum oranları öncelikle diğer eklem tutulumlarının kemik-eklem tutulumu olmayan grup içerisinde değerlendirilmesine bağlı olabileceği düşünülse de bruselloza bağlı osteoartiküler tutulumun genel görülme oranları göz önüne alındığına benzerlik gösterdiği söylenebilir. Ayrıca sakroileit oranındaki düşüklük ise mevcut klinik bulgulara göre direk grafi ile değerlendirilmesine bağlı atlanmış olabileceği şeklinde yorumlandı.

Brusellozda sedimantasyon değeri ortalama olarak 35-40 mm/saat'tir (2). Ülkemizde Şırnak ilinde yapılmış ve 81 bruselloz olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada sedimantasyon ortalaması $27,24 \pm 21,77$ mm/saat saptanmıştır (86). 196 adet osteoartiküler tutulumu olan hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise sedimantasyon ortalaması $37 \pm 26,1$ bulunmuş olup aynı çalışmada 135 osteoartiküler tutulumu olmayan hastada sedimantasyon $30,5 \pm 22,2$ saptanmıştır (34). Çalışmamızda ise kemik-eklem tutulumu olmayan hastalarda sedimantasyon ortalaması $38,07 \pm 30,41$, kemik-eklem tutulumu olan hastalarda $58,48 \pm 29,18$ bulunmuş olup literatür verileri ile yakın benzerlik saptanmıştır. Günümüzde kemik-eklem tutulumunun değerlendirilmesi için halen iyi bir belirteç olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Brusellozun özgün tanısı, kan, kemik iliği, BOS, eklem sıvısı, periton ve plevra sıvısı, sperm gibi örneklerde *Brucella* bakterilerinin üretilmesi veya uygun klinik tablo varlığında standart tüp aglütinasyon testinde 1/160 ve üzerindeki titrelerin varlığı ile konmaktadır (2,45,51). Kan kültüründen bruselloz etkenin izolasyonu kesin tanıyı koydursa da kan kültürlerinin başarı oranı %15-90 arasında saptanmaktadır. Akut dönemde kültürlerden izolasyon oranı %40 ila %90 arasında iken kronik ya da fokal enfeksiyonda ve komplike vakalarda bu oran %5-20 kadar düşüktür. Kemik iliğinden izolasyon oranı kan kültürlerine nazaran %15-20 daha yüksek olabilir. Yine otomatize kan kültürü sistemlerinden izolasyon oranları konvansiyonel bifazik Ruiz-Castaneda şişelerinden daha yüksektir. Kan kültürünün duyarlılığı hastalığın evresine, kullanılan yöntem, laboratuvar pratiğine, kültür alınmadan önce antibiyotik kullanılıp kullanılmamasına, kanda dolaşan bakteri yüküne ve bakteri türüne göre farklılık göstermektedir (48,49). 1028 bruselloz olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada kan kültüründe *Brucella* izole edilme oranı %39,3 bulunmuştur (7). Bruselloza

bağlı spondilodiskit saptanan 55 olgunun değerlendirildiği Kölgeliev ve ark. 'nın (87) yapmış olduğu çalışmada kan kültüründe *Brucella* üreme oranı %30,7 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bütün hastalar değerlendirildiğinde %58,3'de kan kültürü üremesi tespit edilmiştir. Kemik-eklem tutulumu olan grupta %39,4, kemik-eklem tutulumu olmayan hasta grubunda ise %66 oranında kan kültürü üremesi saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 18 hastadan kan kültürü alınmadığı ve bunlarında 4'ünün kemik-eklem tutulumu olan gruptan olması verilerin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Ancak mevcut veriler ile değerlendirildiğinde kan kültüründe *Brucella* üremesi saptanan hastalarda kemik-eklem tutulumunun düşük oranda olması beklenebileceği söylenebilir. Benzer şekilde kemik-eklem tutulumu olan bruselloz hastalarında kan kültüründe *Brucella* izole edilmesinin düşük oranda olabileceği söylenebilir. Tedavi öncesi uzamış hastalığı olan yaşlı hastalarda osteoartiküler tutulum daha sık görülmektedir (34). Kronik ya da fokal enfeksiyonda beklenen, düşük kan kültürü *Brucella* izole edilme oranları çalışmamızda da benzer bulunmuştur.

