

T. C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE İZLEDİĞİMİZ BRUSELLOZ  
TANILI ÇOCUK OLGULARDA EPİDEMİYOLOJİK,  
KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARININ VE  
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgi ÇIRAKLI**

**SAMSUN**

**MART-2014**

T. C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE İZLEDİĞİMİZ BRUSELLOZ  
TANILI ÇOCUK OLGULARDA EPİDEMİYOLOJİK,  
KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARININ VE  
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgi ÇIRAKLI**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. Sema Gülnar ŞENSOY**

**SAMSUN**

**MART-2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin yazım dahil her aşamasında çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm, engin tecrübelerinden faydalandığım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sema Gülnar ŞENSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerime emeği geçen tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, değerli dostluklarımı unutamayacağım kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Zorlu uzmanlık eğitim sürecinde maddi ve manevi desteklerini üzerimden esirgemeyerek bitirmeme büyük katkıları olan annem, babam, kayınvalidem, kayınpederim ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimimin başında tanıştığım ve bu süre boyunca hep yanımda olan canım eşim Alper ÇIRAKLI'ya

Ve hayatıma varlığıyla çok farklı bir anlam katan biricik kızım Derin ÇIRAKLI'ya çok teşekkür ederim.

## ÖZET

Brusella enfekte hayvanlardan direkt temas ya da enfekte hayvanların kaynatılmamış süt ve süt ürünleriyle bulaşabilen bir zoonozdur. Ülkemizde hayvancılığın ve kaynatılmamış süt ürünlerinin tüketiminin yaygın olmasından dolayı endemik olarak görülür. Çok değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmesinden ötürü birçok hastalığı taklit edebilmektedir. Bu çalışmada ülkemizde sık görülen brusella hastalığının çocuklarda epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Servisi'nde Ocak 2008 ile Aralık 2013 tarihleri arasında, brusella tanısıyla yatırılıp tedavi verilen 52 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların % 19.2'si kız % 80.8'i erkek olup, ortanca yaş 11 yaş (min:2-mak:17 yaş) idi. Hastaların en çok % 34.6 oranı ile bahar aylarında başvurduğu, ikinci sıklıkta ise % 32.7 oranı ile yaz aylarında başvurduğu gözlemlendi. Hastaların % 78.8'i hayvancılıkla uğraşmakta olup, hayvanlardaki düşük oranı % 26.9 idi. Çiğ süt ve ürünlerinin tüketim oranı % 75 olarak bulunurken, ailesinde brusella geçiren olgu oranı % 32.7 olarak karşımıza çıktı.

Hastalarımızın başvuru semptom sürelerine bakıldığında % 57.7'si akut, % 42.3'ü subakut idi. Ateş % 75'lik oran ile en sık başvuru semptomu olurken, artralji % 53.8, artrit %19.2 oranında gözlemlendi. Hepatomegali % 42.3, splenomegali % 44.2 oranında mevcuttu. Hemoglobin ortanca değeri 11.7 g/dL (min:7.2-mak:14.3 g/dL), ortalama(±)SD beyaz küre değeri 5785±2399 /mm<sup>3</sup>, ortalama(±)SD trombosit değeri 222.000±109.162 /mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Serum aglutinasyon titresi % 90.4 oranında pozitif bulunmuş olup, kan kültüründe etkeni üretme oranı ise % 56.1 olarak bulunmuştur.

Uygun süre uygulanan uygun antibiyotik tedavisi ile kontrollere gelen 41 hastanın tümünde iyileşme gözlenmiş olup relaps gözlenen hasta olmamıştır.

Ülkemizde yüksek ateş, artralji, hepatosplenomegali ile başvuran hastalarda brusella hastalığı akıldan tutulmalı, aile öyküsü, hayvancılıkla uğraş, kaynatılmamış süt ve ürünleri tüketimi sorgulanmalı ve bu hastalığa yönelik tetkikler istenilmelidir. Brusella bulaş yolları konusunda toplum bilinçlendirilmeli ve tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonları olan bu hastalığın eradikasyonu sağlanmalıdır.

## ABSTRACT

Brucella is a zoonosis which can be transmitted by direct contact with infected animals or the unpasteurised milk and milk products of infected animals. It is seen as endemic in our country as livestock farming and the consumption of unpasteurised dairy products are widespread. As many different clinical tables may be encountered, it can mimic several diseases. The aim of this study was to evaluate the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the frequently seen disease of brucella in children.

A retrospective examination was made of the hospital files of 52 patients who presented at the Paediatric Infection Department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, were diagnosed with brucella and were admitted for treatment between January 2008 and December 2013.

The patients comprised 19.2 % females and 80.8 % males with a mean age of 11 years (range, 2-17 years). The most patients presented in the spring months at a rate of 34.6 %, followed by 32.7 % in the summer months. Although 78.8 % of patients were involved in livestock farming, the rate in animals was low at 26.9 %. The rate of consumption of unpasteurised milk and dairy products was found to be 75 % and 32.7 % had cases of brucella infection in the family.

On presentation, 57.7 % of cases had acute symptoms and 42.3 % subacute. While the most common presenting symptom was fever at 75 %, arthralgia was observed at 53.8 % and arthritis at 19.2 %. Hepatomegaly was present at 42.3 % and splenomegaly at 44.2 %. The mean value of haemoglobin was determined as 11.7 g/dL (range, 7.2-14.3 g/dL), mean white cell value as  $5785 \pm 2399$  /mm<sup>3</sup> and mean thrombocyte value as  $222.000 \pm 109.162$  /mm<sup>3</sup>. Serum agglutination titre was found to be positive at 90.4 % and production factor in blood culture was determined as 56.1 %.

After a sufficient period of appropriate antibiotic therapy, all 41 patients who attended follow-up examination were observed to have completely recovered. No relapse was observed in any patient.

For patients in our country presenting with fever, arthralgia and hepatosplenomegaly, brucella should be kept in mind. Family history, livestock farming involvement and

consumption of unpasteurised milk and dairy products must be questioned and tests directed to this disease should be requested. Public education on the infection paths of brucella should be conducted to enable eradication of this disease which has serious complications.

## **KISALTMALAR**

RES: Retikuloendoteliyal sistem

HM: Hepatomegali

SM: Splenomegali

OMÜ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

LPS: Lipopolisakkarit

OMPs: Dış membram proteinleri

HIV: Human Immunodeficiency Virus

SDA: Serum Dekstroz Agar

BT: Bilgisayarlı Tomografi

SLE: Sistemik Lupus Eritamzus

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SAT: Serum Aglütinasyon Testi

ELİSA: Enzyme linked immunosorbent assay

TMP-SMZ: Trimetoprim-Sulfometaksazol

CRP: C-Reaktif Protein

Hb: Hemoglobin

AST: Aspartat amino transferaz

ALT: Alanin amino transferaz

SF: Serum fizyolojik

SD: Standart sapma

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

ME: Merkaptoetanol

IG M: Immunglobulin M

IG G: Immunglobulin G

IG A: Immunglobulin A

TNF  $\alpha$ : Tümör Nekrosis Faktör  $\alpha$

RNA: Ribonükleik Asit

DNA: Deoksinükleik Asit



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
KISALTMALAR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar.....	VIII
ŞEKİLLER.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Brusella tanımı.....	3
2.2 Etiyoloji .....	3
2.3 Tarihçe .....	4
2.4 Epidemiyoloji .....	5
2.5 Bulaş Yolu.....	7
2.6 Mikrobiyolojik Özellikler .....	8
2.7 Besiyerlerindeki İnkubasyon Süreleri ve Görünümleri .....	9
2.8 Antijenik Özellikler .....	10
2.9 Dirençlilik Özellikleri.....	10
2.10 Patogenez .....	11

2.11 Antibiyotik Duyarlılığı.....	12
2.12 Klinik Belirti ve Bulgular.....	12
2.12.1 Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	13
2.12.2 Hepatobiliyer Sistem Bulguları.....	14
2.12.3 Kas İskelet Sistemi Bulguları.....	14
2.12.4 Sinir Sistemi Bulguları.....	15
2.12.5 Kardiyovasküler Sistem Bulguları.....	15
2.12.6 Pulmoner Sistem Bulguları.....	16
2.12.7 Genitoüriner Sistem Bulguları.....	16
2.12.8 Hematopoetik Sistem Bulguları.....	16
2.12.9 Cilt Bulguları .....	17
2.12.10 Oküler Bulgular.....	17
2.12.11 Kulak Bulguları.....	17
2.13 Tanı.....	18
2.14 Ayırıcı Tanı.....	23
2.15 Tedavi.....	23
2.16 Prognoz.....	27
2.17 Korunma.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR.....	48

## **TABLolar**

## **SAYFA**

<b>Tablo 1:</b> Tercih ettikleri konağa göre brusella türleri	4
<b>Tablo 2:</b> Brusella olgularında önerilen tedavi	26
<b>Tablo 3:</b> Olguların cinsiyete göre dağılımı	31
<b>Tablo 4:</b> Olguların yağ aralıklarına göre dağılımı	31
<b>Tablo 5:</b> Risk faktörlerine göre dağılım	33
<b>Tablo 6:</b> Olgularımızda laboratuvar değerleri	36

## ŞEKİLLER

## SAYFA

<b>Şekil 1:</b>	Dünyadaki bruselloz insidansı	5
<b>Şekil 2:</b>	Türkiye' de bruselloz insidansı	6
<b>Şekil 3:</b>	Türkiye' de bruselloz olgularının bölgelere göre dağılımı	6
<b>Şekil 4:</b>	Olguların başvuru aylarına göre dağılımı	32
<b>Şekil 5:</b>	Olguların başvuru yerlerine göre dağılımı	32
<b>Şekil 6:</b>	Olgularda semptom süreleri	33
<b>Şekil 7:</b>	Olgularda başvuru şikayetleri	34
<b>Şekil 8:</b>	Olgularda fizik muayene bulguları	35
<b>Şekil 9:</b>	Olgularımızda kültür ve serum aglutinasyon testi pozitiflik oranları	37
<b>Şekil 10:</b>	Kan kültürü pozitif olan hastalarda serum aglutinasyon titresi	37
<b>Şekil 11:</b>	Tedavide verilen ilaç kombinasyonları	38



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan brusellozu, brusella mikroorganizmasıyla oluşur ve dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur. Primer olarak hayvan hastalığıdır. Bu zoonotik hastalık ile bulaş, enfekte hayvan ile direkt temas veya enfekte hayvan ürünlerinin tüketilmesi ile olur. Brusella çiftlik hayvanlarıyla çalışanlarda mesleki risk olarak ilişkilendirilken, çocuklarda hastalık çoğunlukla pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile oluşur (1).

Ayrıca kan ve idrar gibi vücut sıvılarının derideki kesik ve sıyrıklardan doğrudan inokulasyonu, kontamine aerosolların inhalasyonu veya konjunktival mukozaya teması ile de bulaşabilir (2).

Etkin mikroorganizma bulaştıktan sonra bölgesel lenf düğümlerinde çoğalır, kana geçer ve başta retikuloendotelial sistem (RES) olmak üzere birçok organ ve dokuyu tutarak sistemik enfeksiyona neden olur (3).

Çocukluk çağı olgularının yarısında başlangıç sinsidir. Ani başlangıçlı olgularda ateş, terleme, halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı ve artralji başlıca yakınmalardır. Bakteriyemi gelişen olgularda hepatomegali (HM) ve splenomegali (SM) saptanabilir. Kemik ve eklem tutulumu brusellozun sık görülen komplikasyonlarından ve endemik olduğu bölgelerde enfeksiyöz artrit en sık nedenlerinden birisidir (3).

Her yaşta çok değişik klinik bulgular görülmesi nedeniyle tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Bazen nedeni bilinmeyen ateş olarak karşımıza çıkıp malignite ekartasyonu sırasında tanısı konulabilmektedir.

Zamanında ve etkin tedavi edilememesi halinde ise kronikleşme, komplikasyonlar ve relapslarla karşılaşılabilmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir (1).

Literatürde çocukluk çağı bruselloz serileri fazla değildir ve endemik kabul edilen ülkemizle ilgili az sayıda yayın vardır (4,5).

## **Çalışmanın Amaçları**

Ondokuz Mayıs Üniversite (OMÜ) Çocuk Enfeksiyon Servisi' nde Ocak 2008 ve Aralık 2013 tarihleri arasında brusella tanısı ile izlenen hastaların başvuru şikayetleri, epidemiyoloji, klinik tablo, laboratuvar bulguları, tedaviye yanıtları, prognoz ve komplikasyonları incelemek, böylece klinik bulguları birçok hastalığı taklit edebilen bu hasta grubunda erken tanı ve etkin tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Brusella Tanım

Brusella cinsi bakterilerle oluşan bir zoonozdur. Koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrar ve vücut sıvıları, iyi pişirilmemiş kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanların düşük materyali aracılığıyla insanlara bulaşabilir. Titreme ile yükselen ateş, terleme, kaslarda ve eklemlerde ağrılar başvuru şikayeti olabilir (1).

### 2.2 Etiyoloji

Brusella cinsi içinde tercih ettikleri doğal konağa göre sınıflandırılmış olan 6 tür bulunmaktadır (3).

1-Brucella abortus (B. abortus): Primer olarak sığırları enfekte etmekte fakat aynı zamanda deve, geyik, koyun, domuz ve insana bulaşabilmektedir.

2-Brucella mellitensis (B. mellitensis): Primer olarak koyun ve keçiyi enfekte etmekte fakat diğer birçok türleri de enfekte edebilmektedir. İnsanda görülen akut brusellozun en sık nedenidir.

3-Brucella suis (B. suis): Domuzları, geyikleri, küçük kemirgenleri ve insanları enfekte etmektedir.

4-Brucella canis (B. canis): Köpeklere yüksek özgüllük göstermekte, insanda nadiren enfeksiyona neden olmaktadır.

5-Brucella ovis (B. ovis): İnsanda patojen değildir. Tüm hayvan türlerinde deneysel koşullarda enfeksiyon oluşturabileceğini desteklemesine karşın, koyunlar için yüksek özgüllük göstermektedir.

6-Brucella neotomae (B. neotomae): İnsanda patojen değildir. Sadece çöl farelerinden sınırlı coğrafik bölgede izole edilebilmiştir.

Tablo 1' de tercih ettikleri konağa göre brusella türleri görülmektedir.



**Tablo 1:** Tercih ettikleri konağa göre brusella türleri

<b>Türler</b>	<b>Konak</b>	<b>İnsan patojeni</b>
Brusella abortus	Sığır	Evet
Brusella mellitensis	Keçi, Koyun	Evet
Brusella suis	Domuz, Ren Geyiği, Kemirgenler	Evet
Brusella canis	Köpek	Evet
Brusella ovis	Koyun	Hayır
Brusella neotomae	Çöl Ağaç Fareleri	Hayır

B. abortus (sığır), B. mellitensis (keçi-inek), B. suis (domuz) ve B. canis (köpek) insandaki bruselloz hastalığının çoğundan sorumludur. Bu organizmalar hareketsiz ve gram negatif kokobasillerdir, laboratuvar şartlarında kan ve çukulata agarda seçici besiyerlerinde üretilbilirler (1).

İnsanlar dört klasik brusella türü ile enfekte olabilirse de dünya genelinde olguların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan B. mellitensis sorumludur. Patojenite yönünden B. mellitensis' i B. suis izlemektedir. B. abortus, insanlarda B. mellitensis ve B. suis' e göre daha hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır. İnsanlarda B. neonamate, B. ovis insanlarda enfeksiyona neden olmamaktadır (3,6).

