

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

**GEBELİKTE GÖRÜLEN BRUSSELLA ENFEKSİYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Seval BİLGİÇ ATLI**

**Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Serpil EROL**

**Uzmanlık Tezi  
Erzurum - 2012**

**İÇİNDEKİLER**

<b>ONAY .....</b>	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>IV</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. AMAÇ.....</b>	<b>4</b>
<b>3. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>5</b>
3.1. Tanım .....	5
3.2. Tarihçe.....	5
3.3. Epidemiyoloji .....	5
3.4. Sınıflandırma .....	6
3.5. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri.....	8
3.6. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri.....	8
3.7. Genetik Özellikleri.....	11
3.8. Antijenik Yapı .....	11
3.9. Hastalığın İnsanlara Bulaşma Yolları .....	13
3.10. Patogenez.....	13
3.11. Klinik Belirti ve Bulgular .....	15
3.11.1. Kas iskelet sistemi bulguları.....	16
3.11.2. Cilt bulguları.....	17
3.11.3. Hematolojik bulgular.....	17
3.11.4. Gastrointestinal sistem bulguları.....	17
3.11.5. Nörolojik bulgular .....	18
3.11.6. Kardiyovasküler sistem bulguları .....	18
3.11.7. Solunum sistemi bulguları .....	19
3.11.8. Genitoüriner sistem bulguları .....	19
3.11.9. Göz bulguları .....	19

3.11.10. Diğer komplikasyonlar .....	20
3.11.11. Relaps .....	20
3.12. Tanı .....	20
3.12.1. Bruselloz tanısında incelenen örnekler .....	21
3.12.2. Etkenin izolasyonu .....	21
3.12.3. Serolojik tanı.....	22
3.12.4. Lam aglütinasyon testi (Rose Bengal ve Spot test).....	22
3.12.5. Standart Tüp Aglütinasyonu (STA) .....	22
3.12.6. Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi .....	23
3.12.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	24
3.13. Tedavi.....	24
3.14. Korunma .....	26
3.14.1. Hayvanlarda kontrol.....	26
3.15. Gebelik ve Bruselloz .....	27
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>46</b>

**ONAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 06.05.2009 tarih ve 112 sayılı yazısı ile “ **Gebelikte Görülen Brusella Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi** ” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Seval BİLGİÇ ATLI tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen Tez konusu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 15.05.2009 tarih ve 4 sayılı oturumunun 128 sayılı kararı ile etik kurallarına uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 17.06.2009 tarih ve 4 sayılı oturumunun 63 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK şahsında, Sayın Prof. Dr. Serpil EROL'a, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT'a, Sayın Doç. Dr. Ayten KADANALI'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe Albayrak'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine Parlak'a,

Tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, yoğun emeğini her zaman şükranla hatırlayacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Serpil Erol'a

Tezimin değişik aşamalarında yardımlarından dolayı AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanları ile AÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Servisimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama,

Biricik kardeşim Berfin BİLGİÇ'e

Her zaman desteğiyle yanımda olan canım eşim Özgür ATLI, yaşama sevincim olan kızlarım Havin ve Hivda'ya teşekkür ederim.

**Dr. Seval BİLGİÇ ATLI**

## ÖZET

Bruselloz Dünya’da ve Türkiyede yaygın olarak görülen ve bir çok organ ve sistemi tutabilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır.

Brusella cinsi bakterilerin hayvanlarda plasentanın koryoamniyonik zarına yerleşerek düşüklere neden olduğu iyi bilinen bir durumdur. Ancak insanlarda brusellozun gebeliğin seyri üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar çok az ve çelişkilidir. Bazı çalışmalarda insanlarda intrauterin fetal ölüm, spontan abortus, preterm doğum gibi komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmekle beraber bu konudaki veriler sınırlıdır.

Bu çalışmada brusellozun gebeliğin seyri üzerine etkisini incelemek amacı ile hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerde ve abortus yapmış kadınlarda brusella enfeksiyonu araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmaya 255 gebe ve abortus yapmış 30 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan gebelerden ve spontan abortus yapan hastalardan ilk başvuruda kan alınarak hastanemiz mikrobiyoloj laboratuvarında Rose Bengal, Standart Tüp aglütinasyon (STA) ve ELISA yöntemiyle brusella antikoru araştırılmıştır. Tüm gebeler gebeliklerinin seyri açısından doğum yapana kadar takip edilmiştir.

Çalışmamıza alınan 255 gebenin altısında (%2.4) brusella seropozitifliği saptanmış olup bunlardan birinde (%16.6) abortus gelişirken, seropozitiflik saptanmayan 249 gebeden dördünde (%1.6) abortus, dördünde (%1.6) prematür doğum ve birinde (%0.4) ise ölü doğum gerçekleşmiştir. Spontan abortus nedeniyle başvuran olgulardan hiçbirinde Rose-Bengal, STA veya ELISA ile brusella seropozitifliği saptamadık.

STA pozitif olan gebelerin 1’inin (%16.6), STA negatif olan gebelerin 4’ünün (%1.6) abortus yaptığı gözlemlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ). Aksine STA negatif olan gebelerin 4’ü (%1.6) prematür doğum yaparken, STA pozitif olan gebelerde prematür doğum yapan gözlenmedi ( $p=0.754$ ). Çalışmamıza dahil edilen hiçbir olguda ise immatür doğum gözlenmedi. STA negatif olan gebelerde 1 (%0.4) ölü doğum tespit edilirken STA pozitif olan gebelerin hiçbirinde ölü doğum gözlenmedi ( $p=0.876$ ). Ancak kesin bir sonuca varmak için olgu sayımız yetersizdir.

Bizim çalışmamız da dâhil olmak üzere brusellozun insanlarda gebeliğin seyri üzerine olan etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalara ait veriler brusellozun gebelikte düşük oranlarını arttırdığını düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ABSTRACT**

Brucellosis is a worldwide zoonotic disease that can be affect multiple organs and systems. It is well documented that brucella species can be colonised in plasental corioamniotic membrane in animals and cause miscarriage. But studies about the effect of brucellosis on human pregnancy is very few and conflicted. Although some studies have reported complications like stillbirth, spontaneous abortion and preterm delivery, data about this topic is limited.

In this study to evaluate the effect of brucellosis on pregnancy, pregnant women and women who have had abortion applied to obstetrics and gynecology outpatient clinic of our hospital were assessed for the brucella infection. For this purpose 255 pregnant women and 30 patient who have had abortion were involved in the study.

Blood samples were taken from the pregnant women and the ones who have had abortion on the first admission and brucella antibodies were investigated with Rose Bengal, standard tube agglutination (STA) and ELISA tests in microbiology laboratories of our hospital. All of the pregnant women have been followed until the delivery for the course of the pregnancy.

Six (2.4%) of the 255 pregnant women were seropositive for brucella and one (16.6 %) of these had aborted, from 249 pregnant women who were not seropositive, four (1.6%) had aborted, four (1.6%) had premature delivery and one (0.4%) had stillbirth. We did not find any brucella seropositivity with Rose Bengal, STA or ELISA in the cases who admitted for spontaneous abortion.

It was observed that one (16.6%) of the STA positive pregnant women and four (1.6%) of the STA negative pregnant women had aborted. The difference between the two groups were statistically significant ( $p=0.009$ ). Four (1.6%) of the STA negative pregnant women had premature delivery, on the contrary there was no premature delivery among STA positive pregnant women ( $p=0.754$ ). Any of the cases included to our study had immature pregnancy. While one (0.4%) of the STA negative pregnant women had stillbirth, there was no stillbirth among STA positive pregnant women ( $p=0.876$ ). But our case number is inadequate for an absolute consequence.

The data of our study and also other studies about the effect of brucellosis on the course of pregnancy, implies that brucellosis may increase abortion rate. But more comprehensive and controlled studies are needed for a firm conclusion.

**KISALTMALAR DİZİNİ**

RES	: Retiküloendotelial sistem
STA	: Standart tüp aglütinasyon testi
2-ME test	: 2-Merkaptoetanollü tüp aglütinasyon testi
CFT	: Kompleman fiksasyon testi
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
H <sub>2</sub> S	: Hidrojen sülfür
CO <sub>2</sub>	: Carbondioksit
LPS	: Lipopolisakkarid
DMP	: Dış membran proteini
SDS-I	: Nodyum dodesil sulfat insolubl
HOT HS	: Sıcak tuzlu su
SSS	: Santral sinir sistemi
ANA	: Antinükleer antikor
RF	: Romatoid faktör
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DNA	: Deoksiribonükleikasit
TMP-SMZ	: Trimetoprim sülfametaksazol
RBPT	: Pendik Brucella Rose Bengal Pleyt Test
ELISA	: Enzym Linked Immunosorbent Assay
TORCH	: T : Toksoplazmozis, R : Rubella, C : Cytomegalovirüs, H : Herpesvirüs, O : Others; HBV, leptospira, EBV, HIV, parvovirüs
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: Human immündefinency virüs
IUFÖ	: İntrauterin fetal ölüm
MÖ	: Milattan önce
IG	: İmmün globülin
ADH	: Antidiüretik hormon
RBPT	: Pendik Brucella Rose Bengal Pleyt Test



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Brusella türleri ve en sık hastalık yaptığı canlılar (2).....	7
<b>Tablo 2.</b> Brusella türlerinin biyotiplerinin ayırıcı karakterleri (4) .....	7
<b>Tablo 3.</b> Brusella türlerinin boya varlığında üreme özellikleri.....	10
<b>Tablo 4.</b> Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerin özellikleri .....	32
<b>Tablo 5.</b> Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerin semptomları (%).....	33
<b>Tablo 6.</b> Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerin fizik muayene bulguları (%) .....	33
<b>Tablo 7.</b> Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerde gebelik sonuçları (%).....	34
<b>Tablo 8.</b> Abortus nedeniyle başvuran olguların özellikleri.....	35
<b>Tablo 9.</b> Abortus nedeniyle başvuran olguların semptomları (%) .....	35
<b>Tablo 10.</b> Abortus nedeniyle başvuran olguların fizik muayene bulguları(%).....	35
<b>Tablo 11.</b> Brusellozlu gebe kadınlarda spontan abortus sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar .....	43
<b>Tablo 12.</b> Spontan abortus ile başvuran hastalarda bruselloz sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar .....	44

**RESİMLER DİZİNİ**

**Resim 1.** Gram boyama ile brusella bakterilerinin görünümü .....8  
**Resim 2.** Brusella kolonilerinin Farrel agarda görünümü .....9

## 1. GİRİŞ

Bruselloz; brusella grubu bakterilerle oluşan, temelde koyun, keçi, sığır, domuz v.b evcil hayvanlarda hastalık yapan, bunlardan çeşitli yollarla insanlara geçen kronik seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık bütün dünyada görülmekle birlikte özellikle Akdeniz ülkeleri, Arabistan, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmektedir. Türkiye'de sağlıklı bireylerde seropozitiflik oranı %2 civarında iken yüksek risk gruplarında (veteriner, çiftçiler gibi) bu oran %6 olarak bulunmuştur (1).

Uluslararası Sistemik Bakterioloji Komitesi Brusella Taksonomisi Alt Komitesi brusella cinsi içerisinde; *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. ceti*, *B. pinnipedialis*, *B. microti* ve *B. inopinata* olmak üzere 10 farklı tür bildirmiştir (2). İnsanlarda görülen bruselloz olgularının çoğundan *B.melitensis*, *B.abortus* ve *B.suis* türleri sorumlu olup, insan için en patojen tür olan *B.melitensis* daha şiddetli klinik tablolara ve komplikasyonlara neden olmaktadır ve daha çok gıda kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilidir (3,4). Brusella türleri 0.5-0.7 µm eninde, 0.6-1.5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde gram negatif bakterilerdir. Tek olarak, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde bulunurlar. Sporsuz ve hareketsizdirler. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve R koloni şekillerinde, bu kapsül kaybolur (1).

Kontamine et, süt ve süt ürünlerinin gastrointestinal yol ile alınması tüm dünyada en sık karşılaşılan bulaşma yoludur. Brusella bakterileri, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaparak hematojen yolla retikülo endotelial sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epiteloid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Bu nedenle tedavinin uzun sürmesi gerekmektedir (1,4).

Hastalığın inkubasyon süresi ortalama 2-3 hafta olmakla birlikte, bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir. Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, etraf ağrıları ve subfebril ateş gibi nonspesifik belirtilerle başlar. Brusellozda belirti ve bulgular nonspesifiktir, herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Hastalığın klinik seyri altta yatan başka bir hastalık olup olmamasına, kişinin immun durumuna ve bakterinin türüne bağlıdır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik seyirli olabilir. Olgular ilk 8 haftaya kadar akut, 8-52. haftalar arası subakut, 52 haftadan sonra ise kronik olarak kabul edilir (1).

Akut bruselloz genellikle kırgınlık, başağrısı ve anoreksi gibi semptomlarla kendini gösterir. Yoğun terleme, üşüme, ateş ve zayıflama vakaların %90'ından fazlasında görülür. Hastalar kilo kaybı, miyalji ve artralji, sırt ağrısından yakınabilir. Subakut formun klinik paterni çok değişken olduğundan, sebebi bilinmeyen ateş vakalarında akla gelmelidir. Akut form için tanımlanan semptomlar mevcuttur, fakat daha hafif seyirlidir. Kronikleşme 40 yaş üstündekilerde sık olup, çocuklarda çok nadir görülür. Kronik vakaların %85'i asemptomatik seyirlidir. Bu hastalar kontrol muayenesi sırasında patolojik bulgular tesbit edildiğinde ve bu patolojik bulguların sebepleri araştırıldığında ortaya çıkarılırlar. Kronik form hastaların %10'unda görülür (1,4).

Bruselloz birçok organ tutulumu ile seyreden sistemik bir enfeksiyondur. Kadın hastalarda salpenjit, servisit ve pelvik apse geliştiği bildirilmiştir (4). Brusella cinsi bakteriler hayvanlarda plasentanın koryoamniyonik zarına yerleşerek düşüklere neden olmaktadır. İnsanlarda ise, düşük etiyojisindeki yeri tam bilinmemektedir (5-7). Bazı çalışmalarda brusellozun, gebelikte intrauterin fetal ölüm, spontan abortus, preterm doğum gibi komplikasyonlara neden olduğu bildirilmekle beraber, konjenital bruselloz olguları nadir olarak bildirilmiştir (8,9).

Brusellozda kesin tanı, etkenin izole edilmesi ile konulur. Bunun için sıklıkla kan ve kemik iliği kültürleri yapılmaktadır. Tanıda etkenin izolasyon ve identifikasyonunun değerli olmasına karşın, etken izolasyonunun uzun süre alması ve özellikle kronik olgularda sıklıkla olumsuz sonuçlar vermesi nedeniyle serolojik testler daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testlerin duyarlılığı %65-95 dolaylarındadır. Serolojik testler her hastanın özgül antikor durumunu göstermektedir. Yaygın olarak şu altı test kullanılmaktadır: Spot lam aglütinasyon testi, Rose Bengal

lam aglütinasyon testi, standart tüp aglütinasyon testi (STA), 2-Merkaptoetanollü tüp aglütinasyon testi (2-ME test), Coombs antihuman globulin testi ve kompleman fiksasyon testi (CFT), (10).

Bruselloz tedavisinde tek antibiyotik kullanımı yüksek oranda relapsa neden olduğundan, uygun tedavi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir (3).

## 2. AMAÇ

Bruselloz birçok doku ve organı tutulabilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hemen hemen her sistem tutulabilmekle beraber, en sık tutulan sistemler; RES, hematopoetik sistem, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, ürogenital sistem, lökomotor sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, deri ve oküler sistemdir (11). Kadın hastalarda salpenjit, servisit ve pelvik apse oluşumuna neden olabildiği bildirilmiştir (4). Gebelik esnasında geçirilen brusellozun gebeliğin seyri üzerine olan etkisi ise halen tartışmalı bir konudur. Birçok çalışmada brusellozun gebeliğin seyri üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı, brusellozlu gebe kadınlarda abortus görülme olasılığının gebelikteki diğer bakteri enfeksiyonlarından farklı olmadığı bildirilmektedir (4,7,12). Ancak bununla birlikte brusellozun gebelikte intrauterin fetal ölüm, spontan abortus, preterm doğum gibi komplikasyonlara neden olabileceğini bildiren çalışmalar ve olgu raporları vardır (8,9,13).