Nötrofil/lenfosit oranının birçok inflamatuvar durumda yükseldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (10,11). Bruselloz tanısında NLO'nun değerlendirildiği Olt ve ark. 'nın (88) yapmış olduğu bir çalışmada sağlıklı gruba göre düşük oranların tanıda yararlı olabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bruselloz tanılı hastalarda NLO, kemik-eklem tutulumu açısından değerlendirilmiştir ve istatistiki anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Bu tablodan öncelikle çalışmamızın retrospektif olarak yapılması ve değerlendirmeye alınan hasta grubunun hepsinin bruselloz tanılı olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca 2005 ile 2015 yılları arasında nötrofil ve lenfosit sayımı için üç farklı otomatize kan sayım cihazının (Beckman Coulter LH780, Abbott CELL-DYN 3700, Sysmex XE-2100) kullanılması değerlendirmeyi olumsuz etkilemektedir.

Nötrofil ve trombosit sayısı inflamatuvar cevabın önemli markırları olup rutin bir şekilde tanı aracı olarak çalışılan tam kan parametreleri içinde yer almaktadır. Aynı zamanda tam kan parametreleri içinde yer alan MPV trombosit aktivasyon ve fonksiyonuyla ilişkili olup son zamanlarda bazı hastalıklarda inflamatuvar markır olarak gösterilmiştir (89). Brusellozda MPV seviyeleri ile ilgili çalışmalar az sayıda olup yapılan çalışmalar genelde tedavi öncesi ve sonrası MPV düzeyini karşılaştırma şeklinde olduğu görülmüştür (90-92). MPV düzeyinin tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı şekilde yükseldiği vurgulanmıştır. Aynı çalışmalarda hepatomegali ve splenomegali olan brusellozlu hastalar komplike olarak değerlendirilmiş ve komplike olmayan grupla karşılaştırıldığında MPV düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. Tedavi öncesinde bakılan ortalama MPV düzeyini

Bozkurt ve ark. (92) $7,2\pm 22,1$, Kader ve ark. (90) ise $7,73\pm 0,87$ olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda değerlendirilmeye alınan hastaların MPV düzeyleri tedavi öncesi bakılan değerlerden oluşmaktaydı. Tüm hastaların ortalama MPV düzeyi $8,28\pm 1,52$ saptandı. Kemik-eklem tutulumu ile komplike olmuş grupta $7,88\pm 1,33$ iken komplike olmayan grupta $8,44\pm 1,57$ bulunmuş ve anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. MPV düzeyi ortalaması diğer çalışmalarla kıyaslandığında benzer izlendi. Ayrıca komplike kabul edilen gruplar farklı olsa da diğer çalışmalara benzer şekilde MPV düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadığı söylenebilir. Daha öncesinde belirtildiği üzere çalışmamızın retrospektif olması ve üç farklı otomatize kan sayım cihazının kullanılması değerlendirmeyi olumsuz etkilediği göz önünde bulundurulması gerekmektedir.



SONUÇLAR

01.08.2005 ve 01.08.2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve bruselloz teşhisi konulmuş 150 hastanın retrospektif olarak spondilodiskit ve/veya sakroileit belirteci olarak NLO ile MPV'nin değerlendirildiği çalışmamızda;