### **2.3 Tarihçe**

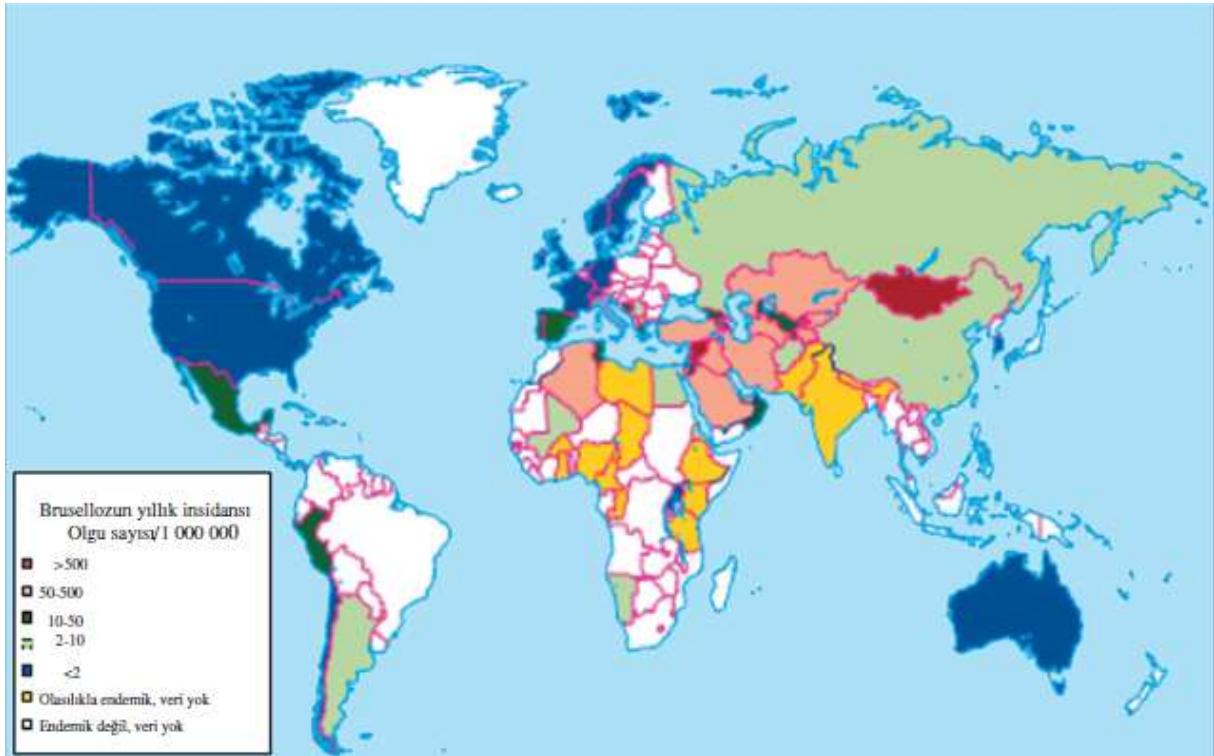
Bruselloz ilk defa 1861 yılında Kırım savaşında İngiliz ordusunda bir cerrah olan Marston tarafından Malta adasındaki İngiliz askerlerinde farklı bir ateş nedeni olarak bildirilmiştir. Etken ajan ise, 1886' da Bruce tarafından Malta hummasından ölen askerlerin dalaklarından Micrococcus (daha sonra Brucella) izole edilmesi ile saptanmıştır. Bang 1895 yılında sığırlarda B. abortus' u keşfetti. 1905' de Zammit keçiyi Brucella' nın rezervuarı olarak keşfedip, pastörize edilmemiş keçi sütlerinin kullanılmasını engelleyerek ordu mensuplarında görülen enfeksiyon ve ölümlerinde hızlı bir düşüş sağladı. Traum Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) 1914 yılında düşük yapan domuzlarda B. suis' i keşfetti (6,7).

Ülkemizde ilk defa 1915 yılında Kuleli hastanesinde bir erde Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından B. mellitensis bulunmuştur. 1931 yılında Zühtü Berke sığırlardan, 1943 yılında Golem, 1944 yılında ise Köylüoğlu ve Aktan koyun ve keçilerden brusella cinsi bakteriler saptamışlardır (8).

## 2.4 Epidemiyoloji

Brusella, hayvanlarda yaşam boyu enfeksiyona neden olur. Düşük, sterilite ve mastit etkenidir. Bu zoonozun temel özelliği tüm evcil ve yabani hayvanları etkileme kapasitesidir. Bu nedenle dünyada oldukça yaygındır (1,6,9).

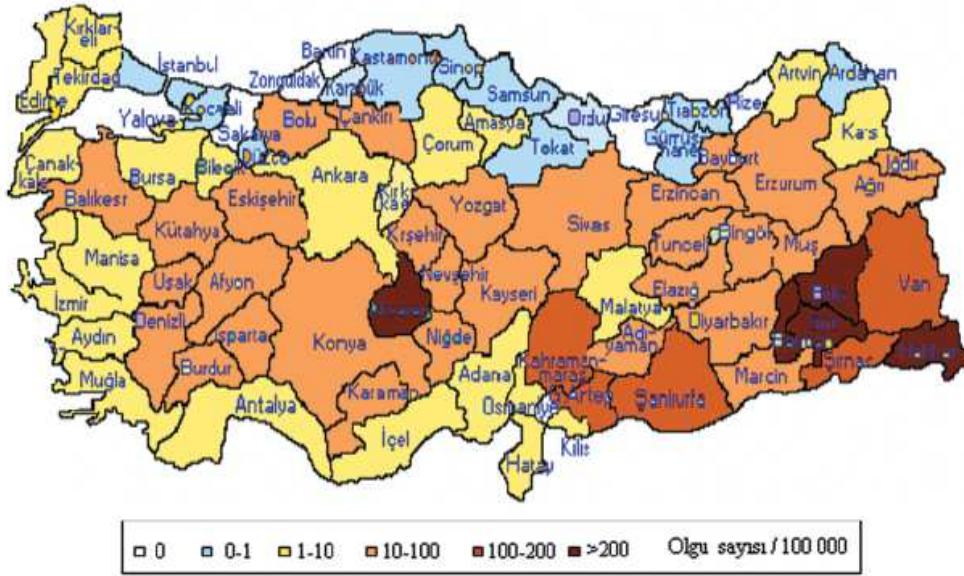
En çok Akdeniz çevresindeki ülkelerde, Arabistan Körfezi' nde, Hindistan' da, Meksika' nın bazı bölümlerinde, Güney Amerika' da görülür. Endüstriyel ülkelerde sanitasyonun geliştirilmesi nedeniyle daha az görülür hale gelmiştir. Bu ülkelerde hayvanlarla mesleki temas hastalığın gelişmesinde önemli yer tutmaktadır. ABD' inde vakaların % 50' si Teksas ve Kalifornia' da meydana gelmektedir. Buralarda pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi hastalığı yaygınlaştırmaktadır. Öyküde endemik bölgelere ziyaret hastalığın tanısını kolaylaştırmaktadır (1). Şekil 1' de dünyadaki bruselloz insidansı görülmektedir (10).



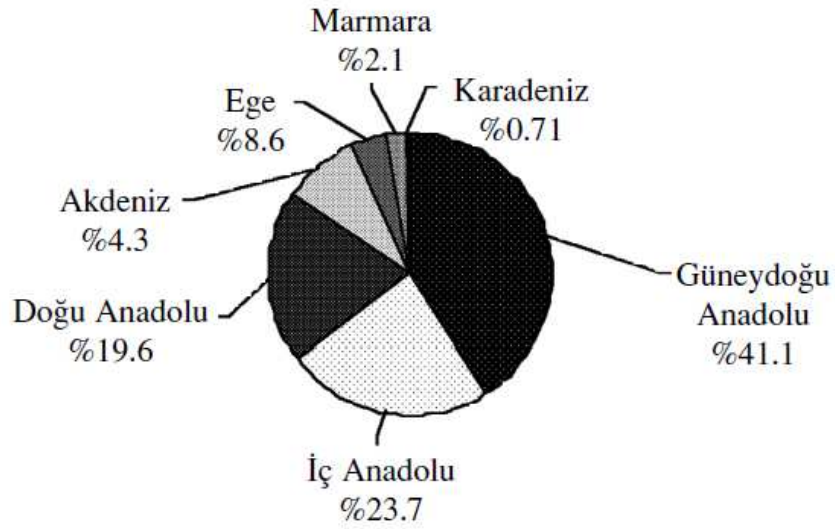
Şekil 1: Dünyadaki bruselloz insidansı (10)

Türkiye' de hastalık etkeni olarak izole edilen türlerin büyük çoğunluğunun *Brucella mellitensis* olduğu görülmektedir (11,12). Türkiye' de en sık İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülür (7,11,13)

Şekil 2 ve 3' te Türkiye' deki brusella insidansı ve olguların bölgelere göre dağılımı görülmektedir (14).



Şekil 2: Türkiye' de bruselloz insidansı (14)



Şekil 3: Türkiye' de bruselloz olgularının bölgelere göre dağılımı (14)

B. mellitensis başlıca koyun ve keçilerde hastalık yapmakta ve insanlara geçişi özellikle besin yoluyla olmaktadır. B. abortus ise başlıca sığırlardan insanlara bulaşmakta olup, hayvancılıkla uğraşılan bölgelerde daha sık görülmektedir. B. suis ve B. canis sırasıyla domuz ve köpekten insana bulaşmaktadır. B. suis ve B. canis enfeksiyonlarına, bu hayvanlarla çalışanlarda sporadik olarak rastlanmaktadır (3).

Hayvanların erkek veya dişi oluşlarına göre kısırılık ya da düşük nedenidir. İnsan spermelerinde izole edilmiş olsalar bile seksüel geçiş tartışmalıdır. Kan transfüzyonu ile bulaş nadir de olsa görülebilir. Canlı brusella aşılı ile kaza inokulasyonları veteriner hekimlerde bulaşa neden olabilir. Özellikle *Brucella mellitensis*' in en zoonotik olduğu bölgelerde enfeksiyon çocuklarda da görülür. Günümüzde gelişmiş bir çok ülkede hastalık eradike edilmiş ya da kontrol altına alınmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 500 000 yeni olgu belirlenmektedir. Ülkemizde bruselloz seroepidemiolojisi konusunda en kapsamlı çalışma 1987 yılında yapılmıştır. Toplam 70.009 serum örneğinin incelendiği bu çalışma sonunda seropozitiflik oranı % 1.8 olarak hesaplanırken, risk gruplarında bu oran % 6.0 olarak bulunmuştur. Ayrıca brusella bakterisi ile karşılaşan kişi sayısı 1.750.000 olarak belirlenmiştir (13). Bu verilere göre bruselloz olgu sayısı gerçekte Sağlık Bakanlığı' na bildirilenden fazla olmaktadır.

Hastalık her yaş ve cinsiyette görülür. Yaz ve bahar aylarında daha sık görülür. ABD' inde brusellozlu olguların %85' i hayvancılıkla uğraşmaktadır, % 15' inde pastörize olmamış süt ürünlerinin kullanımıyla geçiş vardır. Bruselloz aslında bir meslek hastalığı olarak görülmesine rağmen besin hijyeni ve sanitasyonunun iyi olmadığı ülkelerde, her kesimi etkilemesinden dolayı meslek hastalığı olma özelliğinden çıkmış, geniş kitleleri etkileyen bir enfeksiyon hastalığı olmuştur (9).

## **2.5 Bulaş Yolu**

Brusella bakterileri, hayvanlarda yaşam boyu kalmakta ve kronik enfeksiyona yol açmaktadır. İnsana bulaş yolları, infekte hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması, infekte aerosollerin inhalasyonu, konjunktivaya inokulasyonudur. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok temas ve inhalasyon yolu ile bulaşın ön planda olduğu görülmektedir (11,15). Genelde çiğ et tüketilmediğinden ve kas dokusunda bakteri sayısı az olduğundan et ürünleri nadiren enfeksiyon kaynağı olmaktadır (3). Elazığ' da yapılan çiğ köfte tüketim alışkanlığı olanlarda bruselloz seroprevalansın değerlendirildiği çalışmada, kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde ettiği bildirilmiştir (16). Ancak az pişmiş karaciğer ve dalak yenilmesi hastalığın bulaşına neden olabilir. Probiyotik ve laktik asit fermantasyonu nedeniyle kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaş riski çok düşüktür.

İnsandan insana bulaş çok nadirdir. Literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiştir. Spermdede bakteri üretilebilmektedir (11). Doğanay ve ark. (17) kan kültüründe *B. mellitensis* ürettikleri bir hastalarının altı hafta önce kan transfüzyonu aldığını, donörün babasının 1 aydır bruselloz nedeniyle tedavi gördüğünü, sonradan izlemde donörün da bruselloz tanısını aldığını belirterek bulaş kaynağı olarak transfüzyonu sorumlu tuttıklarını bildirmişlerdir. Akçakuş ve ark. (18) yenidoğan sarılığı nedeniyle iki ayrı dönemde transfüzyon uyguladıkları 2 bebeğin kan kültürlerinde *Brucella mellitensis* ürettiklerini, annelerinde hastalık saptanmadığından bunu transfüzyonla ilişkilendirdiklerini bildirmişler ve hastalığın endemik olduğu bölgelerde donörlerin bruselloz semptomları açısından sorgulanmaları gerektiğini vurgulamışlardır. Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (19,20). Ülkemizde bruselloz için temel bulaş kaynağı hastalığın endemik olduğu ülkelerdeki gibi pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir (7,21).

Bruselloz; çiftçiler, mezbahane çalışanları, veteriner hekimler ve laboratuvar personeli için meslek hastalığıdır. Laboratuvar kaynaklı bruselloz özellikle hastalığın endemik olduğu ve laboratuvarlarda uygun biyogüvenlik tedbirlerinin olmadığı gelişmekte olan ülkelerde önemli problemdir. DSÖ *brucella* türlerinin risk grubunu 3 olarak belirlemişlerdir. Bu da maruz kalanlar için riskin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu şekilde insidansı % 2 olarak bildirilmekle beraber laboratuvarlarda salgınlar da bildirilmiştir (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada laboratuvar kaynaklı bruselloz insidansı risk altındaki sağlık personeline % 18, her çalışma yılı başına % 8 bulunmuştur (22). Laboratuvarda çalışan sağlık personeline bulaş direkt temas, iğne yaralanmaları sonucu inokulasyon, göz, ağız ve buruna enfekte materyalin sıçraması sonucu deri ve mukozaların kontaminasyonu ve inhalasyonu ile birlikte olmaktadır. Enfekte materyale maruziyet sonrası enfeksiyon gelişme oranı, bulaş yoluna ve kontamine materyaldeki bakteri miktarına göre değişmekle birlikte % 30-100 olarak bildirilmiştir (7).

Enfektif doz inhalasyon yoluyla edinilmesi halinde çok düşüktür. Bu durum laboratuvar çalışanları için ciddi tehlike oluşturma potansiyeline sahip olmasının yanı sıra *brucella* türlerini etkili bir biyoterörizm ajanı haline getirmektedir (23).