Bu çalışmada brusellozun gebeliğin seyri üzerine etkisini araştırmak amacı ile hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine rutin kontrol amacıyla veya spontan abortus nedeniyle başvuran gebe ve abortus yapmış kadınlarda brusella enfeksiyonu araştırılmıştır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. Tanım

Bruselloz; brusella grubu bakterilerle oluşan, temelde koyun, keçi, sığır, domuz v.b evcil hayvanlarda hastalık yapan, bunlardan çeşitli yollarla insanlara geçen, birçok organ ve sistemi tutan kronik seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır (1).

#### 3.2. Tarihçe

Bruselloza benzer klinik durumlar; MÖ 450 yıllarında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir ve 'humma' olarak tanımlanmıştır. Ancak brusellozun ilk uygun tarifi 1860 yılında cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır. İngiliz ordusunda doktor olarak çalışan Sir David Bruce ilk kez 1887 yılında, Malta'da hastalıktan ölen İngiliz askerlerin dalak pulpasında hastalık etkenini izole etmiştir. Etken küçük koklar şeklinde görüldüğünden, *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. 1897'de Hughes hastalığı, Malta humması ve dalgalı humma olarak adlandırmış; yine aynı yıl Danimarkalı veteriner Bang sığırlardan düşük etkeni olarak *Bacillus abortus*'u izole etmeyi başarmıştır. Maltalı bir doktor olan Zammit, 1905 yılında hastalığın rezervuarının keçiler olduğunu ve hastalığın insanlara bulaşmasında taze keçi sütünün rol aldığını belirtmiştir (1). 1911 yılında Schröder ve Cotton, 1912'de Smith ve Fabyan inek sütünden *B. abortus*'u izole etmişlerdir. 1914'de de Traum domuzlardan *B.suis*'i izole etmiştir (14). Hastalık ilk olarak Malta adasında tesbit edildiğinden 'Malta Humması' veya 'Akdeniz Humması' olarak isimlendirilmiştir (15). Hastalığa, klinik gidişindeki tipik ateş trasesi nedeni ile "dalgalı humma" denmiştir.

Ülkemizde bruselloz ilk kez 1915 yılında Hüsamettin Kural ve Mahmut S.Akalın tarafından tesbit edilmiş. Ülkemizde bu hastalık; *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı", hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de "mal hastalığı" gibi isimlerle de anılmaktadır (1).

#### 3.3. Epidemiyoloji

Bruselloz, en sık görülen zoonotik hastalıklardan biri olup tüm olgularda doğrudan ya da dolaylı olarak hayvan teması söz konusudur. Hastalık dünyanın her

bölgesinde görülebilmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir. İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. DSÖ'nün verilerine göre tüm dünyada her yıl 500 000 yeni olgu belirlenmektedir (16). Türkiye de brusellozun sık görüldüğü ülkelerden birisidir. Yine DSÖ'nün verilerine göre Türkiye'de insan brusellozunun insidansı 1 milyonda 262.2'dir (17). Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada normal popülasyonda brusella seropozitiflik oranının %1.8, yüksek risk gruplarında ise %6 olduğu bildirilmiştir (18). Yine başka bir çalışmada normal popülasyonda seropozitiflik oranı %2.2, risk gruplarında ise %34 olduğu belirtilmiştir(19). Aynı çalışmada eğitim seviyesinin düşmesiyle seropozitiflik oranının arttığı görülmüştür. Türkiye'de hastalığın görülme sıklığı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde diğer bölgelere göre daha fazladır (20).

### 3.4. Sınıflandırma

Filogenetik olarak Brusella cinsi; bakterilerin Rhizobiaceae grubuna aittir. Ayrıca Proteobacteria sınıfının  $\alpha$ -2 alt sınıfında yer almaktadır ve bu sınıf ise Bartonella, Rochalimaea, Ochrobacterium ve Agrobacterium ile yakın ilişkilidir (21). Brusella cinsinde bilinen 10 tür vardır. Brucella melitensis, B. abortus, B. suis, B. ovis, B. canis, B. neotomae, B. ceti, B. pinnipedialis, B. microti ve B. inopinata (2). Son yıllarda B. melitensis'in tek bir tür olarak kabul edilmesi ve diğer türlerin ise biovar olarak sınıflandırılması önerilmektedir (22). Brusella türleri ve en sık hangi canlılarda enfeksiyon yaptıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. Deniz memelilerinden izole edilen bir tür olan B. maris henüz sınıflandırmada yerini almamıştır. İnsanlarda görülen enfeksiyonlardan genelde B.melitensis, B.abortus ve B.suis türleri sorumludur. Her bir brusella türünün biyokimyasal ve fizyolojik özellikleriyle birbirlerinden ayrılabilen çeşitli biyotipleri vardır. B. melitensis'in 3 biyotipi, B. abortus'un 7 biyotipi, B. suis'in 5 biyotipi ve diğer türlerin ise birer biyotipleri vardır (1). Brusella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları için başlıca dört ana test uygulanmaktadır. Bunlar CO2 gereksinimi, hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) üretimi, bazik fuksin ve tiyonin boyaları ile inhibisyona duyarlılık ve monospesifik A, M ve R serumları ile aglütinasyondur (23), (Tablo 2).



**Tablo 1.** Brusella türleri ve en sık hastalık yaptığı canlılar (2)

Brusella türü	En sık hastalık yaptığı canlılar
B. melitensis	Koyun, keçi
B. abortus	Sığır
B. suis	Domuz
B. ovis	Koyun
B. canis	Köpek
B. neotomae	Fare
B. ceti	Yunus balığı
B. pinnipedialis	Fok
B. microti	Fare
B. inopinata	İnsan

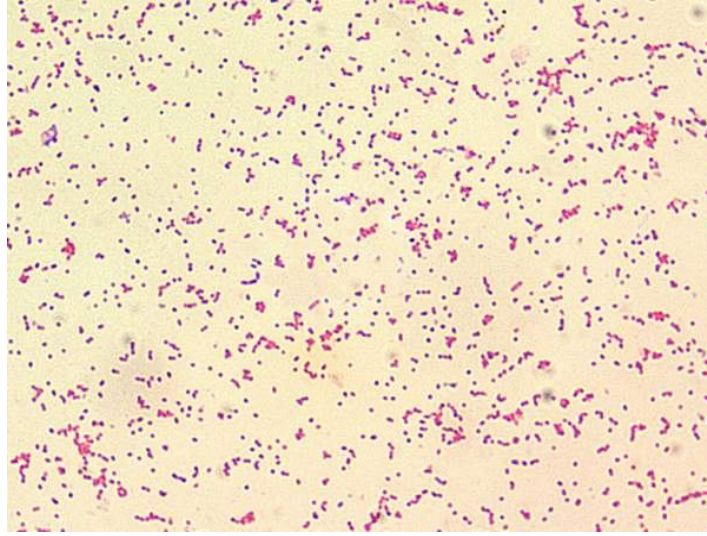
**Tablo 2.** Brusella türlerinin biyotiplerinin ayırıcı karakterleri (4)

Tür	Biyotip	CO2 ihtiyacı	H2S üretimi	Boyalarda Üreme		A*	M*	R*
				Tiyonin	B.fuksin			
B.melitensis	1	-	-	+	+	-	+	-
	2	-	-	+	+	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	+	-
B.abortus	1	+	+	-	+	+	-	-
	2	+	+	-	-	+	-	-
	3	+	+	+	+	+	-	-
	4	+	+	-	+	-	+	-
	5	-	-	+	+	-	+	-
	6	-	-	+	+	+	-	-
	9	-, +	+	+	+	-	+	-
B. suis	1	-	+	+	-	+	-	-
	2	-	-	+	-	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	-	-
	4	-	-	+	-	+	+	-
	5	-	-	+	-	-	-	-
B. neotomae		-	+	-	-	+	-	-
B. ovis		+	-	+	-	-	-	+
B. canis		-	+	+	-	-	-	+

\*Monospesifik A,M,R serumları ile aglütinasyon

### 3.5. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

Brusella türleri 0.5-0.7 µm eninde, 0.6-1.5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde gram negatif bakterilerdir. Tek olarak, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde bulunurlar (Resim 1). Sporsuz ve hareketsizdirler. Smooth (S) şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve rough(R) koloni şekillerinde, bu kapsül kaybolur. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapabilen türlerde vardır(B.canis, B.ovis) Brusella bakterileri aerob ve mikroaerofil bakteriler olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. Bazı kökenler (B. abortus ile B. suis'in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO<sub>2</sub>'ye gereksinim duyarlar. Brusella kokobasilleri boyalarla kolay boyanırlar. Alkol ve aside rezistan değildirler. Ancak %0.5 asetik asitin de içinde bulunduğu zayıf asitlerle dekolorizasyona dayanıklıdır. Brusella cinsinin tanısında, bu özelliğinden faydalanılarak ayırıcı boya teknikleri geliştirilmiştir (24).



**Resim 1.** Gram boyama ile brusella bakterilerinin görünümü (Kaynak 26'dan alınmıştır).

### 3.6. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

Brusella bakterileri organizmadan yeni ayrıldıklarında besiyerinde yavaş ürerler. Brusella türleri intrasellüler yerleşimli olduklarından, beslenme mekanizmaları karmaşıktır. Bu yüzden bilhassa ilk izolasyonda kompleks besiyerlerinin kullanılması

gerekir. Et özütü ve triptoz gibi kompleks peptonlu, glikoz ve tuz içeren besiyerlerinde iyi ürerler. Jelozdaki kolonileri S şeklindedir. Eski kültürlerde oluşan R kolonileri, 6-7 günlük bir süre sonunda matlaşır ve ayrışmaya başlar. R koloni formları yassı, daha büyük çapta, mat ve granüllü bir yüzeye sahiptir. Ayrıca brusellaların antibiyotik ve kimyasal maddelerden etkilenmeleriyle L formları da meydana gelebilir. *B. ovis* ve *B. canis* ilk izolasyonlarından itibaren R şeklinde bulunurlar (25). Optimal üreme ısısı 37°C olmakla birlikte, 10-40°C'de üreyebilirler. İnkübasyondan 2-3 gün sonra besiyerinde kolonileri görülebilir. Ancak 4-5 gün sonra 2-3 mm büyüklüğe ulaşmaktadır. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, konveks, parlak koloniler oluşur. Kolonileri, hemoliz ve pigment yapmazlar (26). *Brusella* kolonilerinin besi yerindeki görünümü Resim 2'de gösterilmiştir.



**Resim 2.** *Brusella* kolonilerinin Farrel agarda görünümü (Kaynak 26'dan alınmıştır).

Üremeleri aerobik ortamda olmakla beraber *B. abortus* mikroaerofildir. *B. abortus* ve *B. ovis* ilk izolasyonlarında %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortama ihtiyaç duyarlar. Birkaç pasajdan sonra CO<sub>2</sub>'siz olarak normal aerop koşullarda üremeye alışırlar. Özellikle serum, gliserin, glukoz konmuş besiyerleri ile yumurtalı besiyerinde ürerler. Beyin-kalp infüzyon agar, karaciğer infüzyon agar, trypticase soy agar, tryptose agar, brusella agar, serum dekstroz agar, gliseroz dekstroz agar, patetes infüzyon agar, üretilmeleri için kullanılabilir. İlk izolasyondan sonra buyyon ve jeloz gibi basit besiyerlerinde de

üreyebilirler. Besiyerlerine biotin, pantotenik asit, tiamin, nikotinik asit, aminoasitler, magnezyum, eritritol eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler (25).

Brusella türleri karbonhidratlardan asit ve gaz yapmamakla birlikte glikozu az miktarda kullanırlar. Nitratları redükte ederler. Sütte hafif alkali reaksiyon yaparlar. Jelâtini eritmez ve indol oluşturmazlar. Metil Red ve Voges-Proscauer testleri negatiftir. Katalaz pozitif ancak, oksidaz ve üreaz aktiviteleri değişkendir. H<sub>2</sub>S üretme miktarı ve süreleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. B.suis en uzun süre (3-5 gün) ve en fazla miktarda, B.abortus ortalama süre (2 gün) ve miktarda, B.melitensis ise en az süre (1 gün) ve miktarda H<sub>2</sub>S yaparlar (27).

Brusellaların genus ve tür düzeyinde identifikasyonu için, bu bakterileri özgün olarak eriten bakteriyofajlar kullanılır. Brusella tür ve biovarlarının ayırımı CO<sub>2</sub> gereksinimi, H<sub>2</sub>S üretimi, üreaz pozitifliği, boya duyarlılığı, monospesifik antiserumlarla olan aglütinasyon reaksiyonları gibi konvansiyonel metodlarla yapılabilir. İdentifikasyon ilk etapta morfoloji, kültür, metabolik ve serolojik özelliklerin incelenmesiyle elde edilir. Doğrulayıcı kanıt, atipik izolat olgularında olduğu gibi DNA pürin-pirimidin baz içeriği, DNA nükleotid dizisi (genellikle DNA-DNA hibridizasyonu ile), fenol-asetik asit-suda çözünen proteinlerin elektroforetik ayırım paternleri, sitokrom a ve c bandlarının absorpsiyonu ve brusella referans suşlarıyla ortak intrasellüler antijenlerin varlığının gösterilmesi ile olmaktadır. İnsan enfeksiyonlarından en sık izole edilen üç türün söz konusu olan bu boyalar varlığındaki üreme özellikleri Tablo 3’de verilmiştir (26, 28).

**Tablo 3.** Brusella türlerinin boya varlığında üreme özellikleri

<b>TÜR</b>	<b>Tiyonin</b>	<b>Bazik fuksin</b>	<b>Metil Viyole</b>	<b>Pironin</b>
B. melitensis	Ürer	Ürer	Ürer	Ürer
B. abortus	Üremez	Ürer	Ürer	Ürer
B. suis	Ürer	Üremez	Üremez	Üremez

### 3.7. Genetik Özellikleri

Brusella bakterilerinde genetik transformasyon ve konjugasyonu gösterme çabaları şimdiye kadar başarısız kalmasına rağmen, yakın geçmişte transdüksiyonun bazı kanıtları bildirilmiştir. Brusella kültürlerinde genetik olarak saptanmış varyasyonlar sık olarak gözlenebilmektedir. Bunlar S koloni fazından R koloni fazına kadar olan değişiklikleri, CO<sub>2</sub> ihtiyacının kaybı veya H<sub>2</sub>S yapımının kaybı, fajlar tarafından olan lizise bağlı duyarlılıktaki değişiklikleri veya boya ve antibiyotiklere karşı direnci içermektedir. Brusella genusundaki mikroorganizmaların DNA polinükleotid sekansı belirgin benzerlikler göstermektedir. DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları ile bütün suşlar arasında %96±4 DNA ilişkisi gösterilmiştir (29).

### 3.8. Antijenik Yapı

Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi, brusella cinsi mikroorganizmaların yüzey katmanları en içte stoplazma membranı, bunu çevreleyen lipopolisakkarid (LPS), dış membran proteini (DMP) ve fosfolipid içeren hücre duvarından oluşmaktadır. Birçok çalışmada brusella antijenlerinin tüm suşlarda ortak olduğu, somatik LPS antijenlerinin 'S' tipinde olan ve olmayan suşlarda farklılıklar gösterdiği, DMP'nin ise değişik türlerde değişik yapıda olduğu gösterilmiştir. Brusella bakterilerinin 'S' tipi koloni oluşturan suşlarında aglütinasyon reaksiyonlarından sorumlu A ve M antijenlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. B.melitensis'te daha çok M ve daha az miktarda A antijeni bulunmasına karşılık, B. abortus ve B. suis'te daha çok A ve daha az M antijenleri yer alır (28,30). Bu nedenle serolojik metodlar ile B.melitensis'i B.abortus ve B.suis'ten ayırmak mümkünken B.abortus'u B.suis'ten ayırmak mümkün değildir. Bunun yanında brusella bakterilerinin salmonella cinsi bakterilerde bulunan Vi antijenlerine benzer L antijenleri vardır. Bu antijen genelde B. abortus suşlarında olup yeni izole edilen bakterilerde vardır ve serumlarla aglütinasyona engel olmaktadır (31). Bu antijenlerden S tipi kolonilerdeki suşların lipopolisakkarid antijenleri aglütinasyon, kompleman birleşmesi ve Rose Bengal testlerinde rol oynayan en önemli antijenlerdir (30).