- 1) Nötrofil/lenfosit oranı genel ortalaması 2,08 ($\pm 1,55$ ss), spondilodiskit ve/veya sakroileit olmayanlarda 2,09 ($\pm 1,69$ ss), olanlarda ise 2,03 ($\pm 1,11$ ss) saptandı. Brusellozlu hastalarda spondilodiskit veya sakroileit değerlendirmesinde NLO'nun bir öngörü unsuru olarak kullanılamayacağı görüldü.
- 2) MPV, spondilodiskit veya sakroileitin beraber değerlendirildiği hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,046$). Spondilodiskit veya sakroileit için ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise trombosit hacminin bir öngörü unsuru olarak kullanılamayacağı görüldü.
- 3) Çalışmaya dahil edilen hastaların sedimantasyon ortalaması 43,79 ($\pm 31,25$ ss), spondilodiskit veya sakroileit olmayanlarda 38,07 ($\pm 30,41$ ss) ve spondilodiskit veya sakroileit olanlarda 58,48 ($\pm 29,18$ ss) saptandı. Brusellozlu hastalarda spondilodiskit veya sakroileit için bir öngörü olarak sedimantasyon değerinin iyi bir belirteç olduğu görüldü.
- 4) Yaş ortalamasının, spondilodiskit tanısı alan bruselloz hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,005$), sakroileit tanılı hastalarda ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
- 5) Kan kültüründe *Brucella* izolasyonu sağlanan hastalarda sakroileit veya spondilodiskit komplikasyonu görülme oranının anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p=0,005$).
- 6) Kan kültüründe *Brucella* izolasyonu sağlanan hastalarda bakılan NLO ve MPV'nin sakroileit veya spondilodiskitli hastalarda öngöründe kullanılamayacağı saptandı.



ÖZET

Bruselloz dünyada en sık rastlanan zoonoz olup insanlarda da tüm organ sistemlerini tutabilen bir hastalığa sebep olmaktadır. Ayrıca ülkemizde dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ekonomik kayıp ve halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Herhangi bir organ sisteminin tutulumu şeklinde lokalize enfeksiyonlar vakaların %30 unda izlenmekte olup en sık osteoartikuler tutulum şeklinde görülmektedir. Bu bilgiler ışığında brusellozda önemli bir komplikasyon olan, tanıda pahalı görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı ve tedavi sürecini değiştiren spondilodiskit ve sakroileitin erken tanısında yeni bir inflamatuvar araç olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacminin (MPV) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 01.08.2005 ve 01.08.2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve bruselloz tanısı almış 150 hastanın retrospektif analizi yapıldı.

Çalışma kapsamına alınan 150 bruselloz hastasından 35'inde spondilodiskit, 7'sinde sakroileit olduğu görüldü. NLO ve MPV'nin spondilodiskit veya sakroileit öngörüsü için anlamlı olmadığı saptandı. Sedimantasyon değeri yüksekliğinin ise spondilodiskit veya sakroileit için iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği görüldü. Spondilodiskit görülen hastaların yaş ortalaması 54 ($\pm 13,59$ ss) iken bu oran sakroileitte 41,14 ($\pm 12,03$ ss) bulundu ve spondilodiskitlerin ileri yaşta görülme sıklığının arttığı saptandı. Kan kültürlerinde *Brucella* izolasyonu saptanan toplam 77 hastanın 62'sinde spondilodiskit veya sakroileit izlenmemiş olup istatistiki olarak kan kültürü üremesi olan hastalarda spondilodiskit ve sakroileit görülme sıklığının azaldığı saptandı ($p=0,005$).

Sonuç olarak çalışma, retrospektif olarak değerlendirilen belirteçler içerisinde sedimantasyonun bu grup hastalarda değerlendirmede kullanılabilir olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, ortalama trombosit hacmi, spondilit, nötrofiller



SUMMARY

EVALUATION OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND MEAN THROMBOCYTE VOLUME IN PATIENTS WITH SPONDYLODISCITIS AND SACROILIITIS IN BRUCELLOSIS

Brucellosis is the most common zoonosis worldwide and it causes a disease which affects all the organ systems in human. Also it is an important public health problem and a cause of economic loss in developing countries including our country. While the localized infections which can affect any organ systems occur in 30% of patients, mostly it occurs as osteoarticular disease. With this information it was aimed to evaluate mean thrombocyte volume and neutrophil/lymphocyte ratio as a new inflammatory tool for early diagnosis of spondylodiscitis and sacroiliitis which are important complications and need to change the treatment in brucellosis and also need expensive imaging techniques.

In our study we analyzed retrospectively 150 patients who admitted to Trakya University Medical Faculty Infectious Disease Department between 01.08.2005-01.08.2015 and diagnosed as brucellosis.