## **2.6 Mikrobiyolojik Özellikler**

*Brucella* türleri 0,5-0,7 µm eninde, 0,6-1.5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde gram negatif bakterilerdir. Küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Tek olarak, daha az sıklıkla ikili kısa zincirler veya küçük kümeler halinde bulunurlar. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan

suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve R koloni şekillerinde bu kapsül kaybolur. Zorunlu aerob olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. Temel enerji üretim kaynağı oksidatif metabolizmadır. Bazı kökenler (B. abortus ile B. suis' in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO<sub>2</sub>' e gereksinim duyarlar. Metabolizma oksidatif ve enerji aminoasitlerle karbonhidratlardan elde edilir. Birçok suş enerji için i-eritritol yeğlemektedir. Özellikle ilk izolasyonda üreme için aminoasitler, tiamin, biotin, nikotinamid ve pantotenik asit içeren kompleks besiyerlerine gereksinim duyar. Demir ve manganez gibi bazı eser metaller üreme için gereklidir. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler. Demir, sekestrasyonda kullanılan siderofor ve depolama görevi olan bakterioferritin için gereklidir (6-8).

Tüm suşlar katalaz, bazı suşlar ise oksidaz pozitifdir. Proteolitik aktiviteleri zayıftır, jelatini eritemezler veya eritrositlerde hemoliz yapamazlar. Birçok suş nitrat redüktaz üretmektedir. Dolayısıyla nitratları nitritlere indirgerler.

Sülfür içeren aminoasitlerden H<sub>2</sub>S oluşturma özelliği türler ve biovarlar arasında farklılık gösterir ve birbirinden ayırt etme işleminde kullanılmaktadırlar. B. suis ve B. canis yüksek üreaz aktivitesine sahip olmasına karşın diğer türlerin bazılarında üreaz aktivitesi zayıftır veya B. ovis gibi üreaz aktiviteleri hiç yoktur. İndol ve asetilmeil karbinol (Voges-proskauer reaksiyonu) oluşturmazlar. Sitrat tek karbon kaynağı değildir. Glikozdan asit oluşturmazlar, onitrofenol-b-galaktozidaz genellikle hidrolize edilmez. Metil kırmızısı testi olumsuzdur. Bipolar boyanma özelliği göstermezler (6-8).

Optimal üreme sıcaklığı 37° derece (20°-40°) ve optimal pH 6,6-7,4 arasındadır. Kültürlerde tek tek rastlanmasına rağmen dokulardan yapılan imprintlerde kümeler halinde görülürler. Brusella cinsi mikroorganizmalarda bugüne kadar bir plazmidin varlığı saptanmamıştır. Bakteride pilus bulunmamaktadır ve dolayısıyla konjugasyon da bildirilmemiştir. Brusella türleri faj infeksiyonunu takiben bazı antibiyotikler direnç geliştirdiklerinden transdüksiyon yaptıkları kabul edilmektedir. Doğal koşullar altında nadir de görülse etkenlerin transformasyona uğradıkları belirtilmiştir (6-8).

## **2.7 Besiyerindeki İnkubasyon Süreleri ve Görünümleri**

Brusella kolonileri uygun katı besiyerlerine (Serum dexroz agar veya diğer saydam besiyerlerinde) ekilmelerinden itibaren yaklaşık üç günlük bir inkubasyondan sonra gözle görünür hale gelirler. Şeffaf yüzeyden kabarık, konveks ve parlak yüzeyli koloniler oluştururlar. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece

R koloni yapan türler de (*B. canis* ve *B. ovis*) vardır. Koloniler küçük, kabarık S tarzında şebnem tanesi görünümündedir. Selektif besiyerlerine ekim üremeyi bir süre geciktirebilir. Koloni oluşumu 4. günde gözlenmez ise kültürlerin negatif olarak değerlendirilmesinden önce 8-10 günlük bir inkubasyona bırakılması önerilmektedir. Koloniler 3-4 günlük inkubasyon sonrasında indirekt güneş ışığında incelendiklerinde 1-2 mm çapında, sarı, bal renginde, şeffaf, düz kenarlı ve şebnem tanesi görünümündedir. Zamanla daha koyu bir renk alarak büyürler, ancak şeffaftırlar. Kolonilere yukardan bakıldığında konveks ve inci beyazı rengindedir. Gram boyamada, gram negatif kokobasiller veya kısa çomaklar şeklinde görülen bakterilerin kolonilerinden brusellaya özgü anti serumlarla lam aglutinasyon testi uygulanır. Pozitif aglutinasyon testi izolatin brusella olduğunun ilk kanıtıdır. Bundan sonra yapılacak işlemler tür ve biyotip tanısına yöneliktir (6,7).

## **2.8 Antijenik Özellikler**

Brusella cinsi mikroorganizmaların antijenik yapılarına ve bunların serolojik tanıda, çapraz reaksiyonlarda, virulans mekanizmasında ve koruyucu bağışıklıktaki rollerine ilişkin son 50 yıldır çok sayıda araştırma yapılmıştır. Diğer birçok gram negatif bakterinin aksine brusella türlerinin hücre duvarında pilus ve fimbria gibi kompleks yapılar bulunmaz. Dış membran, virulans faktörler olarak tanımlanan lipopolisakkarit (LPS) ve dış membran proteinleri (OMPs) içermektedir (6).

## **2.9 Dirençlilik Özellikleri**

Brusella bakterisi ısıya, pastörizasyona ve iyonize radyasyona oldukça duyarlıdır. 60° derecede 10 dakikada, % 0,1 fenolle 15 dakikada tahrip olur. Sterilizasyondan emin olmak için 85° derece gerekir (7,8).

Brusella bakterisi hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Toprakta 10 haftadan, gübrede 2 yıldan, 4-8 °C derecede saklanan keçi peynirinde ise 6 aydan daha uzun süre yaşayabildiği gösterilmiştir. Düşük yapmış hayvan fetusunda 75 gün, süt içinde 17 gün, infekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirinde 45 gün, % 17 tuz içeren ise 1 ay yaşayabilir. Tereyağında 4 ayda, oda ısısındaki peynirde 2 ayda ölmektedir. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği, yoğurdun ise asiditesi yüksek olduğu için bu ürünler ile brusella hastalığı bulaşmamaktadır (6).

## 2.10 Patogenez

Bu hastalığın enfeksiyon yapma şekli, derideki sıyrık ya da kesilerden direkt inokulasyon, konjunktival keseye direkt temas, aerosollerin inhalasyon ya da kontamine et ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile olur. Enfeksiyon riski konağın immün ve nutrisyonel durumuna, bulaş şekline ve brusellanın tipine bağlıdır. *B. mellitensis* ve *B. suis*, *B. abortus* ve *B. canis*' ten daha virulandır (1).

Brusellanın major virulans faktörü duvarındaki lipopolisakkarit (LPS) tabakasıdır. Türlerinde düz LPS tabakası olup nötrofiller tarafından öldürülmeye oldukça dirençlidir. Diğer bakteriler gibi ekzotoksin ya da endotoksin gibi klasik virulans faktörleri yoktur. Bu organizmalar fakültatif intrasellüler patojenlerdir ve RES' in mononükleer patolojik hücreleri (monosit, makrofaj) içinde yaşayıp replike olabilir. Brusella bakterisi, vücutta lökositler için kemotaktik olmasına rağmen, lökositler bunu öldürmede diğer bakterilere göre daha az etkilidir (1).

Lökositler tarafından fagosite edilemeyen mikroorganizmalar, makrofajlar tarafından yutulur ve böylece RES' e hematojen yolla girer. Özellikle de karaciğer, dalak, lenf nodu, kemik iliğine yerleşir ve bruselloza spesifik granulom formasyonunu alır. LPS tabakaya ve diğer hücre duvarı antijenlerine karşı antikorlar gelişir. Bu tanıma bize yarar sağlar ve uzun dönem immunitede rolü olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonun iyileşmesinde major faktör, hücre aracılı makrofaj aktivasyonu ve intrasellüler öldürmedir. Özellikle sensitize olmuş T lenfositleri sitokinleri arttırmakta (IFN  $\gamma$  -, TNF- $\alpha$ ) olup, makrofaj aktive edip intrasellüler öldürme kapasitelerini arttırmaktadırlar (1,7).

Brusella türleri ile enfeksiyonda hücrel immün sistem yanında humoral immün sistem de aktive olmaktadır. Humoral antikorlar brusella enfeksiyonuna karşı koruyucu olurken, esas olarak hücrel immün sistem iyileşmede rol oynamaktadır. Brusella enfeksiyonunda ilk önce IgM antikorları yükselirken, ikinci haftada IgG antikorlarında artış izlenir. IgA antikorları ise hastalığın erken safhalarında yükselir, ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır. Tedavi sonrası IgG antikorlarındaki düşüş IgM antikorlarına göre daha hızlıdır. IgG ve IgA antikorlarının altı aydan uzun süre yüksek kalması kronik enfeksiyonu veya relapsı gösterir (6,7).

Mide sıvısının düşük pH' sı *B. melitensis*' e göre *B. abortus* ile oral enfeksiyonları korumada daha etkilidir. Antiasit veya H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin kullanımı besin kaynaklı enfeksiyon gelişimini arttırabilmektedir.



Brusellozda T-hücre aracılı immün sistem rol oynasa da Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte hastalarda bruselloz fırsatçı bir enfeksiyon değildir. Ayrıca bu hastalarda brusellozun seyri normal bireylerden farklılık göstermemektedir (7). Granülom cevabı B. abortus enfeksiyonları için karakteristiktir. B. melitensis enfeksiyonlarında ise granülomlar küçüktür ve genellikle toksemi gözlenir. Granülomlar fibrosis ve kalsifikasyonla iyileşir. B. suis enfeksiyonunda eklemlerde ve dalakta kronik apse formasyonu izlenir (7).

Brusella hayvan plasentasındaki eritritolu kullanarak düşüklere neden olurken, insan plasentasında eritritol bulunmaması nedeniyle, insanlarda bruselloza bağlı düşük riski tartışmalıdır. Overler ve endometriyumun tutulumu daha nadirken, genç erişkin erkek hastalarda testis, epididim ve vezikuloseminallere yerleşim sonucu akut orşit ve epididimit gelişimi daha sıktır. Bakteri, evcil hayvanlarda ise dişilerde düşüklere, erkeklerde orşite neden olur. Laboratuvarda enfekte edilen farede gelişen geçici bakteriyemi haftalar içerisinde yavaşça elimine olur. Bu gözlemler brusella türleri ile değişik konakların immün sistemleri arasında türe spesifik etkileşim olduğunu düşündürmektedir (6,7)

### **2.11 Antibiyotik Duyarlılığı**

Bruselloz tedavisinde sadece sınırlı sayıda antibiyotik etkilidir. Bunlar arasında bazı aminoglikozidler, tetrasiklinler, rifampisin ve kotrimoksazol bulunmaktadır. Penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler invitro etkili olmalarına karşın tedavide etkisizdirler. Etki eden antibiyotikler tek başlarına eşik seviyesinde etki gösterir, diğer antibiyotiklerle kombine halde kullanılmaları daha yararlıdır. Antimikrobiyal maddelere duyarlılık en iyi agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmektedir. Serum Dekstroz Agar (SDA) besiyeri bir çok suş için uygun bulunmuştur. Trimetoprim ve ko-trimoksazole duyarlılık araştırılacağı zaman besiyerine at kanı eklenir. Her deneyde mutlaka duyarlılığı bilinen bir suş kullanılmalıdır (6,24).

### **2.12 Klinik Belirti ve Bulgular**

Brusella sistemik bir hastalıktır. Anamnezde hayvan teması ya da enfekte süt ürünlerinin tüketimi sorgulanmazsa tanısı oldukça zor olabilir. Semptomlar akut ya da sinsi olmakla beraber genellikle spesifik değildir. Semptomlar çok değişken olmakla beraber genellikle klasik triad ateş, artralji-artirit, hepatosplenomegalidir. Bazen nedeni bilinmeyen ateş olarak da karşımıza çıkabilir. Diğer ilişkili semptomlar karın ağrısı, baş ağrısı, diare, döküntü, gece terlemesi, kusma, yorgunluk olabilir. Çocuklardaki genel semptomlar yemeyi reddetme, düşkünlük, kilo alamama ve gelişme geriliği şeklinde olabilir (1).

Diz ve kalçanın monoartiküler artiriti daha çok çocuklarda, sakroiliak eklemdede ağrı adolesan ve yetişkinlerde görülür. Vakaların % 1' inde sinir sistemi tutulabilir, mental bozukluk, baş ağrısı ve depresyonla karşımıza çıkar. Bu organizmada neonatal ve konjenital enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bulaş anne sütü, kan tranfüzyonu ve transplasental yol olarak bildirilmiştir. Brusellozun semptomları patognomonik değildir (1).

Hastalığın inkubasyon süresi 2-3 hafta olmakla birlikte, bir hafta ile birkaç ay arasında değişir. Başlangıç akut veya sessiz olabilir. Herhangi bir organ tutulumunda ise hastalık fokal veya lokalize olarak tanımlanır. Fokal hastalık akut formun komplikasyonu olarak görülebileceği gibi kronik brusellozun klinik tablosunu oluşturabilir (7). Ondülan ateş, brusellozda karakteristik olmasına rağmen etkilenen hastaların çoğunda görülmez. Daha çok öğleden sonra yükselen intermittan veya remittan ateş olur. Ondülan ateşte; ateş, üşüme ve titreme ile 38-39° C' a kadar yükselir. Her gün yarım derecelik artışla 40-41° C' a kadar yükselebilir ve genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C' a iner, 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçtaki gibi ateşin yükseldiği görülür. Buna ondülan ateş denir (6).

Artralji hastaların % 85' inde izlenir. Bazı hastalar ağızlarında garip tattan yakınırılar. Somatik şikayetlerin fazlalığı ile karşılaştırıldığında fiziksel anormallikler daha nadirdir. Ilımlı lenfadenopati % 10-20 oranında bildirilmiştir ve splenomegali (SM) veya hepatomegali (HM) olguların % 20-30' unda vardır. Hastalar genellikle brusella tanısı konmadan önce ateş yüksekliği nedeni ile nonspesifik antibiyotik tedavisi aldıkları için klinik tabloda farklılıklar görülmekte ve kan kültüründe bakteriyi izole etme oranı düşmektedir. Önceden antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastaların uzun süreli tedavisiz takiplerinde ondülan ateş görülebilir (6,7).

Ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi aranırken bruselloz ilk sırada düşünülmesi ve araştırılması gereken hastalık olarak dikkati çekmektedir (11).

### **2.12.1 Gastrointestinal Sistem Bulguları**

İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem şikayetleri bruselloz hastalarının yaklaşık 2/3' ünde vardır. Patolojik lezyonlar Peyer plaklarının inflamasyonu ile birlikte intestinal mukozanın hiperemisiidir. B. melitensis' in neden olduğu koliti olan hastalarda radyografik ve histolojik olarak akut ileit gösterilmiştir. Bruselloza bağlı gastrointestinal kanama da görülebilir (6,25).

### **2.12.2 Hepatobiliyer Sistem Bulguları**

Retikuloendotelial sistem'in en önemli organı karaciğer sık olarak tutulur. Bununla beraber karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar yüksek değidir (7). Brusellozda karaciğer ve dalağın etkilenmesi genelde hafiftir ve antimikrobiyal tedavi ile düzelir. Brusellozda nadiren spontan peritonit ve akut kolesistit görülür. Karaciğerde görülen değişiklikler etken brusella türüne göre değişir. B. abortus enfeksiyonu sarkoidozdan ayırlamayan granülom ile karakterizedir. Buna karşılık B. melitensis' de lezyonlar mononükleer hücrelerin çevrili olduğu küçük nekroz odaklarından viral hepatite benzeyen yaygın spesifik olmayan inflamasyona kadar değişir. Diğer olgularda epiteloid granülomlar bildirilmiştir. Bruselloma olarak da tanımlanan granülamatöz lezyon brusellozun endemik olduğu bölgelerde sık görülür. Klinik ve serolojik bulgularla birlikte bilgisayarlı tomografide (BT) lezyon sınırlarının düzensiz olması, kontrast tutulumunun gözlenmesi ile tanıya gidilir. Tüberküloz, hepatokarsinom, metastatik neoplazmlar ve apse ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (6). Brusellozda izlenen hepatit antimikrobiyal tedavi ile düzelir ve diğer nedenlerin olmadığı durumlarda (hepatit C veya alkolizm) inflamasyon şiddetli olsa dahi siroz gelişmez (25). B. suis' de karaciğer ve dalakta supuratif abse kronikleşince kalsifiye abse olabilir (9).