Brusella cinsi bakteri antijenlerinin Escherichia coli O116 ve O157, Yersinia enterocolitica O9, Francisella tularensis ve Vibrio cholera, N grubu Salmonella türleri

gibi bakteriler ile çapraz reaksiyon verdiği de saptanmıştır (26). *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* türleri; major yüzey antijeni olarak, O zinciri içeren somatik lipopolisakkarit (S-LPS) taşıdıklarında S, O zinciri bulunmayan rough lipopolisakkarit (R-LPS) varlığında ise R suşlar olarak ortaya çıkarlar. S-LPS en önemli virülans faktörüdür. S-LPS'nin yapısındaki O zinciri bakterinin hücre yüzeyinin en önemli antijenik yapısını oluşturur. Ayrıca enfekte vücutta antikor cevabı için immünodominant olup, günümüzde S koloni yapan brusella suşları tarafından oluşturulan enfeksiyonların serolojik tanısı için kullanılan testlerde major antijenik yapıdır (27,29). Lipopolisakkaritlerin yanısıra, brusella'nın dış membranı major dış membran proteinleri (Outer Membrane Proteins-OMPs) tarafından oluşturulur. OMP, sodyum dodesil sulfat (SDS) kullanılarak ayrıştırılabilir (32,33). Mikroorganizmaların yüzeyinde koruyucu özelliğe sahip iki immunojenik fraksiyon bulunmaktadır. Bunlar sodyum dodesil sulfat insolubl (SDS-I) hücre duvarı fraksiyonu ve sıcak tuzlu su (hot saline-HS) ekstraktıdır (31). *B. abortus*'un SDS-I fraksiyonu moleküler ağırlıkları 25-27 (Grup 3) ve 36-38 kDa (Grup 2) olan, ayrıca peptidoglikanla sıkıca bağlı iki büyük membran proteini tarafından oluşturulur. Grup 2 proteinleri porin proteinleri olarak adlandırılır (33). *B. melitensis*'in SDS-I fraksiyonu yine peptidoglikanla sıkıca bağlı, 31-34 kDa (Grup 3) ağırlığında başka bir majör OMP içerir. Dış membran proteinlerinin immunojenik özellikleri zayıftır ve kendilerine karşı heterojen bir antikor cevabı oluşur. Bu türlerde asıl immunojenik cevap, S suşlarında SDS-I fraksiyon yapısının %1'den daha azını oluşturan S-LPS tarafından sağlanır (34). *B. ovis* ve *B. canis* major yüzey antijeni olarak R-LPS taşıdıklarından dolayı R suşlarıdır, yüzeylerinde O zinciri taşımazlar. *B. ovis*'in HS ekstraktı antijenik özelliğe sahiptir (35). Bu ekstrat R-LPS ve Grup 3 proteinlerinin daha baskın olduğu major membran proteinleri tarafından oluşturulur. Grup 3 proteinlerinden özellikle 31-34 kDa ağırlığında olanlar, *B. ovis* enfeksiyonlarında kuvvetli bir antikor yanıtı oluştururlar (36,37). Son zamanlarda 25-27 kDa ağırlığındaki dış membran proteinlerinin *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'in virülansında rol oynadığı da gösterilmiştir. OMP 25 genlerinin uzaklaştırıldığı mutant suşlar aşılama çalışmalarında kullanılmaktadır (37).

Ciddi pürifikasyon çalışmalarının eksikliği nedeni ile tanısal testlerle ilgili çok az antijen moleküler düzeyde tanımlanabilmiştir. Aglütinasyon, kompleman fiksasyon, Rose Bengal, ring testi gibi standart testlerde rol oynayan major antijen S-LPS'dir.

İmmüno-diffüzyon ve immünoelektroforez testlerinde kullanılan intrasellüler A2 antijeni bazı durumlarda enfekte hayvanların aşılannmış olanlardan ayırt edilmesinde kullanılabilir (36).

### 3.9. Hastalığın İnsanlara Bulaşma Yolları

1) Sindirim yolu: Kontamine et, süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması tüm dünyada en sık karşılaşılan bulaşma yoludur. Çiğ süttten yapılan peynir, krema ve yağ en önemli enfeksiyon kaynaklarıdır. Soğuk ortamda 2 aydan fazla bekletilen teneke peynirde daha önce bulunsa dahi canlı kalamazlar.

2) Deri ve mukoza yolu (direkt temas): Enfekte hayvanın doku, kan ve lenfasının veya enfekte laboratuvar materyalinin, bütünlüğü bozulmuş deri, mukoza veya konjonktivaya teması ile bulaşma olabilir.

3) Solunum yolu: Enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile bulaşma şeklinde olur. Brusella cinsi mikroorganizmaların enfeksiyözitelerinin yüksek olması nedeniyle laboratuvar çalışanları için risklidir. Bakteri enfekte ahır tozlarının inhalasyonu ile da solunum yolundan bulaşabilir. Bu şekildeki bulaş açısında çiftçiler, hayvan bakıcıları, mezbaha çalışanları ve kasaplar risk altındadır. Enfekte aerosollerin inhalasyon yoluyla bulaşmasıyla salgınlar meydana gelebilir.

4) Cinsel yolla geçiş: Cinsel yolla geçiş kesin olarak bildirilmemesine rağmen, enfekte insanların semenlerinde brusella bakterileri üretilmiş olduğundan potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir

5) Diğer: Yukarıda bahsedilen bulaş yollarından başka kan transfüzyonu ile, kemik iliği ve doku nakli ile, anneden bebeğe plasenta ile vertikal yolla geçebilmektedir (1,3,4)

### 3.10. Patogenez

Brusella bakterileri, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremelerini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaparak hematogen yolla RES organlarına ve tüm vücuda yayılır. Yerleştiği başlıca organlar karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlerdir. Brusella cinsi bakteriler

fakültatif intrasellüler patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Bakterilerin hücre içinde canlı kalabilmeleri, nötrofillerde myeloperoksidaz-hidrojen peroksit sistemini baskılayan, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunu engelleyen ve oksidatif hasara karşı koruyan bazı maddeler ve enzimler sentez etmelerine bağlıdır. İntrasellüler mekanizmalar ile öldürülemeyen bakteriler yerleştiği RES organlarını büyütür. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikör tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Bu nedenle tedavinin uzun sürmesi gerekmektedir. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epitelooid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur (1,4).

Brusella bakterilerinin virulansı türe göre değişmektedir. Brusella bakterilerinin majör virülans faktörleri S-LPS'dir. Dolayısıyla S-LPS taşımayan *B. canis* ve *B. ovis* suşları, düşük virülansa sahiptirler ve serum antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar (4). En virülan suş *B. melitensis*'tir. *B. suis*'inde virulansı fazladır. Yerleştiği bölgede fokal nekroz ve süpürasyonlara sebep olur. *B. abortus* daha az virülandır, hafif bir hastalık tablosuna yol açar ve invaze olduğu organda nekroz ve süpürasyon içermeyen granülomlar oluşturur. *B. canis* ise hafif bir hastalık tablosu oluşturur (38).

Brusella bakterileri enfekte ettiği konakta hem hücresel hem de humoral immün yanıt meydana getirir. Humoral immünite reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakteriyemik fazda hücresel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. Hastalığın 7- 10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, intrasellüler mikroorganizma öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir (39).

Brusellozda humoral immünitenin S-LPS'ye karşı geliştiği düşünülmektedir (40). Brusellozda humoral cevap olarak IgM, IgG ve IgA tipi antikörler oluşur. Akut enfeksiyonda önce IgM sınıfı antikörler meydana gelir. Bunlar ilk haftada saptanan



antikorlardır. IgG sınıfından antikorlar hastalığın ikinci haftasından başlayarak artış gösterirler. IgG sınıfı antikorlar tedavi edilmeyen olgularda en az bir yıl yüksek kalır. Tedaviye yanıt veren olgularda ise tedavi başlangıcından itibaren 6. aya doğru kaybolurlar ya da minimale inerler. Bazı olgularda düşük titredeki IgM'ler aktif enfeksiyon olmaksızın aylar ya da yıllarca devam eder. IgG antikorlarının titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu antikorların titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü akla getirmelidir (41-43). IgA antikorları ise hastalığın erken safhalarında yükselir, ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır (41).

Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli cilt döküntülerinin immun komplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (44).

### **3.11. Klinik Belirti ve Bulgular**

Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta olmakla birlikte, bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir. Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, etraf ağrıları ve subfebril ateş gibi genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Brusellozda belirti ve bulgular nonspesifiktir, herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Klinik tablo altta yatan hastalık olup olmamasına, kişinin immun durumuna ve bakterinin türüne bağlıdır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik seyirli olabilir. Olgular ilk 8 haftaya kadar akut, 8-52. haftalar arası subakut, 52 haftadan sonra ise kronik olarak kabul edilir (1).

Akut brusellozda genellikle kırınglık, başağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, myalji, artralji ve anoreksi görülür. Yoğun terleme, üşüme, ateş ve zayıflama vakaların %90'ından fazlasında görülür (1,4).

Subakut formun klinik paterni çok değişken olduğundan, sebebi bilinmeyen ateş vakalarında akla gelmelidir. Akut form için tanımlanan semptomlar mevcuttur, fakat daha hafif seyirlidir (14).

Kronik bruselloz daha çok 40 yaş üstündekilerde görülür. Kronik vakaların %85'i asemptomatik seyirlidir. Bu hastalar kontrol muayenesi sırasında patolojik bulgular tesbit edildiğinde ve bu patolojik bulguların sebepleri araştırılırken ortaya çıkarılırlar (1). Kronik form hastaların %10'unda görülmektedir (45).

Ateş, üşüme ve titreme ile kademeli olarak 38-39 C'ye yükselebilir ve yine kademeli olarak genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Ateş bazen 7-10 gün bu şekilde devam eder ve 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben tekrar başlangıçtaki gibi yükselir. Ondülan ateş olarak tarif edilen bu tablo, brusellozda karakteristik olmasına rağmen etkilenen hastaların çoğunda görülmez. Brusellozun seyri esnasında daha çok daha çok öğleden sonraları yükselen remittant ve intermitant ateş görülebilir (1).

### 3.11.1. Kas iskelet sistemi bulguları

Ateşle birlikte en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Hastaların ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, hareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Osteoartikuler tutulum vaka serilerinde %10-80 olarak rapor edilmektedir (4,46). En çok B.melitensis enfeksiyonları sonucunda ortaya çıkar. Periferal eklem tutulumu en sık diz, kalça, ayak bileği ve omuz eklemlerinde görülür. Spondilit, artrit, osteomyelit, bursit ve tenosinovit bildirilmiştir. Spondilit genellikle hastalığın 1-2. ayında ortaya çıkar, ateşle ilgili değildir. Spondilit brusellozlu hastaların %10-65'inde görülebilir. Spondilitle beraber sakroileit, nörobruselloz, genç erişkin hastalarda orşit, epididimit görülebilir. Brusellozlu bazı hastalarda dolaşan immün komplekslere bağlı olarak oluşan reaktif spondiloartropati meydana gelebilir. Osteoartikuler tutulumu olan hastaların yaklaşık %80'inde sakroileit veya spondilit vardır (47).

Hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet, abseleşmeye neden olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların nonspesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Hastaların bir kısmı nörotik olduğu düşünülerek psikiyatri kliniklerine dahi gönderilebilirler. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Spontan ağrı dışında hareketle de duyarlılık artar. Tedaviye başlandıktan sonra kısa süre içinde şikâyetler azalır veya kaybolur. Tedavinin erken kesildiği veya yeterli dozda uygulanmadığı durumlarda relapslarla birlikte şikâyetler tekrar ortaya çıkabilir (1).

Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma %90 vakada saptanabilir. İleri dönemde füzyon meydana gelebilir. Yine radyolojik olarak vertebra korpusunun ön üst köşesinde

güve yeniği manzarası şeklinde osteoporoz görülebilir (Pedro-Pons arazi). Osteofit ve sindesmofitler oluşabilir. Bazen subperiostal, subkondral abseler ve psoas absesi oluşabilir. Sakroileit, hastalarda erken dönemde başlayabildiği gibi, tek başına veya yaygın artrit ve ateş atakları ile birlikte olabilir. Radyolojik olarak eklem aralığı düzensizleşebilir. Bu tabloya “Akdeniz koksalsjisi” adı da verilir(1,4).

### **3.11.2. Cilt bulguları**

Cilt lezyonları brusellozlu hastaların yaklaşık %5’inde görülebilen nonspesifik bulgulardır (4). Hastalığın yüksek ateşle seyrettiği toksik dönemde nadir olgularda makülopapüller veya eritematoz deri döküntüleri görülebilir. Cilt lezyonları; eritem, papül, ürtiker, peteşi, impetigo, egzema benzeri raş, eritema nodosum, deri altı abseleri, kutanöz vaskülit şeklinde olabilir (45,48). Bazan düşük yapan hayvanların plasentasını çıkartmak için müdahale eden veteriner hekim, hayvan sağlık memurları veya hayvan bakıcılarının el ve ön kollarında bruselloza bağlı dermatit görülebilir (1,4).

### **3.11.3. Hematolojik bulgular**

Bruselloz, primer olarak lenforetiküler yapıları ve organları tutan bir hastalıktır. Hematolojik bozuklukların oluşmasında otoimmün mekanizmalar ve hipersplenizm rol oynayabilir. Hastalığın seyrinde lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir. Daha sıklıkla anemi ve lökopeni, nadiren pansitopeni, trombositopeni, hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülebilir (49). Hipersplenizm, hemofagositoz, kemik iliğinde granülomlar tanımlanmıştır. Olguların %75 inde kemik iliğinde granülomlar vardır. B.melitensis olgularında diğer türlere göre daha fazla sıklıkta anemi, lökopeni, trombositopeni ve kemik iliğinin granülatöz tutulumu sonucunda pansitopeni görülebilmektedir. Ciddi ve düzelmeyen trombositopeni için steroid tedavisi gerekebilir. Yanıt yine yoksa splenektomi yapılabileceği bildirilmektedir. Anemi, immün hemoliz, hipersplenizm ve enfeksiyona ikincil olarak demir metabolizmasındaki değişiklikler ile açıklanabilir (50).

### **3.11.4. Gastrointestinal sistem bulguları**

Brusellozlu hastalarda anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem belirtileri görülebilir. Patolojik lezyonlar içinde

peyer plaklarında enflamasyon bulunabilir. Brusellozlu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. B.abortus granüloamatöz hepatit yaparken, B.melitensis enfeksiyonunda periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulmasına bağlı sarılık gelişimi görülebilir. Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir (1). Hastaların %15-60'ında yumuşak, hassas hepatomegali bulunur. Hepatik abse, akut kolesistit, ileit, kolit ve spontan peritonit, pankreatit ve mezenterik lenfadenite bağlı gelişen akut batın tabloları nadir de olsa bildirilmiştir (51).

### **3.11.5. Nörolojik bulgular**

Brusellozlu hastaların %2-5'inde nörolojik bulgular saptanabilir (11). Bunlar menenjit, meningoensefalit, ensefalit, meningovasküler tutulum, parankimatöz disfonksiyonlar, miyelit, parezi, parestezi, hemipleji, periferal nöropati/radikülopati, serebral veya serebellar abseler, Guillain-Barre sendromu, kranial sinir lezyonları, siyatik, miyozit, rabdomiyoliz, depresyon ve psikoz şeklinde olabilir. Hastalarda başağrısı, depresyon ve mental durgunluk hali daha sık görülür (4,52). Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu en sık akut ve kronik menenjit şeklinde görülür. Brusella menenjiti genellikle hastalığın başlangıcında görülür. Ancak sistemik brusellozlu bazı olgularda tedaviden 1 yıl sonra brusella menenjiti geliştiği rapor edilmiştir. Literatürde izole intrakranial hipertansiyon olarak ortaya çıkan nörobruselloz vakaları da bildirilmiştir (53). Brusella menenjitinde BOS bulguları, kronik menenjit bulgularına benzer. Basınç genellikle artmış, görünüm berrak, ksantokromik veya kanlı olabilir. Hücre sayısı lenfosit ağırlıklı olarak artmış, protein miktarı artmış, glikoz değerleri hafif azalmış saptanır. BOS kültüründe olguların yarısından azında üreme saptanır. BOS'da brusella antikorlarının bulunması mümkündür ve çoğu kez teşhis için yeterlidir. Kronik brusellozda depresyon, kronik yorgunluk, unutkanlık ve intihar girişimleri gibi psikiyatrik bozukluklar sıktır (1,3,4).