Spondylodiscitis was detected in 35 patients and sacroiliitis was present in 7 patients among 150 brucellosis patients who were included in our study. It was determined that neutrophil/lymphocyte ratio and mean thrombocyte volume are not significant to predict spondylodiscitis and sacroiliitis. It was seen that sedimentation rate could be used as good indicator for spondylodiscitis or sacroiliitis. While the mean age of patients with spondylodiscitis was 54 ($\pm 13,59$) years, it was 41,14 ($\pm 12,03$) years in patients with spondylodiscitis and it was seen that spondylodiscitis rate increases in elder age. In 62 of 77 patients who had blood cultures with *Brucella* isolation, spondylodiscitis or sacroiliitis are not detected and statistically it was determined that spondylodiscitis and sacroiliitis rates are low in patients who had proliferation in blood culture ($p=0,005$).

As a result the study showed that sedimentation rate among the indicators which were evaluated retrospectively can be used for evaluation in this group patients.

Key words: Brucellosis, mean platelet volume, spondylitis, neutrophils

KAYNAKLAR

1. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat.* 2009;48(1):41-6.
2. Young EJ. *Brucella species.* In: Mandel GL, BennetT JE, Dolin E (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010:2921-6.
3. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(4):195-211.
4. Thalhammer F, Eberl G, Kopetzki-Kogler U. Unusual route of transmission for *Brucella abortus.* *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):763-4.
5. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25(3):188-202.
6. Bosilkovski M, Kirova-Urosevic V, Cekovska Z, Labacevski N, Cvetanovska M, Rangelov G et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *The Pediatric infectious disease journal.* 2013;32(8):815-9.
7. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(6):469-78.
8. Sümerkan B. *Brucella türleri.* In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M (Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi.* Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1251-55
9. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermúdez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):426-33.

10. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, Eckersley T, Saleh R, Mills H. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J.* 2015;32(7):531-4.
11. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5(1):2.
12. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal.* 2015 Nov;29(6):437-43.
13. Kılıçaslan B, Dursun H, Kaymak S, Aydın M, Ekmekçi C, Susam İ, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(1):18-24.
14. Martin J, Shaw T, Heggie J, Penington D. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *British journal of haematology.* 1983;54(3):337-52.
15. Mannaioni P, Di Bello M, Masini E. Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflammation Research.* 1997;46(1):4-18.
16. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit Ş. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics International.* 2009;51(2):314-6.
17. Baysal B. Brucella. In: Ustaçelebi Ş.(Editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* Ankara: Güneş Kitabevi; 1999;1:571-7.
18. Bilgehan H. Brucella Klinik Mikrobiyoloji. İzmir: Barış Yayınları; 1996;181-94.
19. Christopher S, Umapathy B, Ravikumar K. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *Journal of laboratory physicians.* 2010;2(2):55.
20. Uzun Ö, Ünal S. Bruselloz. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları II.* Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2002;568-6.
21. Calik S, Gokengin D. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci.* 2011;41(3):549-55.
22. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *The Lancet infectious diseases.* 2006;6(2):91-9.
23. Nicoletti P. Brucellosis: past, present and future. *Prilozi.* 2010;31(1):21-32.
24. Doğanay M, Meşe Alp E. Bruselloz. In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M (Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi.* Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:897-909.
25. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Zoonotik hastalıklar hizmet İçi eğitim modülü. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayını, 2011;29-23

26. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Biological weapons. Cellular and molecular life sciences CMLS. 2006;63(19-20):2229-36.
27. Lindquist D, Chu C M, Probert SW. Francisella and Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC, (Eds.). Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington: ASM Press, 2007: 815-34.
28. Black F. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly (Eds.). Infectious diseases. Edinburgh: Elsevier Limited; 2004: 1665-68.
29. Colmenero J, Reguera J, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. Annals of the rheumatic diseases. 1991;50(1):23-6.
30. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu H. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. Clinical Rheumatology. 1999;18(3):214-9.
31. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med. 2005;352(22):2325-36.
32. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. Med Sci Monit. 2007;13(7):CR318-22.
33. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yildiz O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Medecine et maladies infectieuses. 2002;32(9):485-93.
34. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. Croat Med J. 2004;45(6):727-33.
35. Geyik MF, Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss Med Wkly. 2002;132(7-8):98-105.
36. Çelen M. Komplike bruselloz. ANKEM Dergisi. 2006;20:214-8.
37. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. Clinical infectious diseases. 2000;31(4):904-9.
38. Kizilkilic O, Calli C. Neurobrucellosis. Neuroimaging Clin N Am. 2011;21(4):927-37.
39. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful management of Brucella mellitensis endocarditis with combined medical and surgical approach. European journal of cardio-thoracic surgery. 2001;19(6):806-10.
40. Erdem H, Elaldi N, Ak O, Gulsun S, Tekin R, Ulug M, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(11):847-53.
41. Paton NI, Tee NW-S, Vu CK-F, Teo T-P. Visceral abscesses due to Brucella suis infection in a retired pig farmer. Clinical Infectious Diseases. 2001;32(8):129-30.