### **2.12.3 Kas İskelet Sistemi Bulguları**

Genellikle B. Mellitensis' e bağlı olarak çıkar, B. abortus ve B. suis' e bağlı olgular da izlenir. Osteoartiküler komplikasyonlar yaşa ve enfekte eden brusella türüne göre değişir. Enfeksiyonun yayılımı ve ağırlığı mikroorganizma virulansı ve konak savunması arasındaki dengeye bağlıdır. B. melitensis' e bağlı gelişen olgularda klinik tablo daha ağırdır. Ateşle birlikte en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır (7). Klinikte artrit, spondilit, sakroileit, osteomyelit, tenosinovit ve bursit görülür. Poliartrit formu romatoid artrit ve sistemik lupus eritamazus (SLE) ile, monoartrit formu ise tüberküloz, septik artrit veya reaktif artrit ile karışabilir. Septik artritin % 50' sinde bakteri ürer, reaktif artrit dolaşan immun komplekslere bağlı olarak çıkar (9). Ağırlık binen büyük eklemlerde tutulum (diz, kalça, ayak bileği) küçük eklemlere göre daha sık olmaktadır. Artrite genellikle düşkünlük, kilo kaybı, ateş ya da diğer sistemik semptomlar eşlik eder ve mutlaka juvenil idiyopatik artritinden ayırımının yapılması gerekir.

Sakroileit ve spondilit en sık bildirilen komplikasyonlardır. Spondilit genellikle yaşlı erkeklerde izlenirken, sakroileit her iki cinste, genç ve yaşlılarda izlenir. Erişkinlerde ve adölesanlarda sakroileit sık görülürken çocuklarda sakroileit nadirdir (3).

#### **2.12.4 Sinir Sistemi Bulguları**

Merkezi sinir sisteminin direk invazyonu nadir görülür. Brusellozda depresyon, baş ağrısı ve dikkat kaybı sık karşılaşılan şikayetlerdir. Nörolojik komplikasyonlar olmasına rağmen santral sinir sistemi tutulumu nadirdir (3). Nörobrusellozda izlenen klinik tablolar menenjit, ensefalit, meningoensefalit, miyelit, radikülönörit, beyin apsesi, epidural apse, granülom, demiyelizan ve meningovasküler sendromları kapsar. Akut veya kronik menenjit sinir sisteminin sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır ve multiple skleroza benzer. Çocuklarda nörobruselloz en sık menenjit ve meningoensefalit olmak üzere beyin apsesi, serebellar ataksi, miyelit, radikülit, Guillain-Barre sendromu, kranial ya da periferik sinir paralizisi şeklinde bulgu verebilir. Çocuklarda psikiatrik bulgular nadirdir. Nörobrusellozda tanı, klinik bulgular olan hastalarda serumda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) aglütinasyon testinin pozitifliği, BOS glukozunun azalması, protein artışı, pleositoz varlığı ile konmaktadır. BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür fakat tanı BOS' da spesifik antikorların bulunması ile de konabilir. Çünkü BOS' daki kültür pozitifliği olguların yarısından daha azında elde edilebilir (11). Nörobrusellozun prognozu tedavi ile genellikle iyidir ancak nörolojik sekeller bildirilmiştir (26). Kronik bruselloz vakalarında hastanın yatkınlığı varsa psikoz gelişebilir (3).

#### **2.12.5 Kardiyovasküler Sistem Bulguları**

Endokardit komplikasyonu bruselloz ilişkili mortalitenin en sık nedenidir. Erişkin olgularının % 2' sinden azında görülmektedir. Çocuklarda endokardit erişkinlere göre daha nadirdir (% 0,5). Romatizmal kalp hastalıklarının ve B. melitensis enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde endokardit olgularına daha sık rastlanmaktadır. Hem doğal hem protez kapak enfeksiyonları bildirilmiştir. Ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, miyokardit ve perikardit gibi komplikasyonlar görülebilir. En sık aort kapak tutulumu olmakla birlikte, mitral kapak tutulumu da bildirilmiştir. Mert ve ark. (27) cerrahi girişim uygulanmadan tedavi ettikleri bruselloz endokarditli olgu bildirmişler ve protez kapak, kalp yetmezliği, abse oluşumu gibi durumların olmadığı seçilmiş olgularda tek başına antibiyoterapi uygulanacağını belirtmişler. Derin ven trombozu akut brusellozda nadir bir komplikasyondur. Yeni kan kültürü teknikleri ve transözefagiyal ekokardiyografi endokarditte erken tanı konulmasını sağlamaktadır (28). Türkiye gibi brusellozun endemik olduğu ülkelerde protez kapağı olanlarda endokardit nedenleri arasına bruselloz da akla getirilmeli ve bu yönde de incelemeler yapılmalıdır (7).

### **2.12.6 Pulmoner Sistem Bulguları**

Brusellozda solunum sisteminin tutulumu nadiren görülür. Genellikle aerosollerin inhalasyonu veya hematogen yayılım ile oluşabilir. Ampiyem bronkopnömoni, plevral effüzyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akciğer absesi, mediastinit, granülom, nodül, hiler ve paratrakeal lenfadenopati görülebilir. Öksürük en sık semptomdur. Akciğer grafisi normal olabilir, tek veya multipl nodüller, milier görünüm ya da hiler lenfadenopati gözlenebilir. Pulmoner komplikasyonlar genellikle ağır değildir ve bruselloz tedavisi ile düzelir. İnhalasyon yolu ile enfeksiyonun alındığı vakalarda; bronşit, bronkopnömoni, akciğerlerde soliter ve multipl nodül, akciğer absesi, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon, ampiyem meydana gelebilir. Yapılan balgam kültürlerinde brusella tür identifikasyonu nadirdir (6,29).

### **2.12.7 Genitoüriner Sistem Bulguları**

Orşit ya da epididimit şeklinde karşımıza çıkabilir. Üriner sistemde hastalık değişik şekillerle atlatılmasına rağmen genelde renal fonksiyonları etkilememektedir.

Genellikle tek taraflı epididimoorşit görülür. Komplikasyon sistemik enfeksiyon sırasında gelişebilir ya da hasta sadece bu bulgu ile gelebilir. İnsanlarda nadir görülen komplikasyondur. İntertisyel nefrit, glomerülonefrit, sistit, prostatit, piyelonefrit, renal apse ve IgA nefropatisi nadiren bildirilmiştir. Orşit tablosu ile gelen hastaların zaman zaman tümör tanısıyla opere edildikleri bildirilmektedir. Antibiyoterapi ile düzelen bir tablo olması nedeniyle cerrahi girişim öncesinde epidemiyolojik öykü sorgulanması ve bruselloz yönünden incelenmeler gerektiği açıktır. Tedavi sonrası relaps ya da oligospermi, azospermi gelişebileceği belirtilmektedir (30,31). Kadınlarda genitoüriner sistem tutulumu daha az sıklıkla bildirilmektedir. Operasyon materyalinde *B. mellitensis*' in üretildiği bir tubaovariyen abse olgusu bildirilmiştir (32). Klinik tablo genellikle akut seyirlidir, ancak subakut veya kronik olgular da gelişebilir. Bruselloz gebe hayvanlarda ikinci ve üçüncü trimesterde plasental trofoblastta çoğalır. Hayvanların plasentasında bulunan eritritol brusella türlerinin kullandığı başlıca şekerdir ve insan plasentasında bulunmaz (6).

### **2.12.8 Hematopoetik Sistem Bulguları**

Anemi, lökositoz, trombositopeni, lökopeni ve pıhtılaşma anormallikleri gibi hematolojik bulgular sık görülür. Ağır trombositopeni ve pıhtılaşma anormalliklerine bağlı kutanöz purpura ve/veya kanama görülebilir. Kan tablosundaki bu anormallikler genellikle bruselloz tedavisi ile düzelir. Lokalize ya da jeneralize lenfadenopati görülebilir *B. melitensis*' e bağlı gelişen enfeksiyonlardaki hematolojik bulgular *B. abortus* ve *B. suis* olgularındakine

göre daha ağırdır. Bu anormalliklerin etiolojisinde hemofagositoz, hipersplenizm, immün yıkım, kemik iliği hipoplazisi ve kemik iliğinde granülom oluşumu rol oynar. Kemik iliğinde granülom oluşumu vakaların % 75' inde bulunur ancak küçük ve belirsizdir (33,34).

### **2.12.9 Cilt Bulguları**

Deri brusellozu hastaların yaklaşık % 5' inde görülebilir. Papül, püstül, döküntü, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülit şeklindedir; tedavi ile düzelir. Kontakt dermatit enfekte hayvanla teması olan veterinerlerde sık görülür. Bazen düşük yapan hayvanların plasentasını çıkarmak için müdahale eden veteriner hekim veya hayvan bakıcılarının ön kollarında bruselloza ait dermatit görülebilir (6,35).

### **2.12.10 Oküler Bulgular**

Üveit, optik nörit, endoftalmit, episklerit, kronik iridosiklit, yuvarlak keratit ve multifokal koroidit bruselloz hastalarında bildirilen göz tutulumlarıdır. Optik nörite bağlı kalıcı görme kaybı da bildirilmiştir. Üveitis nadir görülür ve genellikle geç bir komplikasyondur. Enfeksiyöz olmayan immün cevaptır, topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine cevap verir. Vitroz sıvıda bakteri izole edilebilir (6,36).

### **2.12.11 Kulak Bulguları**

Brusellozda işitme kaybına brusella endotoksininin oluşturduğu vasospazma bağlı avasküler nöral dokunun veya enfeksiyona bağlı serebral inflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Genellikle vestibülo-kochlear sinir tutulumuna bağlı sensorinöral işitme kaybı görülmekle birlikte karma tip işitme kaybı da görülebilir. İşitme kaybı genellikle tedavi ile düzelir, kalıcı sağırılık nadirdir. Bunun yanında tinnitus ve vertigo da bruselloz seyrinde sık rastlanan bulgulardır (6).

Lokalize bruselloz ya da komplikasyon olarak da adlandırılan organ veya sistem tutulumları içinde kardiyovasküler ve santral sinir sistemi enfeksiyonları halen tedavileri en zor olanlardır (7).

## 2.13 Tanı

Brusellozda semptom ve bulgular spesifik değildir. Bir çok hastalığı taklit edebilir. İyi bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayene bulgularının yanısıra laboratuvar bulguları tanı için büyük önem taşır. Ayrıntılı bir anamnezde ailede benzer semptomlu bireyin varlığı, ailenin hayvancılıkla uğraşıp uğraşmadığı, çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi sorgulanmalıdır.

Rutin laboratuvar tetkikleri tanıda yardımcı değildir, trombositopeni, nötropeni, anemi, bisitopeni ya da pansitopeni oluşabilir (1).

### Tanıda Kullanılan Yöntemler

#### 1- Direkt Tanı Yöntemleri

##### a-Gram Boyama

Materyalden yapılacak gram boyama, örneklerdeki organizma sayısının azlığı nedeni ile genellikle başarısızdır (37).

##### b-Kültür

Altın standart olarak kabul edilen mikroorganizmanın izolasyonudur. Ancak hastalık prevalansının çok düşük olduğu ülkelerde ve bölgelerde mikroorganizmanın tanınmasında güçlüklerle karşılaşmaktadır. Kanlı agar plağında 48 saatlik bir inkübasyondan sonra nokta şeklinde renksiz, hemolitik olmayan koloniler ürerse ve mikroskopide ince, solgun boyanan gram negatif kokobasiller görülürse brusella düşünülmeli ve klinisyen uyarılmalıdır. Örneği inceleyen herkes infeksiyonun aerosolla bulaşma riskinin yüksek olduğu bilincinde olmalıdır. Sıklıkla kan ve kemik iliği kültürleri yapılmaktadır. Görülen komplikasyonlar klinik seyir ve hastanın durumuna göre idrar, eklem mayi, beyin omurilik sıvısı, lenf bezi ponksiyonu ile alınan sıvı, apse materyali, diğer vücut sıvıları ve dokuları da kültür için kullanılabilir (37).

Otomatik lizis-santrifüzyonlu kültür sistemleri, haftalar içindeki bakteri üretimini günlere indirmesine rağmen, klinik laboratuvar brusella şüphesinde uyarılmalıdır. Çünkü otomatik kültür sistemleri kullanılsa da bakteri 5 günden daha kısa sürede üretileceği gibi üremesi 3 haftaya kadar uzayabilir. Otomatik kültür sistemlerinde de bazı gram negatif bakterilerle (Haemophilus Influenzae tip b) karışabileceğinden ötürü, dikkatli olunması önerilmektedir (1).

Kanda izolasyon oranı, kullanılan metot ve inkübasyon süresinin uzunluğuna bağlı olarak değişir. Kan kültürü B. melitensis için iyi bir duyarlılığa sahip iken, B. abortus ve B. suis için duyarlılığı düşüktür. Brusella türleri fakültatif intrasellüler patojen oldukları için kemik iliği kültürleri kan kültürüne göre daha yüksek sonuç verir (7). Gotuzzu ve ark. (38) kan kültürü ile % 70 olan izolasyon oranını kemik iliği kültüründe % 92 bulmuşlardır. Daha önce antibiyotik alanlarda ise izolasyon oranı düşmüştür. Antibiyotik alanlarda izolasyonlar

kan kültüründe % 50, kemik iliği kültüründe % 90 olarak bulunmuştur. Kandan izolasyonlar hastalığın subakut ve kronik formlarında azalırken, kemik iliği kültüründe yalnız kronik formda azalmıştır. Ayrıca bakteriyel çoğalma kemik iliği kültürlerinde kan kültürlerine kıyasla daha çabuk olmuştur (38).

### c-Moleküler Testler

#### c-1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Bruselloz tanısında Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), kültür ve serolojik testlerden daha duyarlıdır. Tüm materyaller için uygun bir testtir ayrıca tanı amaçlı kullanılabilceği gibi; tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. 16S rRNA gen dizisini temel alan PZR metodları güvenilir sonuçlar vermiştir. DNA düzeyinde brusella'ya en yakın bakteri Ochrobactrum' dur, çapraz reaksiyon olabilir ancak çok nadirdir, ayrıca bu bakteri ile enfeksiyon çok nadirdir. PZR testinin sensitivite ve spesifitesi fokal komplikasyonu olan (menenjit, endokardit, orşit-epididimit gibi) hastalarda ve tedavi sonrası relapslarda yüksektir. Tüm kanda hemoglobin, insan DNA' sı gibi inhibitörler olduğundan serum örneklerinde çalışma tüm kanda çalışmaya göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir (37,39).

#### c-2 Multipleks PZR ve Real-Time PZR

Değişik biyolojik ajanlara spesifik primer setlerden hazırlanan bir kokteyl tek tüpte çalışılabilir. Leptospira ve brusella türleri için hazırlanan multikompleks PZR deneyi % 100 sensitivite ve % 93 spesifite göstermiştir (37). 2001 yılında bruselloz tanısında real-time PZR tekniği geliştirilmiştir. Real-time PZR brusella tanımlanmasında zamanı çok kısaltır (37).