### **3.11.6. Kardiyovasküler sistem bulguları**

Brusellozda kardiyak tutulum endokardit, myokardit, perikardit, aort ve mitral kapak tutulumu şeklinde olabilir. En sık kardiyak tutulum olguların %2'den azında gelişen endokardittir. Kardiyak üfürümü veya endokarditle uyumlu klinik bulguları

olanlarda ekokardiyografi ile kapakların durumu incelenmelidir. Brusella endokarditinin tedavisinde antibakteriyel tedaviye ilave olarak bir çok olguda cerrahi girişim de gerekmektedir. Akut brusellozda nadiren derin ven trombozu da görülebilir (3,4).

### **3.11. 7. Solunum sistemi bulguları**

Brusellozlu hastaların yaklaşık %15-25'inde solunum sistemi ile ilgili şikâyetler olmasına rağmen pnömoni ve plevral effüzyon olguların ancak %0.3-1'inde bildirilmiştir (54). Grip benzeri bir klinik veya kuru bir öksürüğün hâkim olduğu tablo en sık görülen klinik şekildir. Akciğer tutulumu daha çok kontamine aerosollerin inhalasyonu veya bakterilerin akciğerlere bakteriyemi ile yayılımı sonucu ortaya çıkar. Çocuk yaş grubunda bu oranlar daha düşüktür. Solunum yolu tutulumu basit bir soğuk algınlığını taklit eden tablodan bronşit, bronkopnömoni, tek ya da çoğul nodüller, akciğer absesi, miliyer lezyonlar, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyona kadar değişen şekillerde görülebilir (3,4).

### **3.11.8. Genitoüriner sistem bulguları**

Brusellozun seyri esnasında genitoüriner sistem tutulumu nadirdir. Brusellozlu erkeklerin %2-10'unda orşit veya epididimit gelişmektedir ve genitoüriner sistemde rastlanan en sık komplikasyondur. Bruselloza bağlı gelişen granümatöz orşit, akut veya kronik olarak genellikle tek taraflı şişlik şeklinde ortaya çıkar (55). Literatürde brusellozla ilişkili olarak interstisyel nefrit, pyelonefrit, mezangiokapiller glomerülonefrit, IgA nefropatisi olguları bildirilmiştir (1,56). Kadınlarda salpenjit, servisit ve pelvik abse nadiren de olsa bildirilmektedir. Ayrıca literatürde brusellozun seksüel yolla geçişinin olduğunu düşündüren vakalar bildirilmiştir (57).

### **3.11.9. Göz bulguları**

Brusellozlu olgularda üveit, optik nörit, papil ödemi, korneal tutulum bildirilmiştir. Üveit nonenfeksiyöz immün reaksiyon olarak değerlendirilen ve geç ortaya çıkan bir bulgudur. Topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt verir. Endojen metastatik endoftalmit nadir olarak bildirilmiştir. Aköz humordan brusella bakterisi izole edilmiştir (11).

### 3.11.10. Diğer komplikasyonlar

Yukarıdaki tutulumlara ek olarak nadiren tiroidit, adrenal yetmezlik ve uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, artroplasti ile ilişkili enfeksiyon, fokal süpüratif yumuşak doku abseleri görülebilir (11,52). Tiroid bezinde süpüratif brusella tiroiditine bağlı sekonder kronik iltihabi değişiklikler yapabilir. Brusellanın sık görüldüğü bölgelerde tiroide soğuk nodülü bulunan hastalarda brusella tanısı hatırlanmalıdır. Brusellozda endokrin bozukluklarla ilgili bilgiler sınırlıdır. Bruselloz sırasında oluşan asemptomatik hiponatremiyi açıklamaya yönelik yapılan, 270 hastanın adrenal ve tiroid fonksiyonlarının ölçüldüğü bir çalışmada hastaların çoğunda uygunsuz antidiüretik sendromu bulunmuştur (48).

### 3.11.11. Relaps

Tedaviden sonra hastalığın belirti ve bulgularının tekrarlaması ve/veya tedaviden sonra yeni bir pozitif kan kültürü olması şeklinde tanımlanır. Relaps olguların %10 kadarında görülmektedir. Relapsta klinik ve laboratuvar bulguları başlangıç hastalığından daha hafiftir. Relaps oranları kullanılan ilaçlara ve tedavi süresine göre değişir. Genel olarak kombinasyon tedavisi alanlarda monoterapi alanlara göre relaps daha az görülür. Relapsın temel nedenleri arasında uzun tedavi süresinin tamamlanmasındaki başarısızlıklar ile cerrahi drenaj gerektiren lokalize enfeksiyon odaklarının varlığı yer alır. Hemen hemen tüm relapslar antibiyotik tedavisinin tekrarlamasına cevap verirler (58,59).

### 3.12. Tanı

Hastalığın belirti ve bulguları özgün olmadığı için hastadan kapsamlı bir öykünün alınmasının yanı sıra tanıda laboratuvar testleri de önem taşımaktadır. Hastalığın erken ve uygun tanısı tedaviye erken başlanmasında önemlidir (21). Bruselloz tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanır. Rutin laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı normal olmakla birlikte, bazen lökopeni veya lökositoz saptanabilir. Lökosit formülünde pansitopeni ya da hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Anemi, lenfomonositoz nadiren trombositopeni, hemolitik anemi, yaygın intravasküler koagülasyon, pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar gözlenmektedir. Sedimentasyon hızı ortalama olarak 35-40 mm/h civarındadır.

Karaciğerde sık yerleşim gösterdiklerinden, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar saptanabilir. Hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde idrarda febril albüminüri, ürobilinojen artışı görülebilir (1,4).

### **3.12.1. Bruselloz tanısında incelenen örnekler**

Brusella kültürü yönünden incelenen örneklerin başında kan ve kemik iliği, daha az olarak da dalak ve karaciğer biyopsi materyalleri, abse, BOS, eklem, periton ve perikard sıvıları ve idrar örnekleri gelmektedir (26). Kültür için alınan örnekler en geç 2 saat içerisinde uygun besiyerlerine ekilmelidir. Eğer bu süre içinde ekimlerin yapılması mümkün olamayacaksa, 4-10 °C'de korunması gerekmektedir (60). Serolojik çalışmalar amacıyla en sık alınan örnek ise serumdur.

### **3.12.2. Etkenin izolasyonu**

Brusellozda kesin tanı etkenin sıklıkla kan ve kemik iliğinden, nadiren BOS, plevra sıvısı, periton sıvısı ve idrar gibi örneklerden kültür yoluyla izolasyonu ile konur. Kan kültürlerinde üretme şansı %15-70 arasında değişirken, kemik iliği kültüründen üretme şansı %90 oranındadır. Gotuzzo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, kemik iliği kültürlerinde %92, kan kültürlerinde %70 oranında üreme saptamışlardır (61). Kan kültürlerinde daha az oranda üremenin saptanması hücre içi bir bakteri olmasından ve öncesinde antibiyotik kullanım öyküsünden kaynaklandığı bildirilmiştir. Brusella izolasyonu için kullanılan başlıca besiyerleri katı ve sıvı besiyerleri şeklindedir. Sıvı besiyerleri daha çok kan ve BOS gibi materyallerin ekiminde kullanılır. Besiyerleri olarak; serumlu dekstrozu agar, gliserozlu dekstrozu agar, patates agar, triptaz agar, triptikaz soy agar, brusella K vitaminli agar, brusella agar kullanılır. Ekimler çift yapılarak birisi normal atmosfer koşullarında diğeri %5-10 CO<sub>2</sub>'li atmosferde inkübe edilmelidir (26,27,62).

Brusellozun inkübasyon süresi 2-3 hafta olduğundan, kan kültür şişelerinin dört haftaya kadar inkübasyonu tamamlanmadan üreme olmadığı bildirilmemelidir. Bu süre günümüzde BACTEC (NR 660, 9240), BacT/Alert gibi otomatize kan kültür sistemlerinin kullanılmasıyla beş-yedi güne düşmüşse de, brusella türleri hücre içi ve zor üreyen bakteriler olduğundan, inkübasyon süresinin uzatılması ve subkültürlerin yapılması önerilmektedir. Baysallar ve arkadaşlarının 33039 kan kültür örneğinde

BACTEC 9240 ve BacT/Alert otomatize kan kültür sistemlerini kullanarak, brusella bakterisinin üreme zamanını tespit etmeye yönelik olarak yaptıkları çalışmalarda, 17 tanesi her iki sistemde, 13 tanesi sadece Bact/Alert sisteminde olmak üzere, 30 örnekte üreme saptanmıştır. Bact/Alert otomatize sistemde ortalama 2.5 gün, BACTEC 9240 sisteminde ise ortalama 2.8 günde üreme tespit edilmiştir (63). Özkurt ve arkadaşlarının brusella kültürü için BacT/Alert otomatize sistemi ve brucella broth kültür yöntemini karşılaştırdıkları çalışmada, Bact/Alert otomatize sistemi ile kan kültürlerinde *B. melitensis* üremesi ortalama 4.5 günde saptanırken, brucella broth kültüründe 5 günde saptanmıştır. Bu çalışmada her iki yöntem arasında bakterinin üreme zamanı açısından anlamlı bir fark bulunmamış olup, brusella broth kültür yöntemi daha duyarlı bulunmuştur (64).

### **3.12.3. Serolojik tanı**

Brusellozda bakterinin kültürde üremesi için uzun süre gerektiğinden ve bu süre içinde hasta kanında mikroorganizmanın antijenlerine karşı antikorlar oluştuğundan, serolojik testler de hastalığın tanısında kullanılabilir (30). Serolojik tanıda kullanılan testler şunlardır:

### **3.12.4. Lam aglütinasyon testi (Rose Bengal ve Spot test)**

Rose Bengal testi, Rose Bengal boyası ile boyanmış *B. abortus* S99 süspansiyonunun hasta serumu ile lam üzerinde karşılaştırılması sonucu aglütinasyonun olup olmadığını belirlemesine dayanan bir testtir. Aglütinasyon varlığında test pozitif olarak değerlendirilir. Çalışması kolay ve hızlı sonuç veren düşük oranda yanlış pozitifliği olabilen bir tarama testidir (27,61,30). Spot test ise brusella antijeni ve tam kan kullanılarak yapılan yine bir lam aglütinasyon testidir (30).

### **3.12.5. Standart Tüp Aglütinasyonu (STA)**

Standart tüp aglütinasyonu bruselloz tanısında en sık kullanılan testlerden biridir. *B. abortus* S99 kökeninin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmesi ve fenol ile süspansiyon edilmesi ile elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılması esasına dayanan bir testtir. Hasta serumunun, 2-merkaptetanol gibi disülfid bağlarını çözen bir madde ile muamele edilmesi,



serumdaki immünglobulin sınıflarının ayırt edilmesini sağlar. 2-merkaptoetanol, IgM sınıfı antikorların aglütine olma özelliğini ortadan kaldırır, böylece saptanan aglutinasyon IgG sınıfı antikorlara aittir. Aglutinasyon titresinin 1/160 ve üzerinde olması aktif enfeksiyon için önemli bir kanıt olarak düşünülmektedir (65). STA testinde salmonella, tularemi, kolera aşılması, sistemik lupus eritematozis (SLE), myeloma, Yersinia enterocolitica serotip O:9 enfeksiyonları, lenfoma ve tüberküloz olgularında yanlış pozitiflikler olabilmekle birlikte titre bu durumlarda genellikle 1/160'ın altındadır (30,31). STA testinin duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada, bruselloz tanısı almış ve klinik olarak brusellozu taklit eden, miliyer tüberküloz, malarya, tifo, erişkin başlangıçlı still hastalığı, SLE, romatid artrit, sarkoidoz, aktif lenfoma tanıları olan toplam 310 hastaya STA testi uygulanmış olup, çalışmaya alınan 30 bruselloz hastasının tamamında 1/160 ve daha üzeri titrede pozitiflikler saptanmış, diğer 280 hastadan sadece malarya ve lenfoma tanısı olan iki hastada 1/40, tifo tanısı olan bir hastada da 1/20 titrede pozitiflik saptanmıştır (66). STA testinde bazen antikor fazlalığına bağlı olarak aglutinasyonun engellenmesi yani prezon olayı olabilmektedir. Bu durumun önüne geçmek için serumun sulandırımının artırılması gerekmektedir. Ayrıca sulandırım için fizyolojik tuzlu su yerine %5'lik NaCl'li su kullanılması da bu olayı engelleyebilir (27).

Standart tüp aglutinasyon testinin negatif olduğu ancak klinik olarak bruselloz şüphesi devam eden hasta serumlarında aglutinasyon blokajının olup olmadığını araştırmak amacıyla Coombslu brusella testi uygulanır. Bu testte STA testinde aglutinasyon vermeyen tüpler tuzlu su ile üç kez yıkanır, yeniden süspansiyon haline getirildikten sonra her tüpe bir damla Coombs serumu (antihuman globülini) eklenir ve etüve kaldırılır. 24 saat sonra aglutinasyonun olup olmamasına göre değerlendirilir (1.27). Blokan antikorların varlığında antijen antikor reaksiyonu olsa da aglutinasyon meydana gelmemektedir. Ortama eklenen Coombs serumu antikorlar arası köprü vazifesi görerek aglutinasyonun görünür hale gelmesini sağlamaktadır (30).

### **3.12.6. Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi**

ELISA ile STA' dan farklı olarak immünglobulinlerin farklı sınıflarını ve titrelerini tayin etmek mümkündür. Bu testte antijenle kaplanmış plaklara hasta serumu konularak antijene karşı oluşan IgG, IgM, IgA antikorlarının varlığı araştırılır. Kronik bruselloz tanısında ELISA IgG, IgA sonuçları anlamlıdır (67). Fadeel ve arkadaşlarının

hızlı ELISA yöntemi ile klasik teknikleri karşılaştırdıkları çalışmalarında brusella enfeksiyonuna karşı gelişen total antikorları saptama bakımından ELISA yönteminin sensitivite ve spesifitelerinin %96, standart tüp aglütinasyonun ise %87 olduğu bildirilmiştir (68). Yaşar ve arkadaşlarının altı nörobruselloz hastasını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında iki hastada BOS ve kan kültürü negatif olmasına rağmen, BOS'ta brusella IgM, IgG antikorlarının ELISA yöntemi ile gösterilmesi sonucu tanı konulabilmiştir (69). ELISA testi brusella spesifik IgG, IgM, IgA antikorlarını kan ve BOS'ta tanımlayabilen hızlı, duyarlı ve spesifik bir testtir (70).

### 3.12.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Tam kan, serum, vücut sıvıları, BOS ve dokulardan brusella deoksiribonükleik asit (DNA)'sının saptanması esasına dayanan yöntemdir. DNA izolasyonu, amplifikasyon, pürifikasyon ve sekanslama gibi işlemleri içerir. Tüm suşlarda bulunan 31 kDa ağırlığındaki membran proteinini kodlayan DNA bölgesini saptar (71). PZR yöntemine dayalı testler geleneksel yöntemlere göre daha hızlı ve daha duyarlıdır. Bununla birlikte laboratuvarlar arasında sensitivite ve spesifite bakımından farklılıklar olabilmektedir. Hedef genler ve saptama yöntemi konusunda bir standardizasyon oluşmamıştır (72). Ayrıca maliyet etkin değildir ve daha donanımlı laboratuvar şartları gerektirir. Bu sebeplerden dolayı rutin kullanıma girmemiştir (1).