42. Shahcheraghi SH, Ayatollahi J. Skin rashes on leg in Brucellosis: a rare presentation. *Acta Med Iran.* 2015;53(6):387-8.
43. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L, Paris M, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis.* 2008;46(9):1338-45.
44. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases.* 1995;20(5):1241-9.
45. Alışkan H. Kültür ve serolojik yöntemlerin insan brusellozu tanısındaki değeri. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 2008;42(1):185.
46. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-86.
47. Özkurt Z, Erol S, Tasyaran M, Kaya A. Detection of *Brucella melitensis* by the BacT/Alert automated system and *Brucella* broth culture. *Clinical Microbiology and Infection.* 2002;8(11):749-52.
48. Baysallar M, Aydoğan H, Kilic A, Kucukkaraaslan A, Senses Z, Doganci L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of *Brucella* species in a Turkish tertiary hospital. *American Journal of Case Reports.* 2006;12(7):235-8.
49. Alvarez-Ojeda MG, Saldana-Fuentes C, Ballesteros-Elizondo MR, Martinez-Vazquez IO, Lopez-Merino A, Briones Lara E, et al. Comparison of the tests polymerase chain reaction, serology, and blood culture with respect to sensitivity and specificity for detection of *Brucella* spp in human samples. *Gac Med Mex.* 2015;151(5):620-7.
50. Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyon I. The Rose Bengal test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(4):950.
51. Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-review of the literature Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clinical Laboratory.* 2003;49(9/10):487-505.
52. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Brusellozisin tanısında brucellacapt'ın diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg.* 2009;25(3):125-31.
53. Roushan MRH, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases.* 2006;42(8):1075-80.
54. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1992;117(1):25-30
55. Organization WH. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis: Sixth Report: World Health Organization; 1986.

56. Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal brucellosis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011;15(5):470-9.
57. Vesga Carasa JC, Benito Urbina S, Cabero del Pozo F, de Miguel Mendieta E, Gijon Banos J. [Treatment of osteoarticular brucellosis]. *Rev Clin Esp.* 1987;180(3):178.
58. Zhao S, Cheng Y, Liao Y, Zhang Z, Yin X, Shi S. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1005-12.
59. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol.* 1997;61(6):647-53
60. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1996;59(5):613-22.
61. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J. *Kuby Immunology* 6th ed. Newyork: W H Company 2007:25-6.
62. Durmaz AÖ. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm.* 2013;47(1):24-7.
63. Camcıoğlu Y. B Hücre Gelişimi, Etkinleşmesi ve işlevleri. In: Camcıoğlu Y (Editör). *Bağışıklık sistemi yetersizlikleri.* İstanbul; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; 2013;29-12.
64. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy.* 2001;102(1):5-14.
65. Elbey B, Yazgan ÜC, Yıldırım A, Karaalp Ü, Şahin A. Vernal keratokonjonktivitli olgularda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2015;6(1):40-3.
66. Kahramanca S, Kaya O, Ozgehan G, İrem B, Dural İ, Kucukpinar T, et al. Are neutrophil-lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio as effective as Fournier's gangrene severity index for predicting the number of debridements in Fournier's gangrene? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(2):107-12.
67. Büyükkaya E, Karakas MF, Karakaş E, Akçay AB, Kurt M, Tanboga IH, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2014;20(2):159-63.
68. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International.* 2013;17(3):391-6.
69. Akkurt ZM, Türkcü FM, Uçmak U, Yıldırım A, Yüksel H, ve ark. Behçet hastalığında artmış nötrofil/lenfosit oranı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* 2014;16(1):4-11.
70. Uluca U, Sen V, Gunes A, Tan I, Aktar F, Cubuk E, ve ark. İnaktif hepatit B taşıyıcılarında nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2015;6(22):8-5.

71. Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A, Tasal A, Erdoğan E, Asoğlu E, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13:662-7.
72. Guyton AC. Hemoastasis and blood coagulation 2nd ed. Philadelphia: Textbook of medical physiology. 1991:390-7.
73. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5-6):301-6.
74. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci.* 1994;15:12-5
75. Kalkan A, Memetoğlu ME, Bilir Ö, Ersunan G, Kutlu R, Tutar N. Is increased mean platelet volume a risk factor in patients with acute deep vein thrombosis. *Tr J Emerg Med.* 2012;12:82-6.
76. Erden EŞ, Dokuyucu R, Demirköse M, Yengil E, Sefil F, Bilgiç HK ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenme ve stabil dönemlerinde ortalama trombosit hacminin incelenmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2013;4(4):483-4.
77. Cengiz M, Şahin A, Özdil K, Sökmen HM. Kolorektal polip ve karsinom tanısında RDW ve MPV'nin rolü: Vaka-kontrol çalışması. *Acta Oncologica Turcica.* 2015;48(1):1-7.
78. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Akut iskemik inmede ortalama trombosit hacmi ve periferik kan hücre sayısı yanıtı. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 2008;25:130-5.
79. Ulusoy RE, Yokuşoğlu M, Kırılmaz A, Nevruz O, Baysan O, Kılıçaslan F, et al. Mean platelet volume in ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction. *Gulhane Med J.* 2011;53(2):114-8.
80. Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Genç S. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2013;4(4):492-4.
81. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg.* 2003;17(1):1-4.
82. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. *İnfeks Derg.* 2001;15(4):433-7.
83. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, Ayaz C, Akalın S, Buyukbese MA, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Tropical doctor.* 2006;36(1):49-51.
84. Raptopoulou A, Karantanas AH, Pouboulidis K, Grollios G, Raptopoulou-Gigi M et al. Brucellar spondylodiscitis: noncontiguous multifocal involvement of the cervical, thoracic, and lumbar spine. *Clinical imaging.* 2006;30(3):214-7.
85. Aydın M, Yapar AF, Savas L, Reyhan M, Pourbagher A, Turunc TY, et al. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. *Nuclear Medicine Communications.* 2005;26(7):639-47.

86. Tartar AS. Bruselloz: olguların retrospektif değerlendirilmesi. F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.2014; 28 (3): 111 – 115.
87. Klgeliler S, Demir NA, Akpınar A, zimen S, Demir LS, Yıldırım A et al. Bruselloza bağlı spondilodiskit saptanan 55 olgunun değerlendirilmesi. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2013;2(4):1-6.
88. Olt S, Ergen H, Aıkgz SB. Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis. BioMed Research International. 2015;210502:1-4.
89. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2014;28(3):245-8.
90. Kader , Yolcu S, Erbay A. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in brucellosis patients. Cumhuriyet Medical Journal. 2013;35(4):488-94.
91. ztrk ZA, Sayiner H, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Sayiner ZA, et al. Mean platelet volume in assessment of brucellosis disease. Biomed Res-India. 2012;23(4):541-6.
92. Bozkurt F, Aslan E, Devenci , Tekin R. Brusellalı hastalarda ortalama trombosit volm seviyelerinin değerlendirilmesi. Anatolian Journal of Clinical Investigation. 2014;8(3):126-9.

EKLER



Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2015/184	
	PROTOKOL ADI	Brusellaya Bağlı Spondilodiskit ve Sakroileit Olgularda Nötrofil/Lenfosit Oranının ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 18/04		
	Tarih: 07.10.2015		
Fakültemiz Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş.Gör. Dr. Alper Akın GÖZÜBÜYÜK'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd.