#### c-3 Restriction Fragment Length Polimorphism

Brusella türleri arasındaki yüksek DNA homolojisi, brusella suşlarını tür düzeyinde ayırt etmeye olarak tanımaz. Türe özel restriction fragment length polimorphism genusun üyelerini ayırmada kullanılabilir (37).

### 2- İndirek Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler)

Brusella türleri üreme zamanı; kültür ortamı, dolaşımdaki bakterinin miktarına ve kan kültür tekniğine bağlıdır. Hastanın önceden antibiyotik kullanmış olması da sonuçları değiştirir. Bu sebepler nedeniyle kan kültürleri ile hastalık tanımlanamadığında serolojik testler tanıda önemli bir rol oynar (37,39). Serolojik test sonuçları ancak enfeksiyon sırasında immun yanıtın gidişi ve brusellozda değişik dönemlerdeki tedaviler bilinirse doğru olarak ifade edilebilir.



#### a. Rose Bengal Testi

Rose bengal testi, küçük sağlık birimlerinde veya polikliniklerde bruselloz tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan bir lam aglütinasyon testidir. Brucella abortus 99S suşunun süspansiyonu Rose Bengal boyası ile boyanır ve pH 3,65' e ayarlanır. pH 3,65' e ayarlandığından serumdaki IgM' lerin aktivitesi önlenmiş olur ve sonuçta bu test ile saptanan antikorların büyük bölümü IgG yapısındadır. Lam üzerine 0,003 ml antijen ve aynı miktarda hasta serumu damlatılır, 4 dakika süre ile karıştırılıp aglütinasyon olup olmadığı değerlendirilir. En hızlı ve duyarlı tarama testidir. Endemik bölgelerde tüm ateşli hastalara uygulanmalıdır. Yersinia enterocolitica O:9 suşuyla çapraz reaksiyon verebildiğinden yanlış pozitifliklere yol açabilir. Piyasada bulunan Rose Bengal testlerinin sensitivitesi % 96 ile % 100 arasında değişir. Pozitif bulunduğunda serum aglütinasyon testi ile doğrulanmalıdır (37,39).

#### b. Spot Test

Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan kan ile çalışılır. Gerek Rose Bengal, gerekse Spot test' in sonuçları pozitif bulunduğunda tüp aglütinasyon deneyi ile denetlenmelidir. Bu her iki test de ancak tarama testi olarak kullanılır (37,39).

#### c. Brucellergen Deri Testi

Brusella cinsi bakterilerin proteinlerinden elde edilerek saflaştırılan ekstreler, intrakutan olarak enjekte edilir. Test uygulanan ciltte 24 saat içerisinde eritem, ödem ve endurasyon oluşumu reaksiyonun pozitif olduğunu bildirir. Tarama testi olarak kullanılabilir (9).

#### d. Serum Aglütinasyon Testi [(Standart Tüp Aglütinasyon Testi] (Wright Aglütinasyon Testi)

Bruselloz tanısında kullanılan standart serolojik test, serum aglütinasyon testidir (SAT). Yeni tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde SAT' i Brusella aglütinlerini saptamada hala altın standart testtir. B. abortus S99 veya B. abortus 1119 kökenlerinin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonundan elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılması esasına dayanır. Bu antijen LPS benzerliğinden dolayı B. abortus, B. suis ve B. melitensis' e karşı oluşmuş antikorlar tarafından aglütine edilir (37). B. canis' de düz LPS tabaka olmayışından dolayı, bu türe karşı oluşan antikorları saptamada etkin değildir. Tek titre tanı için yeterli olmamakla beraber brusellozda hastaların çoğu 1/160' dan yüksek titrede olmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde düşük titre bulunabilir. SAT' nin düşük spesifitesi diğer proteinlerle olan çapraz

reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. SAT uygun tedavi protokolünün seçiminde ve hastalığın seyirini göstermede önemli olan farklı immunglobulin sınıflarını ayırt etmez (37). Normal olarak bazı kimselerin serumlarında 1/80-1/100 titresinde brusella aglutininleri bulunabileceğinden, hasta serumları 56 °C’ de 30 dakika inaktive edilirse bunların etkisi önlenir (37). SAT’ nde Yersinia enterocolitica, Francisella tularensis, Vibrio cholera gibi diğer gram (-) mikroorganizmalarda aglutinasyonda çapraz reaksiyon sonucu yalancı pozitif sonuçlar görülebilir. Bu yanlış bildirimden kaçınmak için serum 1/320 den daha da dilue edilmelidir (1).

e. Diamino 6, 9 Etoxy Acridin (Rivanol) veya 2-Merkaptoetanol’lü Aglutinasyon Testi

Klasik SAT’ inde saptanan immunglobulinlerin hangi sınıftan olduğu belirlenemez. Brusellozun akut döneminde önce IgM sonra IgG yapısındaki antikorlar sentezlenir. Kronik dönemde IgG antikorlarının yapımı devam eder. Ancak bir çok olguda IgM antikorları, düşük titrelere ve bazen anlamlı titrelere varlıklarını sürdürebilirler. Böyle olgularda olumlu bulunan bir aglutinasyon sonucunun IgM antikorlarından mı yoksa hastalığın kronik olarak devam etmesinden mi olduğunun ayırt edilmesi gerekir. Önemli olan hastalığın aktif olarak sürdüğünü belirleyen IgG antikorlarının varlığını saptamaktır. Bunun için 2-Merkaptoetanol (2-ME) ya da rivanol kullanılır. Her ikisi de IgM’ deki disülfid bağlarını kırarak ve antikorları depolimerize ederek bunların aglutinasyon etkinliklerini yok ederler. Bu işlemi takiben saptanacak pozitiflik IgG’ lere bağlı olacaktır. Ig G aglutininlerin persistansı enfeksiyonun iyileşmediğini düşündürmez (37,39,40). Bir çok araştırmacı 1/160 ve üstü titrelerin aktif enfeksiyonu gösterdiğini, 1/80 titrenin şüpheli olduğunu kabul eder. Ara değerlerdeki titrelerin değerlendirilmesi zordur, çünkü pek çok sağlıklı kişi daha önce brusella türü ile karşılaşmasına bağlı olarak serum-aglutininlerine sahip olabilir. Bu aglutininler belirtisiz veya latent enfeksiyon göstergesi olabilir. Ayrıca aktif brusellozda daha düşük titrelere de rastlanabilir. Hastalığın erken döneminde veya persistant bruselloz olgularında serolojik olarak negatif olan hastaların kan kültürleri pozitif olabilir (yalancı negatiflik). Bu durumdan inkomplet veya blokan antikorların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yalancı negatifliğin görüldüğü diğer bir durum olan prozon olayı ise bakteriyel yüzeyi kaplayan antikor fazlalığında ya da bakteriyel aglutinasyonu inhibe eden spesifik olmayan “serum faktörleri” varlığında gözlenir. Blokan antikorlar ve prozon olayı antihuman antikorların eklenmesi ve santrifüj basamağı ile önlenir.

Sonuç olarak akut bruselloz belirti ve bulguları olan hastaların taranmasında SAT uygun bir testtir. Ancak inkübasyon döneminde, kronik brusellozda ve özellikle aşılama veya enfeksiyon sonucu oluşan antikorların ayırımında kullanımı sınırlıdır (37,39).

#### f. Coombs Testi

İnkomplet veya blokan antikorlar hastalığın akut safhasında olduğu gibi çok yüksek konsantrasyonlarda olmazlarsa konvansiyonel aglütinasyon testlerinde aglütine olmazlar. Brusellozlu hastaların serumlarındaki blokan antikorlarının varlığı coombs testi ile ortaya konabilir. Bu bir aglütinasyon testidir. İnkomplet antikorlar direkt ve spesifik olarak karşı gelen antijene adherans gösterirler. Aglütinasyon testi daha sonra ilave edilen anti-human globulin ile (Coombs serumu) indüklenir. Yüksek devirde santrifüjlemede mekanik olarak inkomplet antikorların aglütinasyonunu provake eder. Bu yöntem prozon olayının hemen hemen tamamını elimine eder. Relapstan sonra coombs testi ile ölçülen ortalama titreler belirgin şekilde artar (37,39).

#### g. Kompleman Fiksasyon testi

Kompleman fiksasyon testi en sensitif ve en spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir. SAT sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, geç kronik safha veya aşılmalarda kompleman fiksasyon testi önemli bir tanı yöntemidir (37).

#### h. Floresans Polarizasyon Testi

Hayvanlarda bruselloz tanısı için geliştirilmiştir.

#### 1. Radioimmunotest

İmmunglobulin gruplarını ayrı ayrı saptayabilmesi sayesinde, akut ve kronik olguların birbirinden ayırt edilebilmesi mümkün olmaktadır. Çok duyarlı bir testtir. Radioimmunoassay kompleks zahmetli ve radyasyon tehlikesi nedeni ile yaygın olarak kullanılmaz (37,39).

#### i. Enzim Linked Immunosorbent Assay

Tüm bakterinin, soluble antijenlerin (örn; S-lipopolisakkarit veya nativ haptin polisakkaridi) veya hücre ekstraktlarına (dış membran, sitoplazmik proteinler) karşı anti-brusella antikorlarını saptamada yararlı olabilir. Antijen veya antikor belirlenmesi için uygulanan duyarlı bir yöntemdir. Bu testte, enzimle işaretli monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Bu nedenle tek serum örneğinde IgG, IgM ve IgA sınıfı antikorlar araştırılarak, hastalık evresi belirlenebilmektedir (37,39,41). Nörobruselloz olgularında, BOS' da antikor aramak için enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) uygun bir yöntemdir (42). Sensivitesi radyoimmunoassay ve immunofloresanassay ile eşittir. ELISA ile yalancı pozitif sonuç, solid fazda uygun antijen kullanılmadığı zaman görülebilir. Kompetitif ELISA'da çapraz reaksiyon indirek ELISA ve konvansiyonel testlere göre daha az görülür. Kompetitif ELISA özgüllüğü % 96,5-100; duyarlılığı ise % 94,8-100 arasında bulunmuştur.

İnsan brusellozunun tanısında uygun bir test olduğu ve bir doğrulama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (37,39).

#### j. İmmunfloresan Test

Konvansiyonel metodlarla karşılaştırıldığında farklı antikor sınıflarını saptamada kullanılır (37).

#### k. Brusella Dipstick Testi:

Brusella spesifik IgM antikorlarının araştırılması için yararlıdır. Hastalığın ortaya çıkışından 2 hafta sonra alınan serumlarda bu testin sensitivitesi % 89, spesifitesi % 98,6 olarak saptanmıştır (37). Uygun laboratuvar şartları olmayan yerlerde ve kırsal bölgede hızlı tanı testi olarak kullanılabilir (37).

#### l. Brucellacapt Testi

Kuyucuklarda gerçekleşen Coombs' lu brusella immunocapture-aglütinasyon testidir. Kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Test brusella' ya karşı oluşan üç antikor da tespit eder. Coombs testi ile sensitivite ve spesifitesi aynıdır. Rose Bengal testi veya dipstick testi gibi hızlı testlerin yerini alamaz, pahalı, kompleks ve zaman alıcıdır. Coombs testi gibi ikinci düzey bir testtir (37).

### **2.14 Ayırıcı Tanı**

Brusellozda asıl dikkatin çekilmesi gereken nokta, bakterinin tüm sistemleri tutabilmesi nedeniyle çok çeşitli klinik tabloların ortaya çıkabileceğidir. Bu nedenle Türkiye gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde, özellikle ateşin eşlik ettiği her durumda bruselloz akla getirilmelidir (11). Tularemi, kedi tırnağı hastalığı, histoplazmoz, koksidiomikoz ve blastomikoz hastalıkları da bruselloza benzer klinik tablo oluştururlar. Tüberküloz, atipik mikobakteri, riketsia ve yersinia enfeksiyonları, hematolojik maligniteler ve romatizmal hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1,9,26)

### **2.15 Tedavi**

Brusella hücre içine yerleştiğinden ve fagolizozom asidik olduğundan dolayı tedavide hücre içine geçebilen ve asidik ortamda etkili olabilen antibiyotikler kullanılmalıdır (9). Monoterapi nüks oranı yüksek olduğundan tercih edilmez. Antimikrobik tedavi semptomları hafifletir, hastalığın seyrini kısaltır, kimi kez yaşamı da tehdit edebilen komplikasyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltır (24). Akut ağır seyirli bruselloz olguları kesinlikle hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Ateş düşene kadar yatak istirahati şarttır. Lökomotor sistem belirti ve bulguları gösteren hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması

semptomatik rahatlamayı sağlar. Ağır seyirli olgularda sıvı-elektrolit dengesi bozulursa mutlaka korunmalı, malnütrisyon durumlarında protein, enerji ve vitamin gereksinimleri karşılanmalıdır. Destek tedavisi antimikrobik tedaviye katkı sağlar ve iyileşmeyi hızlandırır (24). Brusella türlerinin intrasellüler yaşaması ayrıca mikroabseler ve granülomlar oluşturması tedavide problemler yaratmaktadır. İn vitro çalışmalarda birçok antibiyotik brusella suşlarına etkilidir fakat bu bakterilerin makrofaj ve RES hücrelerine yerleşmelerinden dolayı in vivo tedavide etkisi kısıtlı olmaktadır. Makrofaj ve RES hücrelerinin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır. Bu nedenle verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar ve RES hücrelerine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH' da etkili ve tercihen bakterisid etkili olması gerekir. Tedavide başarı, ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya ve tedavi süresini uzun tutmaya bağlıdır (1,9,43). Tedavi fokal ya da sistemik hastalığın varlığına ve hastanın yaş, gebelik, allerji gibi şartlarına bağlı olarak seçilmelidir (24) Brusellozda tedavi, DSÖ' nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımı, hızlı direnç gelişimi ve bakterinin intrasellüler çoğalabilmesine neden olarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine neden olmaktadır (7). DSÖ' nün 1971 yılında, 3 hafta tetrasiklin 2 gr/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) ve 2 hafta streptomisin 1 gr/gün, intramuskuler kombinasyonunu önermiştir. Tetrasiklin ve streptomisin sinerjik etkili olmalarına karşın, bu tedavi ile nüks oranı % 15-26 arasında saptanmıştır (43). 1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; tetrasiklin 2 gr/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) 6 hafta ve streptomisin 1 gr/gün, intramuskuler (total 20 gr olacak şekilde) 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. Bu tedavi ile nüks oranı % 2,8-8,4' lere düşürülmüştür. Streptomisinin 2 haftadan uzun kullanımın nüks oranını azaltmayıp, işitme kaybı riskini arttırdığı saptanınca 2 hafta kullanılması önerilmiştir (24,43). 1986 yılında ise yine DSÖ tarafından hastalığın tedavisinde değişiklik yapılmış ve uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklinin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) ve rifampisin tek doz 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir (44).

Dişlerde kalıcı sarı lekelenmelere neden olduklarından dolayı tetrasiklinler 8 yaş altındaki çocuklarda kullanılamaz. Brusella tedavisinde 8 yaş ve üzerindeki çocuklarda 6 hafta süre ile doksisisiklin+rifampisin, alternatif olarak 6 hafta süre ile doksisisiklin, birlikte 2 hafta süre ile streptomisin veya gentamisin önerilmektedir. Sekiz yaşından küçük çocuklarda ise 4-8 hafta süre ile trimetoprim/sulfametaksazol (TMP-SMZ), birlikte 6 hafta rifampisin önerilmektedir (1). Nörobruselloz, endokardit ve iskelet sistemi tutulumu gibi komplikasyonlar özel durumlardır.

Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS' a iyi geçebilen ve tercihen bakterisidal ilaçlar olmalıdır ve uzun süre kullanım gerekmektedir. Brusella menenjitli çocuklarda antibiyotiklere ek olarak kortikosterid kullanımı faydalı olabilir (3). Brusellozda en önemli ölüm nedeni brusella endokarditidir. Bu olgularda medikal tedaviye ek olarak kapak replasman tedavisi gibi cerrahi yaklaşım da gerekebilmektedir. Brusella menenjitli, osteomyeliti ve endokarditi olan çocuklarda önerilen tedavi 4-6 ay süre ile doksisisiklin, birlikte 2 hafta süre ile gentamisin kullanımıdır. Bu rejime 4-6 ay süre ile rifampisin de eklenebilir (1). Tablo 2' de brusellozlu çocuklarda önerilen tedavi verilmiştir (1). Brusellozlu olgularda cerrahi girişim piyogenik eklem effüzyonlarının drenajı için ve nadiren paraspinal abselerin veya kronik hepatik/splenik abselerin drenajı için de gerekebilir.

**Tablo 2: Brusellalı olgularda önerilen tedavi**

<b>Yaş ve Durum</b>	<b>Antimikrobiale Ajan</b>	<b>Doz</b>	<b>Yol</b>	<b>Süre</b>
<b>8 yaş ve üzeri</b>	<b>Doksisiklin</b>	<b>2-4 mg/kg/gün; maksimum 200 mg/gün</b>	<b>PO</b>	<b>6 hafta</b>
	<b>+</b>			
	<b>Rifampisin</b>	<b>15-20 mg/kg/gün; maksimum 600-900 mg/gün</b>	<b>PO</b>	<b>6 hafta</b>
	<b>Alternatif</b>			
	<b>Doksisiklin</b>	<b>2-4 mg/kg/gün; maksimum 200 mg/gün</b>	<b>PO</b>	<b>6 hafta</b>
	<b>+</b>			
	<b>Streptomisin</b>	<b>15-30 mg/kg/gün; maksimum 1 gr/gün</b>	<b>IM</b>	<b>2 hafta</b>
	<b>veya</b>			
	<b>Gentamisin</b>	<b>3-5 mg/kg/gün</b>	<b>IM/IV</b>	<b>2 hafta</b>
<b>8 yaş ve altı</b>	<b>Trimetoprim Sülfometaksazol (TMP-SMZ)</b>	<b>TMP (10 mg/kg/gün; maksimum 480 mg/gün) SMZ (50 mg/kg/gün; maksimum 2.4 gr/gün)</b>	<b>PO</b>	<b>4-8 hafta</b>
	<b>Rifampisin</b>	<b>15-20 mg/kg/gün</b>	<b>PO</b>	<b>6 hafta</b>
<b>Menenjit Osteomyelit Endokardit</b>	<b>Doksisiklin</b>	<b>2-4 mg/kg/gün; maksimum 200 mg/gün</b>	<b>PO</b>	<b>4-6 ay</b>
	<b>+</b>			
	<b>Gentamisin</b>	<b>3-5 mg/kg/gün</b>	<b>IV</b>	<b>2 hafta</b>
	<b>±</b>			
	<b>Rifampisin</b>	<b>15-20 mg/kg/gün; maksimum 600-900 mg/gün</b>	<b>PO</b>	<b>4-6 ay</b>

Brusellozda tedavi başarısızlığı, akut olgularda üçüncü haftanın sonunda hastanın semptomlarının ve kültür pozitifliğinin devam etmesi, subakut ve kronik olgularda ise tedavi sonunda enfeksiyona ait semptom ve/veya bulguların artması, IgG sınıfı antikor, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artış olması olarak tanımlanır. Tedaviden sonraki 12 ay içinde enfeksiyona ait belirti veya bulguların tekrarlaması, IgG sınıfı antikor düzeyinde artış olması, yeni patolojik radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edilir. Bakteriyojik relaps çoğunlukla tedavinin kesilmesinden 3-6 ay sonra gerçekleşir (43,44,45). Relaps için predispozisyon oluşturan durumlar; yetersiz tedavi, etkinliği az olan antibiyotik tedavisi, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürü, erkek cinsiyet ve trombosit sayısının  $\leq 150.000/mm^3$  olmasıdır. % 10 kadar olguda görülür. Relapsda klinik ve laboratuvar bulguları başlangıç hastalığından daha hafif seyredir. Antibiyotiğe dirençli suşlar bazen izole edilebilmesine rağmen relapsların çoğundan sorumlu değildir. Relapsların temel nedenleri arasında uzun tedavi süresinin tamamlanmasındaki başarısızlıklar ile cerrahi drenaj gerektiren enfeksiyon odaklarının varlığı yer alır. Hemen hemen tüm relapslar antibiyotik tedavisinin tekrarlamasına cevap verirler (7).

## **2.16 Prognoz**

Antimikrobial ajanlardan önce bruselloz uzamış ve ölüme yol açacak bir hastalıktır. Antimikrobial tedavinin yerleşmesinden sonra ölüm sadece belirli organ ya da sistemlerin ağır tutulumunda (endokardit) ya da komplike vakalarda meydana gelmektedir. Hasta spesifik tedaviyi düzenli kullandıysa sonuç mükemmeldir (1).

## **2.17 Korunma**

Hastalığın önlenmesi, mikrobun koyun, keçi, sığır ve diğer mikroorganizmalardan efektif eradike edilmesine bağlıdır (1).

Brusella bulaşının önlenmesi için, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek kullanılması veya sütlerin iyi kaynatıldıktan sonra tüketilmesi gerekmektedir. Özellikle kırsal kesimde yaşayan halk bilinçlendirilmeli, çiğ süttten peynir ve yağ yapımı önlenmelidir. İnsan brusellozunun kontrolü için evcil hayvanlarda hastalığın kontrolü ve eliminasyonu gereklidir. Etkili canlı bakteri aşuları B. abortus (suş 19) ve B. melitensis (suş Rev-1) türlerine karşı hazırlanmıştır ve hayvanlarda koruma sağlayabilir. B. suis veya B. canis' e karşı aşı yoktur. Bu aşular insanlar için patojeniktir ve insanlarda bruselloza neden olabilir. ABD' nde insanlar için patojenitesi daha düşük olan, diğer bir B. abortus (suş RB51) aşısı da geliştirilmiştir ve hayvanlarda kullanılmaktadır. İnsanlar için güvenli ve etkili bir aşı yoktur. Brusella türleri biyolojik silah olarak kullanılabileceğinden insanlar için aşı geliştirilmesine ihtiyaç vardır.



Hayvanlardan hastalığın temas yoluyla bulaşını önlemek için; mezbaha işçileri, veterinerler, hayvan sağlık memurları, hayvan bakıcıları, et paketleyicilerinin, hayvanların atıkları ile temas etmemeleri ve eldiven giymeleri önerilmelidir. Laboratuvar kaynaklı bulaşın önlenmesinde, enfekte materyalle temas durumunda eldiven, gözlük, maske ve önlük kullanılmalı, kültür plakları koklanılmamalıdır (6).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmada 1 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında OMÜ Çocuk Enfeksiyon Servisi' nde Brusella tanısı ile yatırılarak tedavi gören hastalar değerlendirildi. Çalışmaya OMÜ Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı' nda SAT 1/160 ve üzerinde bulunan ve/veya kan/steril vücut sıvısı kültürlerinde brusella bakterisi üreyen 18 yaş altı çocuklar alındı. Brusella tanısı alan 52 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi.

Bu araştırmanın yapılabilmesi için OMÜ etik kurulundan etik kurul onayı alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, geldikleri şehir, başvurdukları mevsim, hayvancılık ile uğraşma, hayvanlarda düşük, çiğ süt ve ürünlerinin tüketimi, başvuru öncesi semptom süreleri (0-2 ay: akut, 2-12 ay: subakut, >12 ay: kronik) ve ailede benzer hastalık tablosu kaydedildi. Geliş yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve mikrobiyolojik incelemeleri (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, sedimentasyon hızı, CRP, SAT, kan kültürü/steril vücut sıvısı kültürü) değerlendirildi.

Bütün laboratuvar çalışmaları OMÜ Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında yapıldı. Tam kan sayımı için 1-2 ml kan EDTA' lı tüpe alındı. Siemens Aduia 2120i makinesine materyal verildi ve sonuçlar okundu. Hemogloblin (Hb) değeri 12gr/dl altında olanlar anemi olarak kabul edildi. Trombosit sayısı 150 bin/uL altı olanlar trombositopeni olarak kabul edildi.

Aspartat amino transferaz (AST) ve Alanin amino transferaz (ALT) ölçümleri Roche/Hitachi Cobas 8000 cihazı kullanılarak yapıldı. AST ve ALT yüksekliği olarak normalin 1.5 katını aşan değerler kabul edildi.

Serum Aglutinasyon Test'inde serum dilüsyonları için 7 tüp ve kontrol için 1 tüp kullanıldı. İlk tüpe 0,9 ml, diğer tüplere 0.5 ml serum fizyolojik kondu. İlk tüpe 0,1 ml hasta serumu ilave edildi. 2-3 kez karıştırıldıktan sonra 0,5 ml 2. tüpe aktarıldı. 2. tüpten 3. tüpe ve aynı şekilde sondan bir önceki tüpe kadar 0,5 ml aktarma işlemleri yapıldı. Bu tüpten 0,5 ml dışarı atıldı. 8. kontrol tüpüne 0,5 ml SF kondu. Daha sonra tüm tüplere 0,5 ml antijen (*B. abortus*, ADR, Mediko Kimya Ltd., Türkiye) dağıtıldı. Antijen ilavesinden sonraki son dilüsyonlar **1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, 1/2560, 1/5120, 1/10240, 1/20480** olarak değişti. Tüpler çalkalanarak karıştırıldı. 37 °C'de bir gece inkübe edildi. Sonuçlar değerlendirilmeden önce kontrol tüpünün aglutinasyon verip vermediğine bakıldı. Sonra diğer tüpler aglutinaskop altında değerlendirildi.

Kan kültürü örnekleri BACTEC 9120 yöntemi ile çalışıldı. Kültürler sinyal olmasa bile Brusella bakterisi normalde geç ürebildiği için 21 gün bekletildi. Bisitopenisi, pansitopenisi ve/veya hepatosplenomegalisi olan olan 12 hastaya kemik iliği yapıldı. Kemik

iliği incelemeleri çocuk hematoloji departmanınca değerlendirmeye alındı. Eklem tutulumu veya santral bulguları olan 14 hastaya manyetik rezonans ile görüntüleme yapıldı.

Tedavide 8 yaş ve üstündeki hastalara doksisisiklin ve rifampin veya doksisisiklin ve streptomisin/gentamisin, 8 yaşın altındakilere de TMP-SMZ ve rifampin tedavisi uygulandı. Menenjit, osteomyelit, artrit dşnlen durumlarda 3' l ( ek olarak streptomisin veya gentamisin) tedavi verildi. Tedavi 6 hafta olarak düzenlendi (1). Menenjit, osteomyelit ya da tedavi uyumsuzluğu durumlarında tedavi süresi uzatıldı.

**İstatistik:** Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve diğerleri ortanca (en küçük-en büyük) ile, frekans veriler ise yüzde (%) ile ifade edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

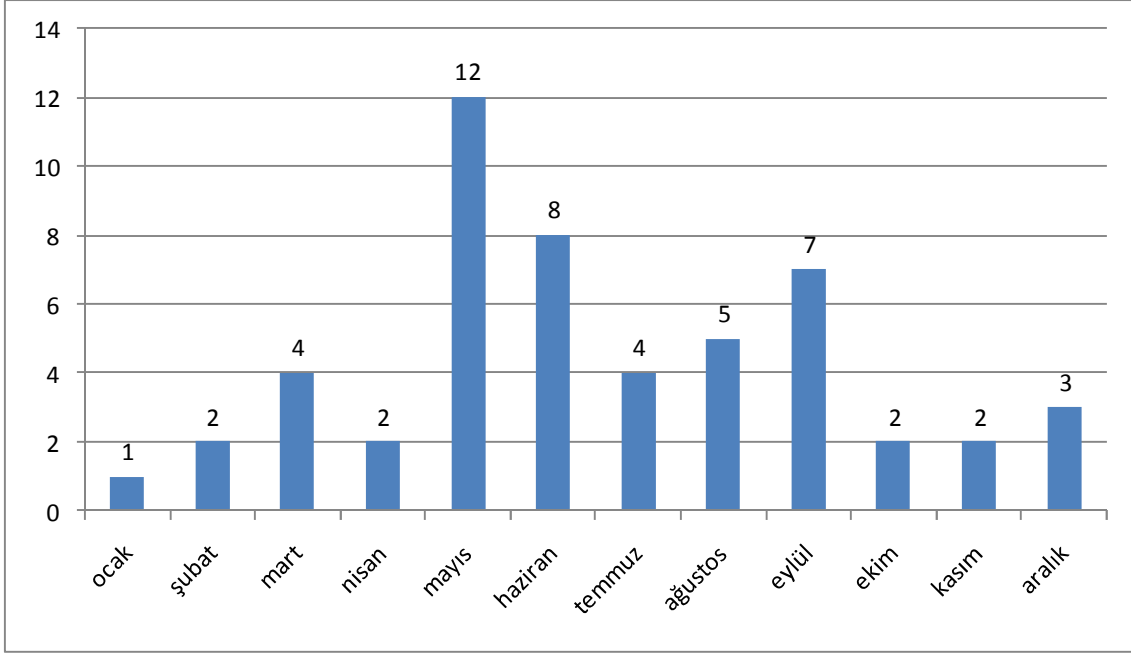
OMÜ Çocuk Enfeksiyon Servisi' nde brusella tanısı alan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 10' u kız (% 19.2), 42' si erkek (% 80.8) idi (Tablo 3). Hastaların yaşı ortanca 11 yaş (min:2-mak:17 yaş) olup, 14 hasta (% 26.9) 8 yaş altında ve 38 hasta (% 73.1) 8 yaş üstünde idi (Tablo 4). Hastaların en çok % 34.6 (18 hasta) oranı ile bahar ayında başvurduğu, ikinci sırada ise % 32.7 (17 hasta) ile yaz ayında başvurduğu gözlemlendi. En çok başvuru % 23.1' lik oranla (12 hasta) Mayıs ayı olarak belirlendi (Şekil 4).