### 3.13. Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü brusellozda ikili, bazı durumlarda ise üçlü kombine antibiyotik kullanılmasını önermektedir. Bakterinin intrasellüler olarak çoğalabilmesi nedeni ile tek ilaçla yapılan tedavilerde yüksek oranda relaps görülmektedir (3).

1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; tetrasiklin 2 gr/gün, oral 6 hafta + streptomisin 1gr/gün, intramüsküler 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. 1986 da ise, uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) + rifampisin tek doz 600 mg/gün kombine olarak oral yoldan 6 hafta uygulanması önerilmiştir.

Doksisisiklin-rifampisin kombinasyonu ile doksisisiklin-streptomisin kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle

uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış, ancak spondiliti olan hastalarda doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonu daha etkili bulunmuştur (73).

Streptomisin kullanılan kombinasyonda streptomisine bağlı ototoksisite, rifampisin kullanılan kombinasyonda ise rifampisine bağlı hepatotoksisite açısından hastalar yakından takip edilmelidir.

Sekiz yaşın üzerindeki çocukların tedavisinde oral doksisisiklin veya oksistetrasiklin 3 hafta süreyle + gentamisin intramüsküler olarak ilk 5 gün kombine verilmesi, sekiz yaşın altındaki çocuklarda ise TMP-SMZ üç hafta süreyle + gentamisin ilk 5 gün önerilir (3).

TMP-SMZ brusella türlerine etkili bakterisidal bir antibiyotiktir (74). Sekiz yaşından küçük çocuklarda tetrasiklinlerin yan etkilerinden dolayı onların yerine kullanılabilir. Gebelerde, emziren annelerde ve tetrasiklin türevlerine intoleran hastalarda tek başına veya rifampisin ile kombine olarak kullanılabilir (75).

Bruselloza bağlı menenjit, endokardit gibi komplikasyonların tedavisi özel durumlardır ve tedavide kullanılacak rejimler konusunda fikir birliği yoktur. Çoğu araştırmacı, içerisinde doksisisiklin bulunan ikili, üçlü kombinasyonların hastanın verdiği cevap da dikkate alınarak 6-9 ay gibi uzun süre uygulanmasını önermektedir. Doksisisiklin kan-beyin bariyerini, diğer tetrasiklinlere göre daha iyi geçer ve TMP-SMZ ve/veya rifampisin ile kombine edilerek brusella menenjiti ve endokarditinde kullanılabilir. Brusella menenjitinde bakterinin duyarlı olduğu belirlenen 3. kuşak sefalosporinler, BOS'a iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler. Bazı brusella endokarditi vakaları sadece antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilebilmekle birlikte, çoğu vakada medikal tedaviye ilaveten cerrahi girişim de gerekir (3,4,76,77).

İnvitro çalışmalar florokinolonların da brusella bakterilerine karşı etkili olduğunu göstermekle birlikte, bu ajanlar tek başına kullanıldığında yüksek oranda relaps saptanmıştır (3,78).

Brusellozda, antimikrobiyal tedaviye ek olarak, hastanın şikâyetlerini rahatlatmaya yönelik analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan da yararlanılabilir. Kortikosteroidler nörobruselloz vakalarında, antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek amacıyla önerilebilir (1,4).

### 3.14. Korunma

İnsanlarda brusellozdan korunma esas olarak hastalığın evcil hayvanlardan eliminasyonu ile sağlanabilir. Ancak bununla birlikte insanlara bulaşın önlenmesinde dikkat edilecek konular aşağıda özetlenmiştir.

1) Çiğ ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi önlenmelidir. Koyun, keçi ve ineklerden elde edilen süt ve mandıra ürünleri pastörize edilmelidir. Pastörizasyon olanağı yoksa kaynatma da etkilidir.

2) Hayvan bakıcıları, mezbaha çalışanları, et işletme tesislerinde çalışanlar, kasaplar hastalığın bulaş yolları konusunda eğitilmeli, hayvanların düşük materyali, plasenta, fetüs ve genital akıntıları ile korunmasız olarak temas edilmemeli ve bu materyallere dokunurken eldiven ve koruyucu giysi giyilmeli ve bu materyaller uygun şekilde uzaklaştırılmalıdır. Kontamine alanlar dezenfekte edilmelidir.

3) Avcılar, yaban domuzları ile temas sırasında koruyucu önlemlerin alınması ve bu hayvanların gömülmesi konusunda eğitilmelidir.

4) Hayvan yetiştirilen tesislerde düzenli havalandırma yapılmalıdır, bu hayvanların barındığı ortamdaki tozların inhale edilmemesine özen gösterilmelidir.

5) Etkinliği klinik çalışmalar ile desteklenmemesine karşın, 19 suşu ya da Rev-1 suşu aşılarda kazara temas eden bireylere doksisisiklin- rifampisin kombinasyonu şeklinde 21 gün süreyle profilaksi verilmelidir. Konjonktival inokülasyonlar için profilaksi 4-6 hafta sürdürülmelidir.

6) Laboratuvar kaynaklı brusellozdan korunmak için ise brusella ile ilgili işlemler biyogüvenlik kabininde yapılmalıdır, kültür materyali ile çalışma esnasında eldiven ve maske takılmalıdır.

7) Hastalık ülke içi bildirim zorunlu bir hastalıktır, tanı konan olguların yerel sağlık müdürlüğüne bildirim yapılmalıdır (79).

#### 3.14.1. Hayvanlarda kontrol

Brusella hastalığı bir sürüye girdikten sonra o sürünün hastalıktan arî hale getirilmesi oldukça güç, zaman alıcı ve masraflıdır. Ayrıca hayvan sahibi, yakın çevresi ve süt ürünlerini tüketenler için oluşan risk göz önüne alındığında hastalıktan korunma

büyük önem taşır. Brusellozun kontrolü genel hijyenik tedbirlerin uygulanması, karantina, enfekte hayvanların sürüden çıkarılması (test ve kesim) ve aşılama yöntemleri ile olmaktadır. Yavru atan hayvanların tüm atıkları ile bu atıkların temas ettiği yem ve altlıklar çıplak el ile dokunmadan ya derine gömülerek üzerine yanmamış kireç dökülmeli ya da yakılarak imha edilmelidir. Bu atıklar çevreye atılmamalı, özellikle kedi ve köpeklere verilmemelidir. Ahır ve ağıllarda dezenfeksiyon yapılmalıdır. Sürüye veya işletmeye yeni hayvan satın alındığında test yaptırılmalı (Ergin S-19 aşısıyla aşılanan dişi sığırların aşılama tarihinden 6 ay sonra, genç S-19 aşısı ile aşılanmış 4-8 aylık dişi danaların aşılama tarihinden 12 ay sonra serolojik muayene sonuçlarının güvenilir olacağı dikkate alınmalıdır) ve bunlar diğer hayvanlardan ayrı tutularak 30-60 gün sonra tekrar test yaptırdıktan sonra diğer hayvanların yanına konulmalıdır. Bu uygulama, alındığında inkübasyon periyodunda olan (enfeksiyona yeni maruz kalmış) hayvanların tespitine yardımcı olur. Hayvan satın alıncağında brusella bulunmayan sürüler tercih edilmelidir. Ayrıca hastalığın yayılmasını önlemek için brusella tespit edilen hayvanlar satılmamalıdır. Bütün atık vakalarında zaman geçirilmeden Tarım Bakanlığı il ve ilçe müdürlüklerine veya bir veteriner hekime müracaat edilmelidir. Hayvanlar bruselloza karşı aşılatılmalıdır. Sürüye yeni katılan hayvanların da aşılatılmasına dikkat edilmelidir. Enfeksiyonun yayılmasında en önemli araç olan enfekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt ya da süt ürünleri, özellikle peynir gibi maddeler araştırılmalıdır. Suçlanan şüpheli ürünler toplanmalı, üretimi durdurulmalı ve pastörizasyondan emin olmadan dağıtımı yapılmamalıdır. Uluslararası ticaret ve taşımacılıkta evcil hayvanlar ve hayvansal ürünlerin kontrolü gereklidir (80).

### **3.15. Gebelik ve Bruselloz**

Brusella cinsi bakteriler gebe hayvanlarda plasentanın koryoamniyonik zarına yerleşerek abortusa neden olmaktadır. İnsanlarda brusellozun abortus etiyojisindeki yeri tam bilinmemektedir (5-7). Bazı çalışmalarda brusellozun, gebelikte intra-uterin fetal ölüm, spontan abortus, immatür doğum, prematür doğum gibi komplikasyonlara neden olduğu bildirilmekle beraber, konjenital bruselloz olguları nadir olarak bildirilmiştir (8,9).

İnsanda ve hayvanlarda abortif etkinin farklılığı birkaç faktöre bağlı olabilir. Birincisi, insan plasentasında eritriyol bulunmamasıdır. Eritriyol brusella bakterisinin üremesini arttırıcı etki gösteren ve besleyici olan bir karbonhidrattır. Koyun, keçi, sığır ve domuz plasentasında bulunur. İkinci faktör ise insan amniyotik sıvısında brusella bakterisini inhibe eden bir aktivitenin bulunmasıdır (81,82).

Bazı yazarlar, brusellozun gebe kadınlarda abortus oluşturma oranının diğer bakteri enfeksiyonlarından farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (4,12). Bununla birlikte, karşılaştırmalı çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, aktif brusellozla ilişkili abortus insidansı campylobacter, salmonella gibi diğer bakteri enfeksiyonlarından yüksek saptanmıştır (81). Akut brusellozlu gebelerin plasenta ve amnion sıvısından brusella bakterisi izole edilmiş olması, hastalığın seyri sırasında abortus riskinin artmış olabileceğini düşündürmektedir (12).

Deneyssel olarak brusellozda abortusu indükleyen oksitosin benzeri bir endotoksinin uterus kontraksiyonunun frekansını ve şiddetini arttırıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca endotoksin plasental glikojen sentezinin azalmasına, frajilite ve permeabilitenin artmasını içeren vasküler değişikliklere ve trombosit sayısının azalmasına neden olur. Kronik brusellozda habituel abortusu açıklamak için allerjik bir mekanizma savunulmaktadır. Tekrarlayıcı bakteriyeminin neden olduğu desensitizasyon ve antijen-antikor reaksiyonu, uterusu histamin deşarjına neden olarak uterus kasında spazma yol açmaktadır. Bu normalde gestasyonun ikinci ve beşinci ayları arasındaki lokal histamin artımından daha anlamlı düzeydedir (81,83).

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2010 - Kasım 2011 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine rutin kontrol veya spontan abortus nedeniyle başvuran toplam 285 gebe alındı. Olgular yaş, meslek, gebelik ve abortus öyküleri, hayvan teması, pastörize edilmemiş süt ve/veya süt ürünleri tüketimi, ateş, gece terlemesi, kas eklem ağrıları, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı gibi şikâyetlerin varlığı ve süresi yönünden sorgulandı ve kaydedildi. Tüm gebelerden gebeliği boyunca bir kez ve spontan abortus yapan hastalardan da bir kez olmak üzere hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında tarama amacıyla Rose Bengal, STA ve ELISA yöntemiyle antikor bakılması amacıyla iki ayrı biyokimya tüpüne beşer ml. kan alındı.

Rose Bengal agglutinasyon testi için “Pendik Brucella Rose Bengal Pleyt Test (RBPT)” antijeni kullanıldı. Çalışmadan önce test serumları ve antijen oda ısısında 10-15 dakika bekletildi. Bir damla antijen pleytteki çukura damlatıldı. Eşit miktarda kontrol ve test serumları, antijenin uzağına olmak üzere aynı çukura damlatılarak antijen ve serum bir kürdan yardımı ile karıştırıldı. Pleyt rotasyon hareketi ile ileri geri hareket ettirildi. Reaksiyon dört dakika içinde değerlendirildi. Reaksiyon iri taneli aglütinasyon olması durumunda (++), ince taneli aglütinasyon olması durumunda (+), karışımda değişiklik olmaması durumunda ise (-) olarak değerlendirildi.

ELISA yöntemi için ALISEI marka MİKROELISA cihazında, SEKISUI firmasına ait ve VIROTECH marka IgM ve IgG kiti kullanıldı (Sekisui Virotech GmbH/Löwenplatz 5/D-65428 Rüsselsheim/Deutschland).

Rose Bengal veya ELISA tarama testleri sonucu pozitif olarak değerlendirilen olgulara STA testi yapıldı.

Standart tüp aglütinasyon testi için “Pendik Brucella Tüp Aglütinasyon Test Antijeni” kullanıldı. Hasta serumları 1/20-1/1240 oranında sulandırılarak test yapıldı. Aglütinasyon titresinin  $\geq 1/160$  olması durumunda STA testi pozitif kabul edildi.

Serolojik testleri pozitif olan veya brusellozu düşündürecek semptom ve klinik bulgulara sahip olan olgulardan kan kültürleri alındı. Kan kültürleri BACTEC (Organon

Teknika Corp. Durham, NC, USA) cihazında inkübe edildi. Yedinci gün sonunda negatif olarak değerlendirilen kültürler için ek olarak iki hafta daha beklendi.

Standart tüp aglütinasyon testi ve/veya ELISA'sı pozitif olan gebeler gebelikleri süresince üç aylık periyotlarla hem hastalığın seyri, hem de gebeliğin seyri açısından takibe alındı. STA negatif olan gebeler de aynı şekilde gebeliklerinin seyri açısından üç ayda bir takibe alındı.

Çalışmamıza dâhil edilen gebelerin gebelikleri yirmi haftanın altında sonuçlandı ise abortus, 20-32 hafta arası sonuçlandıysa immatür doğum ve 32-37 hafta arası sonuçlandı ise prematür doğum olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler bilgisayarda SPSS Statistics 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik verileri için ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplandı. Verilerin analizinde Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Karşılaştırılan verilerde  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 5. BULGULAR

Çalışmaya yukarıda belirtilen periyotta hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine rutin kontrol amacıyla başvuran 255 gebe ve spontan abortus nedeniyle başvuran 30 hasta olmak üzere toplam 285 olgu alındı. Rutin kontrol amacıyla başvuran 255 gebenin 64'ü (%25) gebeliklerinin birinci, 101'i (%40) ikinci ve 90'ı (%35) üçüncü trimestrındaydı. Gebelerin yaş ortalaması  $28.4 \pm 5.7$  idi. Altı gebenin (%2.4) STA testi pozitif ( $\geq 1/160$ ) olarak saptanırken, 249 (%97.6) gebede test negatifti. STA negatif olan gebelerin 62'si (%25) birinci trimester, 100'ü (%40) ikinci trimester ve 87'si (%35) üçüncü trimesterde idi. STA pozitif olan gebelerde ise bu değerler sırasıyla 2 (%33), 1 (%17) ve 3(%50) idi. Gebelerin STA pozitifliği veya negatifliği ile gebeliklerinin kaçınıcı trimesterde oldukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.507$ ). Rutin kontrol amacıyla polikliniğe başvuran gebelerin genel özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tüp aglütinasyon testi pozitif olan 6 gebenin 4'ünde (%67) daha önceden abortus yapma öyküsü yok iken, 2'sinde (%33) önceden abortus öyküsü vardı. Testi negatif olan olgularda bu değerler sırasıyla 186 (%75) ve 62 (%25) olarak tespit edildi ( $p=0.642$ ). Yani her iki grup arasında daha önceden abortus yapma oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Hayvan teması öyküsü STA testi negatif olan gebelerin 48'inde (%19), STA pozitif olan gebelerin ise 5 (%83)'inde saptandı. Hayvan teması öyküsü STA testi pozitif gebelerde STA negatif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.001$ ). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin (STA testi pozitif veya negatif olan) pastörize edilmemiş süt veya süt ürünlerini tükettiği saptandı.

STA testi pozitif olan gebelerin 5'inde (%83) ELISA ile IgG pozitif, 4'ünde (%67) IgM pozitif iken, STA negatif olan gebelerden sadece birinde (%0.4) ELISA testinde IgG ve IgM pozitifliği saptandı (Tablo 4). ELISA testi pozitif geldiği halde STA testi negatif gelen bu gebede detaylı bir öykü alınarak, fizik muayene yapıldı, STA ve kan kültürü tekrar edildi. Bu olguda bruselloz açısından anlamlı semptom ve bulguya rastlanılmadığı gibi tekrarlayan laboratuvar testleri de negatif geldiği için bu gebede bruselloz düşünülmedi.

**Tablo 4.** Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerin özellikleri

	<b>Standart Tüp Aglutinasyon Testi (+), n=6 (%)</b>	<b>Standart Tüp Aglutinasyon Testi (-), n=249 (%)</b>	<b>P</b>
Yaş ortalaması	28.3±5.3	28.4±5.7	0.411
Trimester			
1.	2 (33)	62 (25)	0.507
2.	1 (17)	100 (40)	
3.	3 (50)	87 (35)	
Önceki abortus öyküsü	2 (33)	62 (25)	0.642
Hayvan teması	5 (83)	48 (19)	0.001
Pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri tüketimi	6 (100)	249 (100)	
ELISA IgG			
-pozitif	5 (%83)	1 (%0.4)	0.0001
-negatif	1 (%17)	248 (%99.6)	
ELISA IgM			
-pozitif	4 (%67)	1 (%0.4)	0.0001
-negatif	2 (%33)	248 (%99.6)	

Tüm olgularda ateş, iştahsızlık, gece terlemeleri gibi semptomlar sorgulandı. Brusella testleri pozitif olan gebelerin tümünde ateş şikâyeti olduğu gözlenirken, brusella testleri negatif olan gebelerin sadece 5'inde (%2) ateş şikâyeti saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ). STA pozitif olan olguların 4'ünde (%67) gece terlemesi şikayeti varken, STA negatif olan olguların sadece 3'ünde gece terlemesi vardı ( $p<0.001$ ). STA pozitif olan olguların 5'inde (%83), STA negatif olan olguların ise 4'ünde (%1.6) kas-eklem ağrısı şikayeti vardı ( $p<0.001$ ). Diğer semptomlar yönüyle iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerin semptomları (%)

	<b>STA pozitif n=6</b>	<b>STA negatif n=249</b>	<b>P</b>
Ateş	6 (100)	5(2)	<0.001
Gece terlemesi	4(67)	3(1.2)	<0.001
Kas-eklem ağrıları	5 (83)	4 (1.6)	<0.001
İştahsızlık	4 (67)	88 (35)	0.114
Halsizlik	5 (83)	168 (68)	0.411
Kilo kaybı	1 (17)	23 (9)	0.538
Baş ağrısı	4 (67)	125 (50)	0.425

Tüm olguların fizik muayenelerinde ateş, hepatomegali, splenomegali, artrit ve cilt bulguları değerlendirildi. STA pozitif olan olguların tümünde ölçülen ateş 37.5 °C'nin üzerinde iken, STA negatif olan olguların sadece 2'sinde (%0.8) ateşin 37.5 °C'nin üzerinde olduğu gözlemlendi (p<0.001). Hepatomegali STA pozitif olan vakaların tümünde, splenomegali 4'ünde (%67), artrit 5'inde (%83) saptanırken, STA negatif olan olgularda bu değerler sırasıyla 2 (%0.8), 1 (%0.4) ve 1 (%0.4) olarak saptandı (p<0.001). Cilt bulguları STA pozitif olan olguların 1'inde (%17) gözlenirken, STA negatif olan gebelerde cilt bulgusuna rastlanmadı (p<0.001), (Tablo 6).

**Tablo 6.** Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerin fizik muayene bulguları (%)

	<b>STA pozitif n=6</b>	<b>STA negatif n=249</b>	<b>P</b>
Ateş (ölçülen)	6 (100)	2 (0.8)	<0.001
Hepatomegali	6 (100)	2 (0.8)	<0.001
Splenomegali	4 (67)	1 (0.4)	<0.001
Artrit	5 (83)	1 (0.4)	<0.001
Cilt bulguları	1 (17)	0	<0.001

Tüm gebeler gebelikleri boyunca izlenerek gebeliklerinin nasıl sonuçlandığı kaydedildi. STA pozitif olan gebelerin 1'inin (%16.6), STA negatif olan gebelerin 4'ünün (%1.6) abortus yaptığı gözlemlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.009). Aksine STA negatif olan gebelerin 4'ü (%1.6) prematür doğum yaparken, STA pozitif olan gebelerde prematür doğum yapan gözlenmedi

(p=0.754). Çalışmamıza dahil edilen hiçbir olguda ise immatür doğum gözlenmedi. STA negatif olan gebelerde 1 (%0.4) ölü doğum tespit edilirken STA pozitif olan gebelerin hiçbirinde ölü doğum gözlenmedi (p=0.876). Çalışmaya alınan tüm gebelerin gebeliklerinin nasıl sonuçlandığı Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerde gebelik sonuçları (%)

	<b>STA pozitif n=6</b>	<b>STA negatif n=249</b>	<b>P</b>
Normal doğum	5 (83)	240 (96.4)	0.104
Abortus	1 (16.6)	4 (1.6)	0.009
İmmatür doğum	0	0	-
Prematür doğum	0	4 (1.6)	0.754
Ölü doğum	0	1 (0.4)	0.876

Standart Tüp Aglutinasyon Testi pozitif olan altı gebeye altı hafta süre ile rifampisin ve cotrimoksazol tedavisi verildi.

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine abortus nedeniyle başvuran 30 hasta da çalışmanın ikinci kolunu oluşturmak üzere çalışmaya alınmıştır. Bu olguların tümünde Rose Bengal Testi ve ELISA ile tarama yapılmış ve bu testlerden biri veya her ikisi pozitif olan olgulara STA testi yapılması planlanmıştır. Bu olguların hiç birisinde Rose Bengal Testi ve ELISA pozitifliği saptanmadığı için STA testi yapılmamıştır. Bu olguların yaş ortalaması 29.9±6.9 idi. Olguların sekizi (%27) gebeliğinin ilk altı haftasında, onüçü (%43) gebeliğinin 6-12 haftaları arası ve dokuzu (%30) ise gebeliğinin 12-20 haftaları arasında idi (Tablo 9).

Abortus nedeni ile başvuran olguların tümünde STA testi titresi <1/160 olarak saptandı. Olguların 11’inde (%36.7) daha önce abortus öyküsü bulunurken, 19 olguda (%63.3) abortus öyküsü yoktu. Tüm olguların öyküsünde pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri tüketimi olduğu saptanırken, sekiz olguda (%27) hayvanlarla temas öyküsü vardı.. Olguların semptomları sorgulandığında 5 hastada (%16.7) ateş, 10 hastada (%33.3) gece terlemesi, 12 hastada (%40) kas-eklem ağrıları, 14 hastada (%46.7) iştahsızlık, 18 hastada (%60) halsizlik, 7 hastada (%23.3) kilo kaybı ve 20 hastada (%66.7) baş ağrısı şikâyetlerinin olduğu gözlemlendi. Fizik muayenede 2 olguda (%7) 37.5 °C’nin üstünde ateş, olduğu, 1’inde (%3) hepatomegali, 1’inde (%3) cilt bulgusu

saptandı. Splenomegali ve artrit bulgusuna ise rastlanmadı. Abortus nedeniyle başvuran olguların özellikleri, semptomları ve fizik muayene bulguları Tablo 8, 9 ve 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Abortus nedeniyle başvuran olguların özellikleri

	<b>(n=30)</b>
Abortus öyküsü	11(%37)
Hayvan teması	8 (%27)
Pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri tüketimi	30 (%100)
ELISA IgG	0
ELISA IgM	0
Standart Tüp Aglutinasyon testi	0

**Tablo 9.** Abortus nedeniyle başvuran olguların semptomları (%)

	<b>(n=30)</b>
Ateş	5 (%83)
Gece terlemesi	2 (%7)
Kas-eklem Ağrıları	4 (%13)
İştahsızlık	14 (%47)
Kilo kaybı	7 (%23)
Baş ağrısı	20 (%67)
Gebelik haftası	
< 6	8(%27)
6-12	13(%43)
>12	9(30)

**Tablo 10.** Abortus nedeniyle başvuran olguların fizik muayene bulguları(%)

	<b>(n=30)</b>
Ateş (ölçülen)	2 (%7)
Hepatomegali	1 (%3)
Splenomegali	0
Artrit	0
Cilt bulguları	1 (%3)

Tüp abgülinasyon testi pozitif olan 6 gebeden ve klinik veya laboratuvar olarak bruselloz düşündürecek bulgulara sahip gebe ve aburtus yapmış olan olgulardan kan kültürleri alındı. STA pozitif gebelerin tümünün (altısının) kan kültürlerinde brusella cinsi bakteri ürerken, klinik olarak şüphe edilen ve STA 'sı negatif olan gebeler ve aburtus yapmış olan olguların hiçbirinin kan kültürlerinde üreme olmadı.

## 6. TARTIŞMA

Gebelik esnasında geçirilen enfeksiyon hastalıkları fetus ve yenidoğan üzerine olan olumsuz etki potansiyelleri nedeniyle özel bir önem arz etmektedir. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar genito-üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları gibi organ ve sistem enfeksiyonlarına ilave olarak Rubella virus, Parvovirus B19, Herpesviruslar (Herpes simplex, Varicella zoster virus, sitomegalovirus), HIV virusu, Enteroviruslar, Hepatit B virusu, Toksoplazma, Treponema pallidum ve Grup B streptokoklar, Listeria monocytogenes, plazmodiumlar ve borrelialar gibi spesifik etkenlerin yaptıkları enfeksiyonları da kapsamaktadır. Aslında maternal enfeksiyonların büyük bir kısmında fetus etkilenmemekle birlikte, risklerin aile ve hekimler tarafından tam olarak bilinmemesi tedirginlik yaratmakta ve gebeliğin gereksiz olarak sonlandırılmasına yol açabilmektedir. Gebelikte geçirilen bazı enfeksiyonlar transplasental, perinatal ya da postnatal olarak fetusa veya yenidoğana bulaşabilir. Bu etkenlerden en önemlileri Rubella virus, Parvovirus B19, Herpes simplex, Varicella zoster virus, Sitomegalovirus, HIV virusları, Enteroviruslar, Hepatit B virusu, Toksoplazma, Treponema pallidum ve Grup B streptokoklardır. Bu etkenlerle meydana gelen enfeksiyonların gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülme sıklığı ile ilgili ülkemizde geniş çaplı veriler bulunmamaktadır. İnsidans coğrafi bölge, gebenin aşılama durumu, cinsel partner sayısı, evde hayvan besleme (örneğin toksoplazmoz için kedi besleme... vb), yaşam tarzı gibi faktörlerin varlığına göre değişebilmektedir. Gebelikte geçirilen enfeksiyonların fetus üzerine en sık etkileri; abortus, ölü doğum, prematüre doğum, fiziksel defektler, intrauterin büyüme geriliği, çeşitli nörolojik ve hematolojik bozukluklardır. Genel olarak gebeliğin erken döneminde geçirilen enfeksiyonların fetüse geçiş riski daha az olmakla birlikte eğer bulaş gerçekleşirse fetüsteki etkileri daha ağır olmaktadır. Buna karşın gebelik haftası ilerledikçe fetüse bulaş riski artar ancak fetal hasarın daha hafif olması beklenir. Doğum esnasında doğum kanalından bulaşan enfeksiyonların bulguları ise doğumdan günlerce sonra ortaya çıkabilir (84).

Gebelikte geçirilen TORCH grubu enfeksiyonların (T:Toksoplazmozis, R: Rubella, C: Cytomegalovirüs, H: Herpesvirüs, O:Others; HBV, leptospira, EBV, HIV, parvovirüs) ortak özelliği abortus, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği, kongenital

malformasyonlar, doğumda veya doğum sonrasında görülen akut hastalık tablolarına yol açabilme potansiyelidir. Bu enfeksiyonlar bazen de etkilenen fetusta doğum sonrası uzun dönemde sistemik komplikasyonlara yol açabilirler (85-89).

Gebedeki Parvovirüs B19 enfeksiyonları fetusta intrauterin fetal ölüm, immün olmayan hidrops fetalis ve nörolojik bulgulara neden olabilir. Ancak fetal enfeksiyon asemptomatik de olabilir (90).

HBV, HCV, HDV, HIV enfeksiyonları intrauterin veya perinatal dönemde fetusa geçebilmekte ancak gebeliğin seyri üzerine olumsuz bir etki yapmamaktadır. Hepatitis E virus enfeksiyonlarında ise transplasental geçiş olmamasına karşın annede yüksek oranda fulminan hepatite neden olmaktadır (91,92). HIV ile enfekte ve antiretroviral tedavi almayan annelerden doğan bebeklerin HIV ile enfekte olma ihtimali annenin viral yüküne bağlı olarak %15-35 arasında değişmektedir(101).

Sıtma hastalığı da gebelikte geçirildiğinde intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum neden olan enfeksiyonlardan biridir. Sıtmadaki intrauterin gelişme geriliğinin en önemli nedeninin plasenta yetmezliği olduğu sanılmaktadır (93).

Bakterilerden Grup B streptokoklar perinatal morbidite ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon etkenidirler. Barsaklarda %15-35, anorektal bölgede %11, vajinada %15-20 ve servikte %6 oranında kolonizasyon gösterir. Grup B streptokok kolonizasyonu olan annelerin bebeklerinde %1-2 oranında erken doğum, EMR, koryoamniyonit, postpartum sepsis ve ciddi fetal ve yenidoğan enfeksiyonları gelişebilmektedir. Annedeki yoğun Grup B streptokok kolonizasyonu düşük doğum ağırlıklı bebek oranını önemli ölçüde arttırmaktadır (94,95).

Sifiliz transplasental olarak ya da genital lezyonlardan doğum eylemi sırasında fetusa bulaşabilir. Erken dönem sifiliz olgularında kongenital enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Gebeliğin ilk dört ayı içinde tedavi gören hastaların bebeklerinde enfeksiyon gelişmez (96). Kongenital sifilizde abortus, intrauterin ölüm, yenidoğan ölümü ve sekellerle seyreden klinik tablolar oluşabilir (85).

Listeria monocytogenes, gebelerde en çok hücrel bağışıklığın baskılandığı dönem olan 26-30. haftalarda enfeksiyonlara neden olur. Hastalık gebede çoğu zaman belirtisiz yada hafif üşüme titremenin olduğu grip benzeri bir tabloya neden olur. Gebeliğinde Listeria monocytogenes ile enfekte olan annelerin bebeklerinde intrauterin



gelişme geriliği, doğum öncesi veya doğum sonrası enfeksiyonlar (menejit ve sepsis gibi), abortus, ölü doğum ve erken doğum gibi durumlar görülebilir. Benzer şekilde, gebelikte geçirilen Salmonella typhi enfeksiyonlarının da abortus, ölü doğum, fetal ölüm, neonatal enfeksiyon ve çeşitli maternal komplikasyonlara neden olabildiği bildirilmiştir. Ayrıca anneden vertikal yolla fetusa geçtiğinde nadir fakat ağır bir klinik tablo olan neonatal tifoya neden olabildiği de bildirilmiştir (97-100).

Gebelik esnasında geçirildiğinde gebeliğin seyrini değiştirdiği, spontan abortusa, intrauterin fetal ölüme, erken doğuma ve düşük doğum ağırlığına yol açabildiği düşünülen bir diğer enfeksiyon hastalığı da brusellozdur (8,9). Bazı çalışmalar gebelikte geçirilen brusellozun abortusa yol açma olasılığının diğer bakteriyel enfeksiyonlardan farklı olmadığını bildirmektedir (4,12). Bununla birlikte bazı çalışmalarda brusellozun seyri sırasındaki abortus insidansı campylobacter ve salmonella enfeksiyonlarından yüksek bildirmiştir (8,9,81,101). Ancak bu konuda yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Bazı çalışmalarda gebeliğinde brusella enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde brusellozun perinatal dönemde menenjit, sepsis, akut respiratuar distres sendromu gibi tablolara yol açabildiği bildirilmiştir(102-104). Bunun yanında yenidoğanda hepatosplenomegali, bronkopulmoner displazi gibi kongenital tablolara yol açabildiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (105,106).