**Tablo 3:** Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kız	10	19.2
Erkek	42	80.8

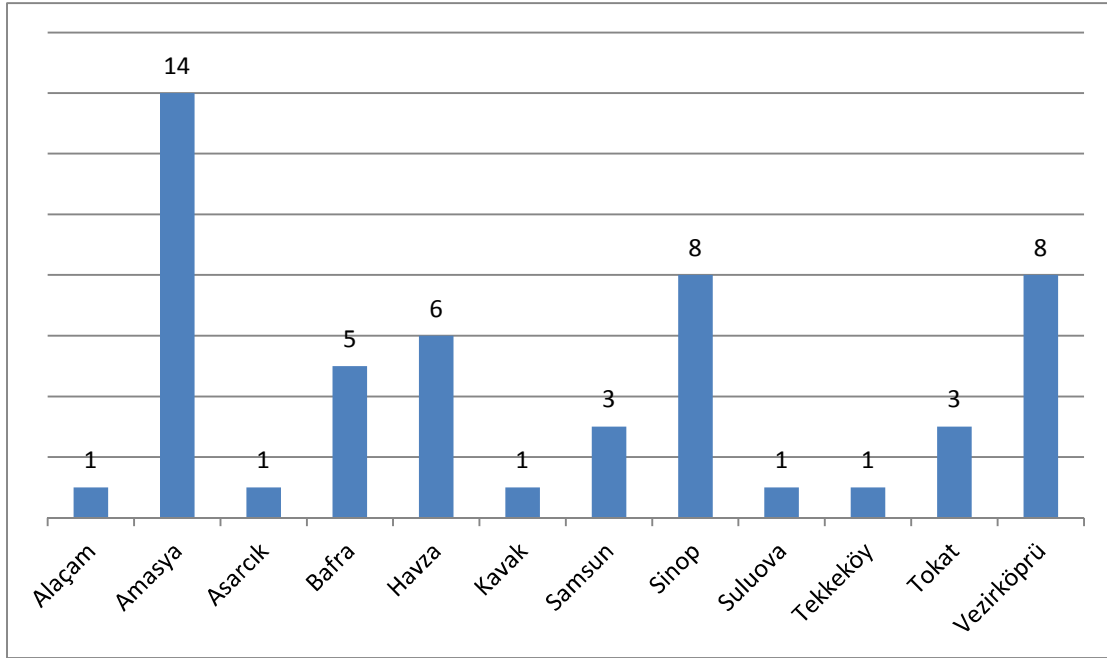
**Tablo 4:** Olguların yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş Aralığı	Sayı	Yüzde (%)
0-2	2	3.9
3-5	10	19.2
6-12	19	36.5
13-18	21	40.4



**Şekil 4:** Olguların başvuru aylarına göre dağılımı

Hastanemize en çok başvuru % 26.9' lik oranla (14 hasta) Amasya merkezden oldu. Samsun merkez % 5.8 (3 hasta) oranında belirlenirken, Samsun ve ilçeleri toplamda % 50 (26 hasta) olarak belirlendi (Şekil 5).



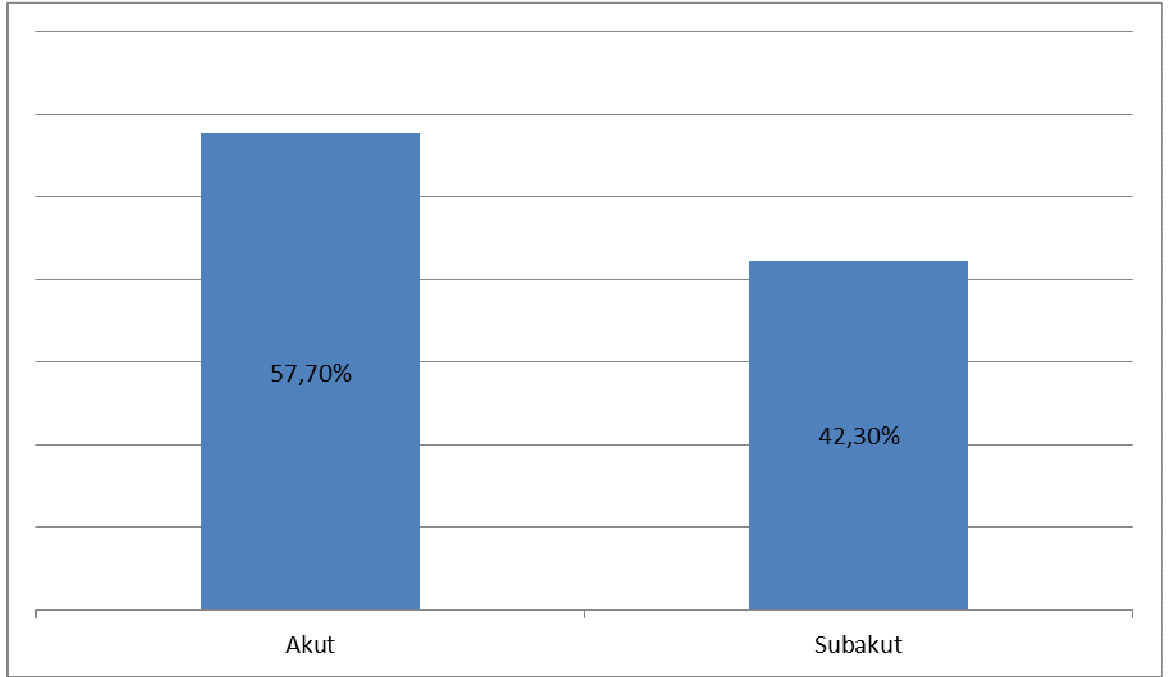
**Şekil 5:** Olguların başvuru yerlerine göre dağılımı

İncelemeye alınan 52 hastanın 39' u (% 75) kaynatılmamış süt ürünleri tüketmekte idi. Kırkbir hastanın ailesi (% 78.8) hayvancılıkla uğraşmakta idi. Brusella tanısı almış hastaların süt tükettikleri hayvanlardaki düşük öyküsü oranı % 26.9 (14 hasta) idi. Onyeddi hastamızın ailesinde (% 32.7) bruselloz geçiren olgu vardı (Tablo 5). Risk faktörlerinden hem hayvancılıkla uğraşmayıp hem de çiğ süt tüketimi olmayan 6 hasta (% 11.5) mevcuttu.

**Tablo 5:** Olguların risk faktörlerine göre dağılımı

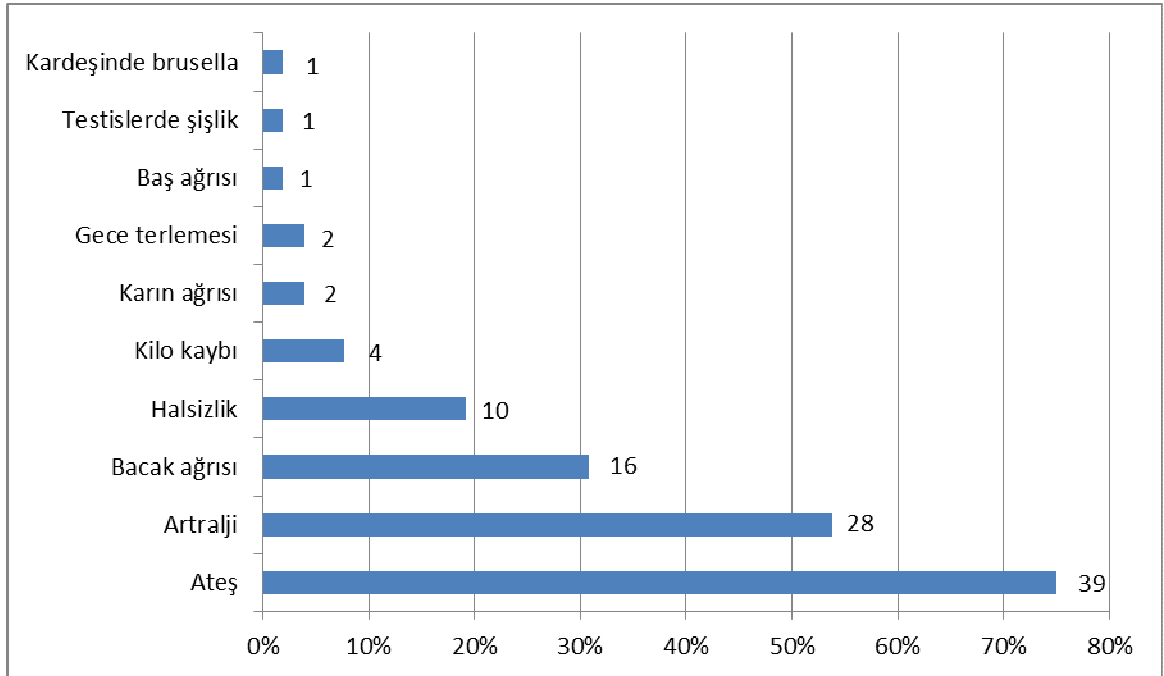
Risk Faktörleri	Sayı	Yüzde (%)
Ailede hastalık	17	32.7
Çiğ süt ve ürünleri tüketimi	39	75
Hayvancılık	41	78.8
Hayvanlarda düşük öyküsü	14	26.9

Başvuru anındaki semptom süresine bakıldığında 30 hasta (% 57.7) akut, 22 hasta (% 42.3) subakut olarak belirlendi. Kronik bruselloz olarak kabul edilen hastamız olmadı (Şekil 6).



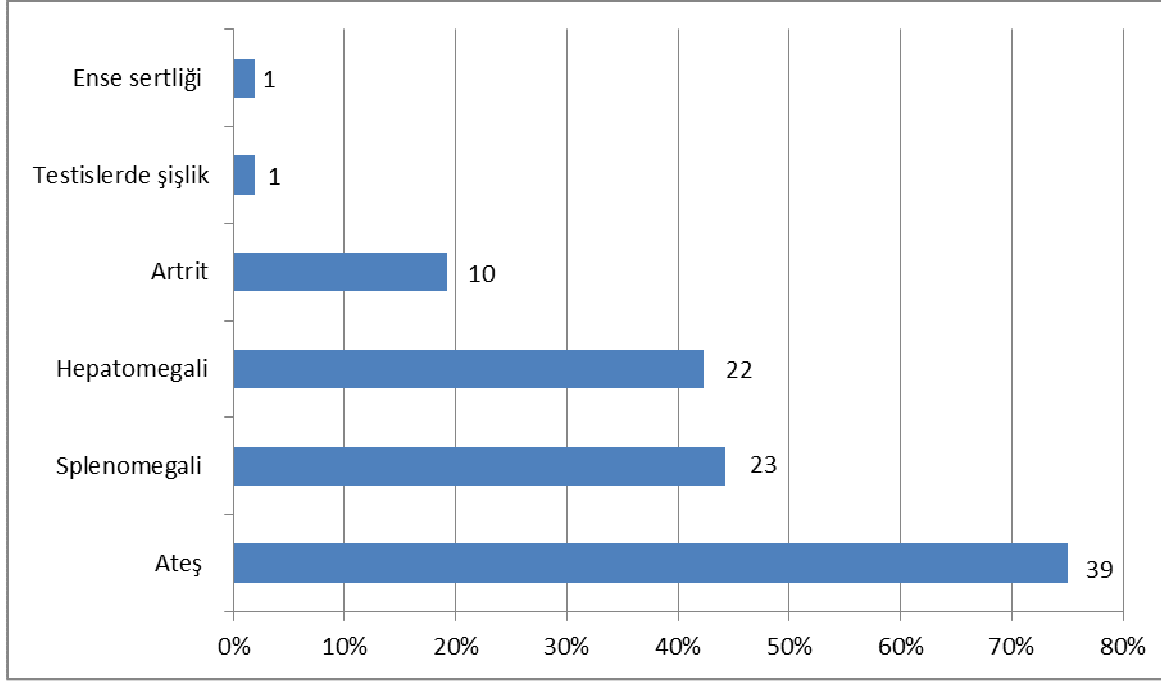
**Şekil 6:** Olgularda semptom süreleri

Başvuru şikayetlerinde ateş 39 hastada (% 75) bulunması ile en sık başvuru nedeni idi. Bunların 9' u (% 17.3) izole ateş ile gelen hastalardı. Ateş şikayetine çoğunlukla artrit-artralji, halsizlik gibi yakınmalar eşlik etmekteydi. Artralji 28 hastada (% 53.8) mevcuttu bunların 10 tanesinde (% 19.2) artrit saptandı. Bunların 9' u kalça (% 17.3), 1' i (% 1.9) diz artritiydi. On hasta (% 19.2) halsizlik ile, 4 hasta (% 7.7) kilo kaybı ile, 2 hasta (% 3.9) karın ağrısı ile, 2 hasta (% 3.9) gece terlemesi ile, 1 hasta (% 1.9) baş ağrısı ile, 1 hasta (% 1.9) testiste ağrılı şişlik ile,1 hasta da (% 1.9) kardeşinde Brusella olması nedeniyle başvurdu. Ayrıca 16 hasta (% 30.8) bacak ağrısı ile, 9 (% 17.3) hasta kalça ağrısı ile ve 3 hasta da (% 5.8) ayak bilek ağrısı ile başvurdu (Şekil 7).



**Şekil 7:** Olgularda başvuru şikayetleri

Fizik muayenede ateş 39 hastada (% 75), HM 22 hastada (% 42.3), SM 23 hastada (% 44.2) saptandı. Hem HM hem SM 19 hastada (% 36.5) gözlemlendi. Artrit 10 hastada (% 19.2) saptandı. Bir hastada (% 1.9) testislerde şişlik, 1 hastada da (% 1.9) ense sertliği fizik muayene bulgusu olarak saptandı (Şekil 8).



**Şekil 8:** Olgularda fizik muayene bulguları

Laboratuvar değerleri incelendiğinde; Hb ortanca değeri 11.7g/dl (min:7.2-mak: 14.3 g/dl) olup, anemi 29 hastada (% 55.6) gözlenmiştir. Ortalama( $\pm$ )SD beyaz küre değeri  $5.785 \pm 2.399$  /mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Beyaz küre ortanca değeri 5100 /mm<sup>3</sup> (min:1860-mak: 12500 /mm<sup>3</sup>) olarak bulunmuştur. Ortalama( $\pm$ )SD trombosit değeri  $222.000 \pm 109.162$  /mm<sup>3</sup> olup, trombositopeni 14 hastada (% 26.9) gözlenmiştir. Trombosit ortanca değeri 251 000/mm<sup>3</sup> (min:3000-mak: 486 000/mm<sup>3</sup>) Bisitopeni 9 hastada (% 17.3) hastada, pansitopeni 7 hastada (% 13.5) gözlenmiştir. AST yüksekliği 18 hastada (% 34.6) gözlenmiş olup, AST ortanca değeri 41 U/L (min:14-mak 443 U/L); ALT yüksekliği 14 hastada (% 26.9) gözlenmiş olup, ALT ortanca değeri 29 U/L (min:7-mak:434 U/L) olarak saptanmıştır. CRP 34 mg/l (min:0-mak:117 mg/l), sedimentasyon hızı ise 23 mm/sa (min:5-min:63 mm/sa) olarak bulunmuştur (Tablo 6).