Türkiye’de bruselloz, hayvanlar ve insanlar arasında oldukça yaygın bir hastalık olup, özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde diğer bölgelere göre daha sık görülmektedir (20). Ceylan ve ark. Van yöresinde kırsal kesimde yaptığı bir çalışmada Rose Bengal testi ile %26.7, STA testi ile %27.2 oranında seropozitiflik saptamışlardır (107). Doğu Anadolu Bölgesi’nde yapılan çeşitli çalışmalarda brusella seropozitiflik oranı %2-22 arasında rapor edilmektedir (108).

Kurdoğlu ve ark. Van’da yapmış oldukları çalışmada 33 brusellozlu gebenin %92.3’ünde pastörize edilmemiş süt ve/veya süt ürünleri tüketiminin olduğunu, gebelerin %24’ünde spontan abortus geliştiğini, %3’ünde intrauterin fetal ölüm geliştiğini ve %7’sinde preterm doğum geliştiğini saptamışlardır (109). Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında spontan abortus gelişme oranının brusellozlu gebelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varmışlar.

Gülsün ve ark. brusellanın gebeliğe olan etkilerini belirlemek amacıyla Diyarbakır'da yapmış oldukları çalışmada 40 sağlıklı, 39 brusellozlu gebe kadını izlemişlerdir. İki grup arasında doğumsal anomali ve mortalite yönünden fark bulunmamış ancak brusellozlu gebelerde preterm doğum ve düşük doğum ağırlığına sahip bebek oranlarının sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişler (110).

Ceylan ve ark. Van' da yapmış oldukları bir olgu sunumunda annesi gebeliği esnasında bruselloz tanısı ve tedavisi alan bebeğin bronkopulmoner displazisi olduğu, çok düşük doğum ağırlıklı prematür doğduğu bildirilmiştir (102). Peker ve ark. da bir başka olguda kan kültüründe brusella cinsi bakteri üremiş olan 19 yaşındaki 20 haftalık gebenin medikal tedavi altında abortus yaptığını bildirmişlerdir (103). Bir başka çalışmada ise Sayılır ve ark. kan kültüründe brusella bakterisi üreyip STA $\geq$ 1/2560 bulunan ve gebeliklerinin 11 ve 12. haftalarında olan iki gebeye verdikleri seftriakson ve rifampisin kombinasyon tedavilerinin beşinci ve onyedinci günlerinde abortus geliştiğini gözlemişlerdir (111).

Çalışmamıza alınan 255 gebenin altısında brusella seropozitifliği saptanmış olup bunlardan birinde (%16.6) abortus gelişirken, seropozitiflik saptanmayan 249 gebeden dördünde (%1.6) abortus, dördünde (%1.6) erken doğum ve birinde (%0.4) ise ölü doğum gerçekleşti (p=0.009). Bizim saptadığımız bu oranlar brusellozun gebelikte abortus oranını artırdığını destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızdaki serpozitif gebe sayısının az olması nedeni ile bizim çalışmamızdan yola çıkarak bu konuda kesin bir sonuca varmak zordur.

Tüp aglütinasyon testi pozitif olan gruptaki gebeliği düşükle sonuçlanan olgumuz 24 yaşında, üçüncü gebeliğiydi ve gebeliğinin onüçüncü haftasındaydı. Daha önceden bir abortus öyküsü vardı. Başvuru şikâyetleri ateş, gece terlemesi ve bel ekleminde ağrı idi. Hastamızın STA değeri 1/640 geldi. ELISA ile bakılan IgM ve IgG pozitif. Kan kültüründe brusella cinsi bakteri üredi. Hastaya cotrimoksazol ve rifampisin tedavisi verilmişti. Gebeliğinin onbeşinci haftasında tedavi altındayken spontan abortus gerçekleşti.

Khan ve arkadaşlarının Suudi Arabistan' da yaptığı retrospektif bir çalışmaya 92 akut brusellozlu gebe kadın alınmış. Brusella tanısının uygun klinik bulguların eşlik

ettiği gebelerde STA  $\geq 1/320$  olması veya pozitif kan kültürü sonucu varlığında konduğu çalışmada spontan abortus insidansı birinci ve ikinci trimestırda %43 olarak bulunmuştur. Üçüncü trimestırda ise intrauterin ölüm oranı %2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada gebelere anteparum cotrimoxazole/rifampin tedavisi verildiğinde düşük oranının anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir (81). Bizim çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak prospektifti ve biz de aynı şekilde abortus yapan gebemiz de dâhil olmak üzere tüm seropozitif gebelere cotrimoxazole/rifampin tedavisi verdik. Ancak yine olgu sayımızın az olması nedeni ile buradan tedavinin, gebeliğin seyri üzerine etkisinden bahsetmek zordur.

Criscuolo ve ark. İtalya'da yapmış oldukları çalışmada 200 brusellozlu gebede spontan abortus oranını %10 olarak bulmuşlar (112). Lulu ve ark. Kuveyt'te yaptıkları çalışmada gebeliklerinin birinci trimestirinde olan 35 brusellozlu gebede düşük oranını %31 olarak bulurken (113), Madkour ve ark. Ürdün'de bu oranı %40 olarak bulmuşlar (114). Hackmon ve ark. ise İsrail'de yaptıkları çalışmada 7 brusellozlu gebenin hiçbirinde düşük gelişmediğini, 3'ünde erken doğum olduğunu, 4'ünde ise miadında doğum olduğunu ancak bebeklerin düşük doğum ağırlıklı olarak doğduklarını tespit etmişler (13). Seoud ve ark. da Norfolk Adası'nda 6 brusellozlu gebenin 1'inde (%16.6) spontan abortus olduğunu, 4 gebede normal doğum olduğunu, diğer 1 gebenin ise kendi isteği ile 1. trimestirde gebeliğini sonlandırdığını bildirmişler (82). Bu çalışmalar olgu sayılarının bizim çalışmamıza yakınlığı ile dikkat çekmektedir. Ancak bu çalışmalardan birinin sonuçları bizimkinden oldukça farklı olmasına rağmen diğeri oldukça benzerdir.

Mısır'da 2008 yılında yapılan prospektif bir çalışmada araştırmacılar 450 gebeyi STA yöntemi ile brusella seropozitifliği açısından taramışlar ve bizim çalışmamızda bulduğumuz orandan (%2.4) oldukça yüksek olarak %12.2 pozitiflik saptamışlardır (115). Mısır'ın da bruselloz için endemik bir ülke olması nedeniyle bu oran şaşırtıcı değildir. Ancak bu çalışmada gebelikleri süresince takip edilen seropozitif olguların %27.2'sinde spontan abortus, %12.7'sinde intrauterin fetal ölüm, %10.9'unda ise preterm doğum geliştiği gözlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında STA testi pozitif olan gruptaki spontan abortus ve intrauterin fetal ölüm oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak preterm doğum gelişme oranının ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışma bizimki gibi bir prospektif çalışma olmasına karşın sonuçları bizimkinden oldukça farklıdır.

Kuveyt'te 1998 yılında yapılan bir çalışmada da araştırmacılar bruselloz ile erken doğum ve intrauterin fetal ölüm arasında muhtemel bir ilişki olabileceği sonucuna varmışlardır (101). Bu çalışmaya erken doğum yapan 227, intrauterin fetal ölüm tanısı olan 51, spontan abortus nedeniyle başvuran 29 ve kontrol grubu olarak miadında doğum yapan 39 sağlıklı kadın alınmış. Pastörize edilmemiş süt ve/veya süt ürünleri tüketim oranı kontrol grubunda %18, erken doğum yapan grupta %28, intrauterin fetal ölüm tanısı alan grupta %30 ve spontan abortus nedeniyle başvuran grupta ise %21 olarak bulunmuş. Akut veya kronik bruselloz oranı preterm doğum yapan grupta %8, intrauterin fetal ölüm saptanan grupta %10 ve spontan abortus yapan grupta ise %7 olarak bulunmuş. Kontrol grubunda bruselloz saptanmamış. ELISA ile bakılan brusella spesifik IgG ve IgM antikor titrelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında erken doğum yapan, intrauterin fetal ölüm tanısı olan ve spontan abortus yapan gruplarda belirgin derecede daha yüksek olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda STA pozitif gebelerdeki abortus oranı STA negatif gebelerdekine göre anlamlı ölçüde yüksek olmasına karşın, STA negatif gebelerde de ölü doğum ve erken doğum oranları yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda STA pozitif gruptaki olgu sayısı az olması nedeni ile bu konuda bir genelleme yapmak mümkün değildir. Bunun için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda STA pozitif olgu sayısının az olmasının nedeni çalışmamızın STA pozitif ve negatif tüm gebeleri kapsayan prospektif bir çalışma olmasındandır.

Bir başka çalışmada ise abortusla başvuran 445 gebe ile abortus öyküsü olmayan 445 gebede Rose Bengal testi ve kompleman fiksasyon testi ile brusella taraması yapılmış ve her iki grupta benzer oranda (%1.8 ve %1) seropozitiflik saptamışlar (116).

Gebelerde bruselloz sıklığını ve gebeliğin seyri üzerine etkisini araştıran bazı çalışmalar tablo 11' de özetlenmiştir.

**Tablo 11.** Brusellozlu gebe kadınlarda spontan abortus sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar

Araştırmacı (Kaynak)	Ülke	Yıl	N	Metod	Spontan abortus (%)	Erken doğum (%)	Düşük doğum ağırlığı (%)	IUFÖ!
Khan MY. (84)	Suudi Arabistan	2001	92	STA <sup>&amp;</sup> Kan kültürü	43	0	0	2
Criscuolo E.(118)	İtalya	1954	200	Kan Kültürü	10	*	*	*
Lulu AR. (119)	Kuveyt	1988	35	ELISA	31	*	*	*
Madkour MM.(120)	Ürdün	1989	30	STA ELISA	40	*	*	*
Hackmon R.(13)	İsrail	1998	7	STA Kan kültürü	0	43	57	0
Seoud M. (85)	Norfolk Adası	1991	6	ELISA	16.6	0	0	0
Elshamy M.(124)	Mısır	2008	55	STA	27	11	0	13
Kurdoğlu M.(125)	Türkiye	2010	33	STA ELISA	24	7	0	3
Abo-shehada MN (127)	Ürdün	2003	455	Rose Bengal Testi	1.8	*	*	*
<b>Çalışmamız</b>	<b>Türkiye</b>	<b>2012</b>	<b>6</b>	<b>STA ELISA</b>	<b>16.6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\* Sonuç bildirilmemiş

! IUFÖ: intrauterin fetal ölüm

&amp; Standart tüp aglütinasyon

Çalışmamızda ikinci bir grup olarak spontan abortus nedeniyle başvuran gebelerde brusella seropozitifliği araştırdık. Bu gruptaki hiçbir olguda Rose Bengal, STA ve ELISA ile brusella seropozitifliği saptamadık.

Bizim çalışmamızdaki aksine Saram ve ark İran'da spontan abortus ile başvuran 51 gebenin %11.6'sında bruselloz saptarken (117), Makhseed ve ark. spontan abortusla başvuran 29 gebenin %7'sinde, intrauterin fetal ölüm ile başvuran 51 gebenin

%10'unda brusella enfeksiyonu saptamışlar (101). Saram ve Makhseed'in çalışmaları 1974 ve 1998 yıllarına ait çalışmalar olup o yıllarda İran ve Kuveyt'te normal popülasyonda da brusellozun ülkemizin bu günkü durumundan daha yaygın olduğunu düşünmekteyiz. Mohammed ve ark. Mısır'da düşük ve/veya düşük öyküsü ile başvuran 129 kadında bruselloz oranını %48 olarak bulduklarını belirtmişlerdir (118). Bu oran literatürde saptanan en yüksek orandır. Spontan abortus ile başvuran hastalarda bruselloz sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 12'de özetlenmiştir.

**Tablo 12.** Spontan abortus ile başvuran hastalarda bruselloz sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar

	Ülke	Yıl	Metod	N	Brusella pozitif (%)
Saram M. (121)	İran	1974	Kan Kültürü	51	16
Maksheed M. (110)	Kuveyt	1998	STA* ELISA	29	7
Mohammed KI.(123)	Mısır	2011	STA ELISA	129	48
<b>Çalışmamız</b>	<b>Türkiye</b>	<b>2012</b>	<b>STA ELISA</b>	<b>30</b>	<b>0</b>

\* Standart Tüp Aglütinasyon

Rutin kontrol amacıyla başvuran ve brusella seropozitifliği olan gebelerde saptadığımız abortus oranının seronegatif gebelere oranla anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen, abortus ile başvuran gebelerde brusella enfeksiyonu görülmemesinin bu gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak biz bu çalışmada hastanemize rutin kontrol veya abortus nedeniyle başvuran gebelerde brusella sıklığına ve brusellanın gebeliğin seyri üzerine olan etkisine baktık. Çalışmamızda rutin kontrol amacıyla başvuran gebelerde bruselloz sıklığının az olduğunu ancak brusella seropozitifliği olan gebelerde abortus oranını seronegatif gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Aksine, erken doğum ve ölü doğum oranını da seronegatif gebelerde seropozitif gebelerden daha fazla bulduk. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varmak için olgu sayımızın yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda seropozitif olgu sayısının az olmasının nedeni

çalışmamızın STA pozitif ve negatif tüm gebeleri kapsayan prospektif bir çalışma olmasındandır.

Bizim çalışmamız da dâhil olmak üzere yapılmış olan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, brusellozun gebelikte düşük oranlarını arttırdığını düşündürmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda bir standart metodolojinin olmadığı, çoğunun yererli sayıda olgu içermediği ve kontrol grubunun olmadığı görülmektedir. Bu nedenle brusellozun gebelik üzerine etkisinin belirlenebilmesi için daha geniş serili, çok merkezli, prospektif, kontrollü ve standart bir metodolijinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1- Sümerkan B: Brucella türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 1. Cilt Topçu AW,Söyletir G, Doğanay M, (Editörler), Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2008; (3):897-908.
- 2- <http://www.the-icsp/subcoms/Brucella.htm>.(erişim tarihi:19.02.2012).
- 3- Carbel MJ. Brucellosis in human and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7.
- 4- Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005;2669-2674.
- 5- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia Lippincott 1997; 431-436.
- 6- Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283-289.
- 7- Figueroa DR, Rojas RL, Marcano TES. Brucellosis in pregnancy: course and perinatal results. Ginecol Obstet Mex 1995; 63: 190-195.
- 8- Shamo'on H, Izzat M. Congenital brucellosis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1110-1111.
- 9- Chheda S, Lopez SM, Sanderson EP. Congenital brucellosis in a premature infant. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 81-83.
- 10- Gültekin M: Brusellozun laboratuvar tanısındaki sorunlar ve Türkiye'deki epidemiyolojisi. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya 1998.
- 11- Ertek M. Bruselloz: Klinik formları ve özellikleri. Ankem Derg 2003; 17:333-335.
- 12- Tekeli E. Erişkin brusellozunda klinik tablo. Bruselloz Sempozyumu'nda. Ankara: Çağ Laboratuvarları Grubu Kültür Hizmetleri 2000; 41-46.
- 13- Hackmon R, Bar-David J, Bashiri A, Mazor M. Brucellosis in pregnancy. Harefuah 1998;135: 3-7.



- 14- Gotuzzo E, Celillo C: Brucella. Infectious Diseases. Eds: Gorbach S.L, Bartlett J.G, Blacklow N.R, Harcourt Brace Jovanovich Inc. Philadelphia 1992; 1513–1518.
- 15- Arda M. Türkiye’de hayvan brusellozunun durumu ve bruselloz mücadele projesi. 1.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, Bilgehan Basımevi, İzmir 1987; 166–177.
- 16- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-97.
- 17- Abo-shehada MN, Abu-Halaweh M. Seroprevalence of Brucella species among women with miscarriage in Jordan. *East Mediterr Health J* 2011;17: 871-874.
- 18- Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan H, Sipahioğlu U, Gürel M, et al. Determining the incidence of human brucellosis in Turkey. *Doğa Turk J Med Sci* 1990;14:324-334.
- 19- Çetinkaya F, Naçar M, Koç A.N, Gökahmetoğlu S, Aydın T. Prevalence of brucellosis in the rural area of Kayseri, Central Anatolia,Turkey. *Turk J Med Sci* 2005;35:121-126.
- 20- Demirel R, Erdoğan S, Sözen MA. Determination of High Risk Regions of Human Brucellosis in Turkey Using Exploratory Spatial Analysis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29: 25-35.
- 21- Al Dahouk S, Tamaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratorybased diagnosis of brucellosis-A Review of literature. Part 1: Techniques for direct detection and identification of Brucella spp. *Clin Lab* 2003; 49: 487-505.
- 22- Verger JM, Grimont F, Grimont PAD, Grayon M. Taxonomy of the genus Brucella, *Annales de L Institut Pasteur Microbiology* 1987; 138: 235 -238.
- 23- Erdenliğ S. Türkiye’de Brusella Kökenleri. 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı 2003; 214-216.

- 24- Moyer N.P. and Holcomb L.A. Brucella. In: Murray P.R, Baron E.J, Pfaller M.A, Tenover F.C, Tenover R.H.(Eds), Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM press 1995; 549-555.
- 25- Arda M, Minbay A, Aydın N, Lelođlu N, Akay Ö. Özel Mikrobiyoloji. Atatürk Üniversitesi Yayınları, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum 1992; No.741: 197-223.
- 26- Baysal B. Brucella. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş, (Editör), Güneş Kitabevi, Ankara 1999; 571-577.
- 27- Bilgehan H. Brusella. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, Barış Yayınları, İzmir 2002; 159-169, 184-198, 279-358.
- 28- Chu MC, and Weyant RS. Francisella and Brucella. In: Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover RH, (Eds), ASM Press, Washington DC 2003; 68:797-808.
- 29- Garin B, Blasco J.M, Marin C, Albert D. The diagnosis of brucellosis in sheep and goats, old and new tools. 6th International Sheep Veterinary Congress, Crete, Greece,2005.
- 30- Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemiyoloji. Klimik Derg 1990; 3: 17-20.
- 31- Türkçapar N, Kurt H. Bruselloz. Uzun Ö, Ünal S(editörler). Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları Cilt 2. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2002; 1015-1024.
- 32- Cloeckert A, Vizcaino N, Paquet JY, Bowden RA, Elzet PH. Major outer membrane proteins of Brucella spp: past, present and future. Vet Microbiol 2002; 90: 229-232
- 33- Vizcaino N, Kittelberger R, Cloeckert A, Marin CM, Fernandez L. Minor nucleotide substitutions in the omp31 gene of Brucella ovis result in antigenic differences in the major outer membrane protein that it encodes compared to those of the other Brucella species, Infect Immun 2001; 69:7020-7024.

- 34- Cloeckaert A, Jacques I, Limet JN, Dubray G. Immunogenic properties of *Brucella melitensis* cell-wall fractions in BALB/c mice. *J Med Microbiol* 1995;42:200-201.
- 35- Jimenez de Bagues MP, Elzer PH, Blasco JM, Marin CM, Gamazo C, Winter AJ. Protective immunity to *Brucella ovis* in BALB/c mice following recovery from primary infection or immunization with subcellular vaccines, *Infect Immun* 1994; 62:632-635.
- 36- Bowden RA, Estein SM, Zygmunt MS, Dubray G, Cloeckaert A. Identification of protective outer membrane antigens of *Brucella ovis* by passive immunization of mice with monoclonal antibodies. *Microbes Infect* 2000; 2:481-486.
- 37- Kittelberger R, Diack DS, Vizcaino N, Zygmunt MS, Cloeckaert A. Characterization of an immuno-dominant antigen in *Brucella ovis* and evaluation of its use in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Vet Microbiol* 1998; 59:213-215
- 38- Jiang X, Baldwin C. L. Iron augments macrophage-mediated killing of *brucella abortus* alone and in conjunction with interferon gamma. *Cell Immunol* 1993;147: 397-407.
- 39- Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11 th ECCMID Congress Book, İstanbul, Turkey 2001; 601.
- 40- Campbell GA, Adams LG: The long-term culture of bovine monocyte-derived macrophages and their use in the study of intracellular proliferation of *brucella abortus*. *Vet Immunol Immunopatol* 1992; 34: 291-305.
- 41- Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131-134.
- 42- Lahoz JG, Subiza JL, Baquero M, Gil J, de la Cocha EG. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989; 159:219-223
- 43- Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 359-362

- 44- Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. Arch Dermatol 1981; 117: 40-42.
- 45- Gürler N. Brusellozda bakteriyolojik tanı yöntemleri. Klimik Derg 1990; 3:21-22.
- 46- Buzgan T, Karahocagil M.K, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010;14: 469-478.
- 47- Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinoza A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of cases and literature survey. Clin Infect Dis 1999; 29: 1440-1449.
- 48- Serter G, Karakartal G, Günhan C, Büke M, Yüce K, Dreli D. Clinical picture in adult brucellosis-typical and unusual. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, ed. Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir:Publication of the Turkish Microbiological Society 1991; 16:101-107.
- 49- Alp H, Özkan B, Ertekin V, ve ark. Çocukluk çağında brusellozis: 27 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi 2001;1:100-114.
- 50- Crosby E, Lyosa L, Quesada MM, et al. Hematologic changes in Brucellosis. J Infect Dis 1984; 150: 419-424.
- 51- Jorens PG, Michielsen PP, Van den Ender EJ, et al. A rare cause of colitis- Brucella melitensis. Dis Colon Rectum 1991; 34:194-196.
- 52- Madkour MM. Brucellosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KC, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (Eds.), Fourteenth Edition, NewYork 1998; S: 969-971.
- 53- Shalev H, Abramson O, Levy J. Hematologic manifestations of brucellosis in children. Pediatr Infect Dis 1994; 13: 543-544.
- 54- Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and Respiratory System Clin Infect Dis 2003; 37:95-99.
- 55- Cesur S, Çapar Y, Demir P, Kurt H, Sözen TH, Tekeli E. Brucella Orşiti: Dört Olgunun İncelenmesi. Klimik Dergisi 2002; 15:22-24.

- 56- Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi. Ankara 1999; 1:571-577.
- 57- Fenkci V, Cevrioglu S, Yilmazer M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. Scand Infect Dis 2003; 35: 762-763.
- 58- Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, Gudiol F. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 1995; 20: 1241-1249.
- 59- De Rautlin de la Roy YM, Grignon B, Grollier G, Coindreau MF, Becq- Giraudon B. Rifampicin resistance in a strain of *Brucella melitensis* after treatment with doxycycline and rifampicin. J Antimicrob Chemother 1986;18:648-649.
- 60- Yalaz M, Arslan MT, Kurugöl Z. Thrombocytopenic purpura as only manifestation of brucellosis in a child. Turk J Pediatr 2004; 46: 265-267.
- 61- Gotuzzo E, Carillo C. Gorbach S.L, Bartlett J.G, Blacklow N.R(eds). *Brucella*. Infectious Diseases. 2.ed. Pennsylvania:W.B. Saunders Company 1998; 1837-1845.
- 62- Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. Ankem Derg 2003; 17: 336-339.
- 63- Baysallar M, Aydoğan H, Kiliç A, Küçükaraaslan A, Senses Z, Dogancı L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of *Brucella* species in a Turkish tertiary hospital. Med Sci Monit 2006;12:235-238.
- 64- Özkurt Z, Erol S, Tasyaran MA, Kaya A. Detection of *Brucella melitensis* by the BacT/Alert automated system and *Brucella* broth culture. Clin Microbiol Infect 2002; 8:749-752.
- 65- Al Dahouk S, Tamaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory based diagnosis of brucellosis-A Review of literature. Part 2: Serological tests for brucellosis. Clin Lab 2003; 49:577-589.
- 66- Mert A, Ozaras R, Tabak F ve ark. The sensitivity and specificity of *Brucella* agglutination tests. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46:241-243.

- 67- Çolak H, Usluer G, Özgüneş I et al. Comparison of the Wright, indirect Coombs and enzyme immunoassay IgG methods for the diagnosis of chronic brucellosis. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26: 56-60.
- 68- Fadeel MA, Wasfy MO, Pimentel G, et al. Rapid enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of human brucellosis in surveillance and clinical settings in Egypt. *Saudi Med J* 2006; 27:975-981.
- 69- Yaşar K, Sengöz G, Yıldırım F, Nazlıcan Ö. Nörobruselloz olgularının değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 3:57-60.
- 70- Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. *Klinik Dergisi* 2003;16: 211-213.
- 71- Ortuno MI, Ortuno Q, Morata P, et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral blood PCR assay. *J Clin Mic* 1997; 35: 2927-2930.
- 72- Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4: 115-123.
- 73- Ariza J, Guidol F, Pallares R et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin: a randomized, double blind study. *Ann Intern Med* 1998; 1; 117:25-30.
- 74- Topçu AW. Sulfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sulfametoksazol. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1:268-372.
- 75- Young EJ, Borchert M, Kretzer F.L and Musher D.M. Phagocytosis and killing of *Brucella* by human polymorphonuclear leukocytes. *J Infect Dis* 1985;151:682-690.
- 76- Al-Kasap S, Al-Fagih MR, Al-Yousef S, et al. *Brucella* infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:862-867.
- 77- Alp E, Yıldız O, Aygen B, Doğanay B, *Brucella* endokarditi: yedi olgunun değerlendirilmesi. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 2003; Mart, Antalya abstract no:06/01.

- 78- Rubinstein E. Buldwin. pathogenesis of brucellosis, JC Pechere ed, In: Intracellular bacterial infections, Cambridge Medical Publications 1996;9:87-98.
- 79- Aksakođlu G. Bruselloz. Aksakođlu G, Ellidokuz H (editörler). Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş İlkeleri. 2.Basım. İzmir. Açılım Yayıncılık, 1996;142-143.
- 80- <http://www.tarim.gov.tr>. Brucellosis. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü. (Erişim tarihi:20.03.2012).
- 81- Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. Clin Infect Dis 2001; 32: 1172-1177.
- 82- Seoud M, Saade G, Awar G, Uwaydah M. Brucellosis in pregnancy. J Reprod Med 1991;36: 441-445.
- 83- Ferninough TJ, Munoz WP, Mahadeyo I. The role of Brucella abortus in spontaneous abortion among the black population. S Afr Med J 1985; 68: 379-380.
- 84- Erol S. Gebelik ve enfeksiyonlar S:119. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Antalya 2009.
- 85- Ault KA, Faro S. Viruses, bacteria and protozons in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993;36:878-885.
- 86- Troendle Atkins J, Demler GJ, Williamson WD, et al. PCR to detect of CMV DNA in the CSF of neonates with congenital infection. J Infect Dis 1994;169:1334-1337.
- 87- Kohl S, West MS, Prober CG, et al. Neonatal ADCC antibody levels are associated with the cilinical presentation of neonatal HSV infection. J Infect Dis 1989;160:770-776.
- 88- Maccato M. Herpes in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993;36:869-877.
- 89- Cengiz SD, Kaya C. TORCH infeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, Special Topics 2008; 1: 1-10.
- 90- Eveline P. De Jong, Timo R. de Haan, Aloys C:M: Kroes, Matthias F.C. Beersma, Dick Oepkes, Frans J. Walther. Parvovirus B19 infection in pregnancy. J Clin Virol 2006; 36:1-7.

- 91- Pastorek JG. The ABC of hepatitis in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993;36:843-854.
- 92- Tsega E, Hansson BG, Krawazayansky K, Nordenfelt E. Acut sporadic hepatitis in ethiopia. Clin Infect Dis 1992;14:961-965.
- 93- Sullivan AD, Nyrenda T, Cullinan T, et al. Malaria infection during pregnancy: intrauterin growth retardation and preterm delivery in Malawi. J Infect Dis 1999; 179:1580-1583.
- 94- Katz VL. Management of group B streptococcal disease in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993;36:832-842.
- 95- Schuchat A. Epidemiyology of group B streptococcal disease in the US: schifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513.
- 96- Cengiz L, Cengiz AT, ve ark. gebelikle ilgili sorunları bulunan anne serumlarında ve kordon serumlarında ELISA ile HSV-2 IgG araştırılması. İnfeks Derg 1991;5:121-124.
- 97- Çolak H. Listerya enfeksiyonları. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 1993;2:387-389.
- 98- Silver HM. Listeriosis during pregnancy. Clin Obstet Gynecol Surv 1998;53:737-740.
- 99- Figuera Damio R, Sequra Cenants E, Gorgia Arce T, de la Cruz Bolanos R. Typhoid Fever in Pregnancy. Clinial Cousu, treatment and perinatal reper cussion(Abstract) Ginecol obstet mex 1994; 62: 362-367.
- 100- Parry Cm, Hien TT, Douger G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid Fever. New Engl J Med 2002; 347: 1770-1782.
- 101- Makhseed M, Horouny A, Araj G, Moussa MA, Shanna P. Obstetric and gynecologic implication of brucellosis in Kuwait. J Perinatal 1998;18(3): 196-199.
- 102- Ceylan A, Köstü M, Tuncer O, Peker E, Kırımı E. Neonatal brucellosis and breast milk. Indian J Pediatr 2012; 79:389-391.
- 103- Peker N, Turan V, Ergenoğlu M, Yeniél O. Brucellosis in adolescent pregnancy: case report and review of literature. Ginecol Pol 2011; 82: 226-229.



- 104-** Malone Fd, Athonassiou A, Nones LA, Dalton ME. Poor maternal outcome associated with maternal *Brucella abortus* İnfection. *Obstet Gynecol* 1997; 674-676.
- 105-** Doğan DG, Aslan M, Menekşe E, Yakıncı C. Congenital brucellosis: case report. *Ann Trop Pediatr* 2010;30:229-231.
- 106-** Chheala S, Lopez SM, Sonderson EP. Congenital brucellosis in a premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 81-83.
- 107-** Ceylan E, Irmak H, Buzgan T, Karahocagil MK, Evirgen Ö, Sakarya N, Akdeniz H, Demiröz AP. Van iline bağlı bazı köylerde insan ve hayvan popülasyonunda bruselloz seroprevelansı. *Van Tıp Dergisi* 2003;10:11.
- 108-** Çelebi S. Brusellozisin epidemiyolojisi. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* 2003; 17: 340-343.
- 109-** Kurdoğlu M, Adalı E, Kurdoğlu Z ve ark. Brucellosis in pregnancy: a 6-year clinical analysis. *Arch Gynecol Obstetr* 2010;281:201-206.
- 110-** Gülsün S, Aslan S, Satıcı Ö, Gül T. Brucellosis in pregnancy. *Trop Doct* 2011; 41:82-84.
- 111-** Sayılır K, Kutlu S, Baykam N, Çelikbaş A, Dokuzođuz B. Abortus ile sonuçlanan iki insan bruselloz olgusu. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2003; 17: 345-348.
- 112-** Criscuolo E, Di Carlo FC. El aborto y otras manifestaciones ginecobstetricas en el curso de la brucelosis humana. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 1954; 12:321-330,(abstract).
- 113-** Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *Q J Med* 1988; 66:39-54.
- 114-** Madkour MM. Pregnancy and brucellosis. In: Madkour MM, ed. *Brucellosis*. London: Butterworth 1989:197-204.
- 115-** Elshamy M, Ahmed AI. The effects of maternal brucellosis on pregnancy outcome. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:230-234.

- 116-** Abo-shehada MN, Abu-Halaweh M. Seroprevalence of Brucella species among women with miscarriage in Jordan. *East Mediterr Health J* 2011;17: 871-4.
- 117-** Sarram M, Feiz J, Foruzandeh M, Gazanfarpour P. Intrauterine fetal infection with *Brucella melitensis* as a possible cause of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119:657-660.
- 118-** Mohammed KI, El Ghazaly MM, Zaalouk TK, Morsy AT. Maternal brucellosis and human pregnancy. *J Egypt Soc Parasitol* 2011;41:485-496.

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

“Gebelikte Görülen Brusella Enfeksiyonları’nın Değerlendirilmesi”

Dr. Seval BİLGİÇ ATLI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :24.07.2006

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 31.05.2012

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 31.05.2012


Tez Danışmanı : Prof. Dr. Serpil EROL

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Doç. Dr. Abdullah UYANIK

  
Prof. Dr. Mehmet PARLAK  
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Mayıs-2012  
ERZURUM