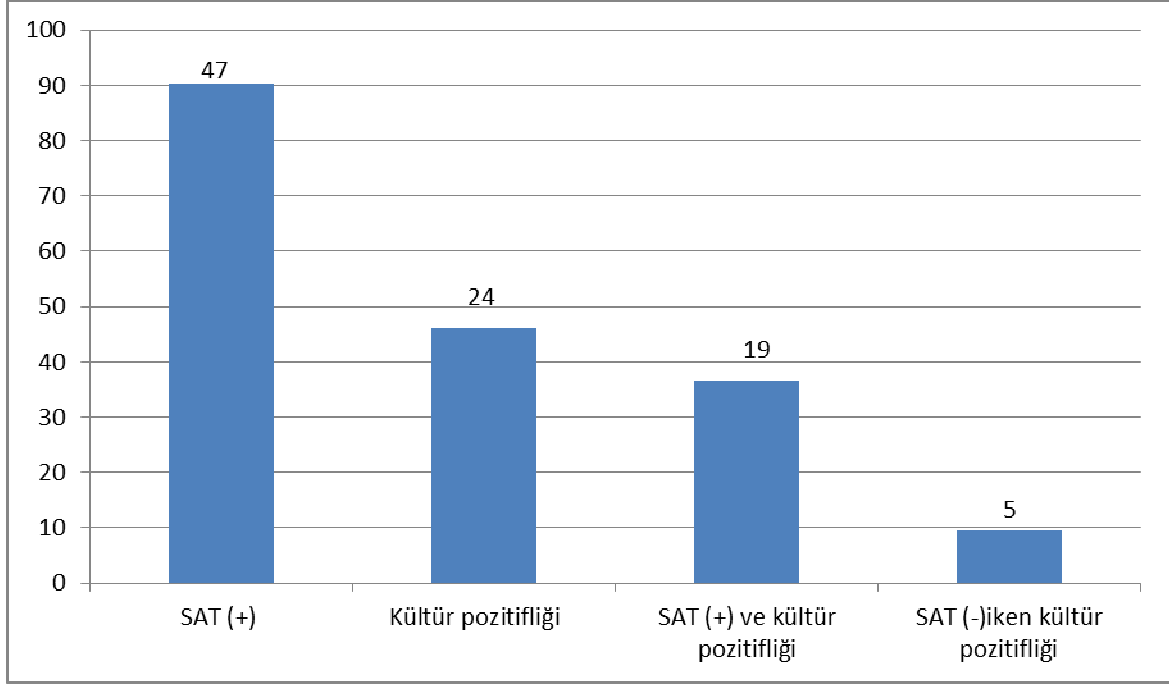
**Tablo 6:** Olgularımızda laboratuvar değerleri

Laboratuvar parametreleri	Birim	Laboratuvar değerleri
Beyaz küre	/mm <sup>3</sup>	5100 (1860-12 500)
Hemoglobin (median,min-mak)	gr/dl	11.7 (7.2-14.3)
Trombosit (median,min-mak)	/mm <sup>3</sup>	251 000 (3000-486 000)
AST (median,min-mak)	U/L	41 (14-443)
ALT (median,min-mak)	U/L	29 (7-434)
CRP (median,min-mak)	mg/L	34 (0-117)
Sedimentasyon (median,min-mak)	mm/sa	23 (5-63)

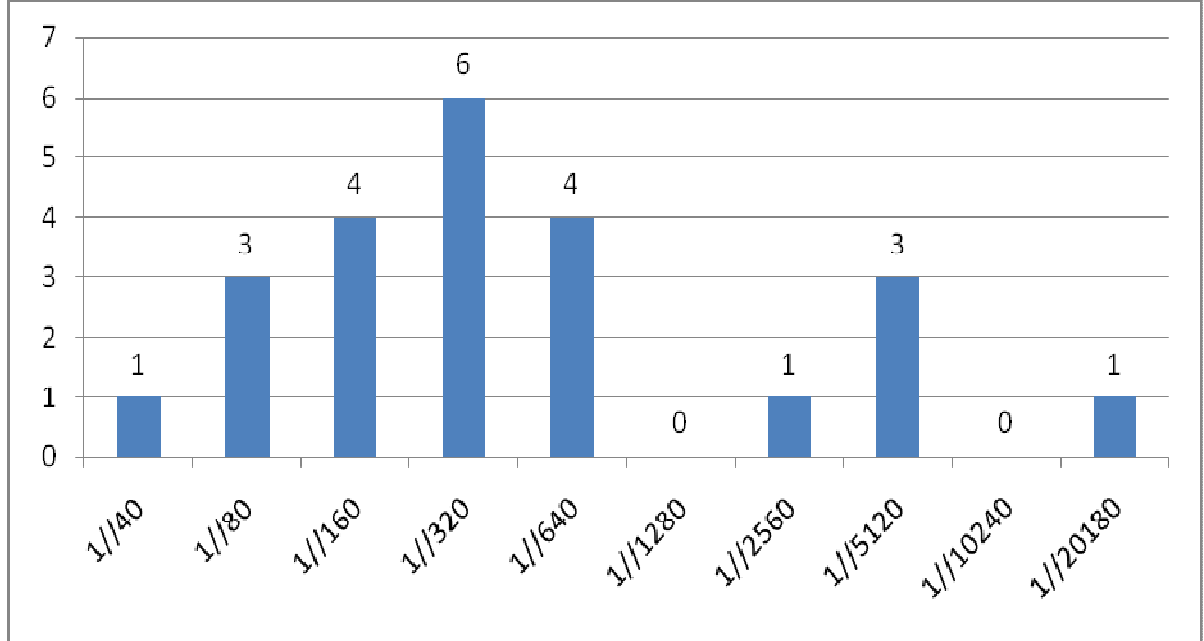
Serum aglutinasyon testi tüm hastalara uygulanmış olup, pozitif olarak kabul edilen 1/160 ve üzerinde değeri bulunan 47 hasta (% 90.4) mevcuttur. Ortanca değeri ise 1/320 (min:1/40-mak:1/20480) olarak bulundu.

Kan kültürü 41 hastadan (% 78.8) alınmış olup, bunların 23'ünde (% 56.1) pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bunların 15' i (% 65.2) B. melitensis olarak tanılandırılmıştır, geri kalanında suş ayrımı yapılamamıştır. Ayrıca 4 hastada da eklem sıvısı kültürlerinde B. mellitensis üremesi saptanmıştır. Eklem sıvısında B. mellitensis üremesi olan 4 hastanın 3'ünün kan kültürlerinde de B. mellitensis üremesi saptandı.

SAT 52 hastanın 47'inde (% 90.4) pozitif olarak bulunmuştur. Geri kalanında 5 hasta (% 9.6) tanı kan veya eklem sıvısı kültürü pozitifliği ile konmuştur. Hem SAT hem de kültür pozitifliği saptanan 19 hasta (% 36.5) hasta mevcuttur (Şekil 9 ve 10).



**Şekil 9:** Kültür ve SAT pozitiflik oranları



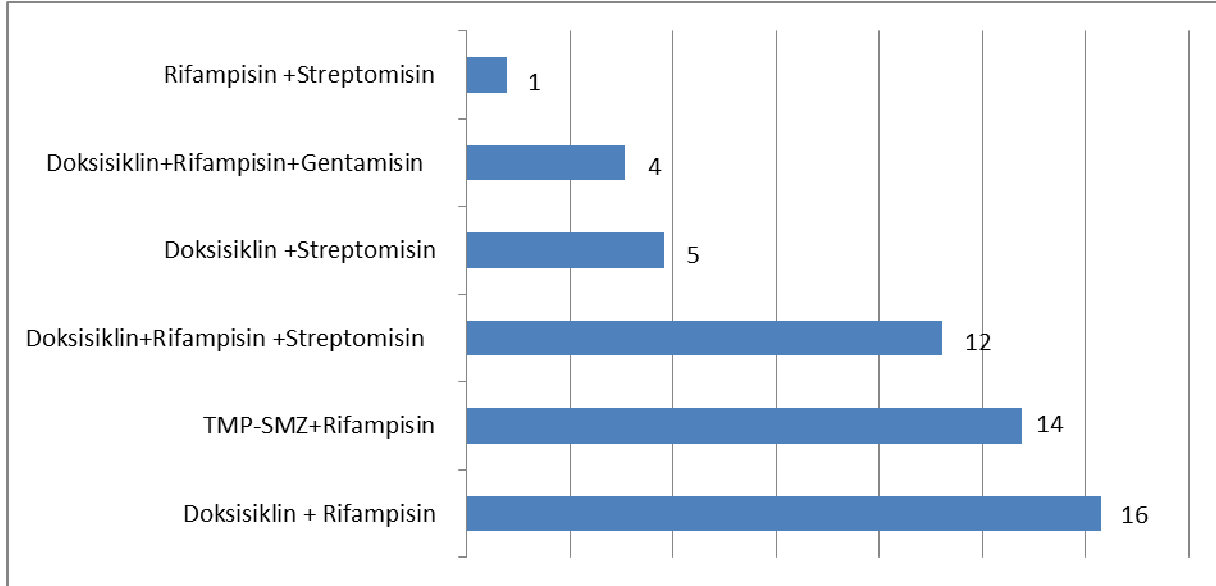
**Şekil 10 :** Kan kültürü pozitif olan hastalarda serum aglütinasyon titresi

Kemik iliği 14 hastaya (% 26.9) yapılmış olup 13 hastada (% 25) normal olarak değerlendirilmiştir. 1 hastada (% 1.9) myeloid seri artmış, normoblast oranı azalmış, 1 adet hemofagositik hücre görüldüğü raporlanmıştır.

Ense sertliği ile gelen 1 hastamıza (% 1.9) lomber ponksiyon yapılmış olup BOS incelemesi normal olarak bulunmuştur. BOS kültüründe üreme saptanmamıştır.

Ense sertliği ile gelen 1 hastamıza (% 1.9) beyin BT tetkiki çekilmiş olup beyin BT' si normal olarak yorumlanmıştır. On iki hastaya (% 23.1) kalça (10 hasta) veya diz (3 hasta) magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki çekilmiş olup, hastaların bir tanesine hem kalça hem diz MRG ekilmiştir. Kalça MRG' larının 7' sinde (% 13.5) artrit ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Diz MRG çekilen olgularda tetkik normal olarak raporlanmıştır.

Elli iki hastanın 41' i (% 78.9) kontrollere geldi. Takipli hastaların tümünde iyileşme gözlendi. Onbir hastanın (% 21.1) takibi mevcut değil idi. Takipli hastalarda relaps olarak kabul edilen hasta olmadı. Üç hastada (% 5.6) tedaviye düzensiz kullanım öyküsü olduğu için tedavi süresi uzatıldı. Hastaların 16' sında (% 30.8) doksisisiklin+rifampisin, 12' sinde (% 23.1) doksisisiklin+streptomisin+rifampisin, 14' nde (% 26.9) rifampisin+TMP-SMZ; 5' inde (% 9.6) doksisisiklin+streptomisin, 4' nde (% 7.7) doksisisiklin+rifampisin+gentamisin, 1' inde (% 1.9) rifampisin+sreptomisin tedavisi uygulandı (şekil 11).



**şekil 11:** Tedavide verilen ilaç kombinasyonları

Tedavi süresi ortancası 6 hafta (min:6-mak:24 hafta) olarak bulundu. Hastaların çoğuna 6 hafta tedavi uygulanmış olup, 1 hasta (% 1.9) nörobruselloz olarak düşünüldüğü için 24 hafta ve 1 hasta (% 1.9) kalçada septik artrit nedeniyle 24 hafta tedavi almıştır. Bir hastaya (% 1.9) kalçada septik artrit olması nedeniyle cerrahi girişim uygulanmış olup geri kalan tüm hastalar sadece ilaç ile tedavi edilmiştir.

Tedavi sırasında hastaların 1' inde (% 1.9) tedavinin 40. gününde doksisisikline bağlı tırnakta renk değişikliği, 1' inde (% 1.9) doksisisikline bağlı özafagit, 1' inde (% 1.9) doksisisikline bağlı allerjik döküntü, 1' inde ise (% 1.9) TMP-SMZ' e bağlı allerjik döküntü saptanmıştır.

Tırnakta renk değişikliği olan hastada, zaten tedavinin 40. günü olduğu için doksisisiklin kesilmiş olup, kontrolde renk değişikliğinin düzeldiği görüldü. Özefajit olan hastamız tedavinin 5. haftasında bu şikayetlerini belirttiği için ilacı kesildi ve 3 gün sonrasında yakınmaları tamamen geriledi. İlaç allerjisi gelişen olgularda da ilaç değişikliği yapıldı.

## 5. TARTIŞMA

Bruselloz dünya genelinde yaklaşık 500 000 kişiyi etkilemektedir (10,46). Bu zoonotik hastalık daha çok koyun ve keçilerde rezervuar olarak bulunmaktadır. Ülkemizde endemik olarak görülmekte olup bölgesel farklılık göstermektedir. İnsidansı coğrafi bölgelere göre değişmekte olup % 1 ile % 26.7 arasında değişmektedir (26). Özellikle hayvancılığın yaygın olduğu Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde karşımıza daha çok çıkar (13,47). En endemik bölge; çiğ köfte ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketiminin daha yaygın olması dolayısıyla Güneydoğu Anadolu Bölgesi' dir (48). Hastalığın en yaygın bulaş yolu ise kaynatılmamış süt ve süt ürünlerinden yapılan peynir ve krema yağının tüketilmesidir (48,49). Gelişmiş ülkelerde hayvanların düzenli kontroller ile aşılınması, bildirim sisteminin iyi çalışması, yaşlı ve enfekte hayvanların imha edilmesinin yanısıra ve pastörize süt tüketiminin önemindeki bilincin artışıyla görülme sıklığının giderek azaldığı kaydedilmiştir (3).

Hastalık her yaştan kişiyi etkileyebilmektedir. İran' da çocuklarda yapılan bir çalışmada (50) ortalama yaş 8,02 iken vakaların % 60' ı erkek, Suudi Arabistan' daki çalışmada (51) ortalama yaş 7.4 iken vakaların % 58.3'ü erkektir. Türkiyedeki çalışmalarda ise ortalama yaş oranları Çatakli ve ark (52), Karadağ-Öncel ve ark. (46) ve Çelebi ve ark. (26) çalışmalarında benzer şekilde olup sırasıyla 10.5-11.2-10 yaş iken erkek cinsiyet oranları da sırasıyla % 75- % 54- % 63'tür. Bizim çalışmamızda da ortanca yaş 11 iken erkek cinsiyet oranı % 80.8' dir. Puberte öncesi yaş ve erkek cinsiyetin daha yoğun olduğu görülmektedir. Bu durum erkek cinsiyetin, çiğ süt ürünlerinin tüketilmesinin yanı sıra büyük oranda hayvanlarla daha çok temas etmesini akla getirmektedir. Erkek çocukları hayvan bakımında daha çok rol oynanadığı için erkek cinsiyet oranı daha yüksektir. Süt çocuğu ve oyun çocuğunun daha az etkilenmesi, bu dönemdeki çocukların beslenmelerine daha özenli davranılması, o gruba süt ürünlerinin kaynatıldıktan sonra verilmesi, o yaş grubundaki düşük insidansı açıklar. Ancak çalışmamızda iki yaşında olan iki olgu da vardır.

Türkiye'de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmesine rağmen, genellikle koyunların yavrulama dönemi ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında daha sıktır (46,53,54). Sasan ve ark. (50) benzer şekilde brusellozun yaz aylarında % 45.9' luk oranla daha sık başvurduğunu belirtmişlerdir. Türkiye' de yapılan 1028 vakalık çalışmada ilkbaharda başvuru % 30.6 olarak saptanmıştır (47). Bizim çalışmamızda da % 34.6 ile en çok bahar ayı, 2. sırada ise % 32.6 ile yaz ayında hastaların başvurduğu gözlemiştir.

Brusellozda en önemli risk faktörleri kaynatılmamış süt ürünleri ile beslenme alışkanlığı ve hayvancılığın yaygın olmasıdır (26). Ülkemizde en çok bulaşın en çok çiğ süttten yapılan peynir ve krema yağıyla olduğu belirlenmiştir (7). Bizim olgularımızın % 75' i kaynatılmamış süt ve ürünlerini tüketmekte ve % 78.8' i hayvancılıkla uğraşmakta idi. Ayrıca olguların % 32.7' sinin ailesinde bruselloz öyküsü vardı. Bu durum Çelebi ve ark. (26) yaptığı çalışmada kaynatılmamış süt tüketimi % 51.6, hayvancılık % 22.6, ailede bruselloz % 32.3 olarak, Karadağ-Öncel ve ark. (46) yaptığı çalışmada ise kaynatılmamış süt tüketimi % 53.3, hayvancılık % 26.6, ailede bruselloz % 33.3 oranında saptanmıştır. Tanır ve ark.' nın (56) çalışmasında kaynatılmamış süt tüketimi % 71.1 hayvancılık % 45.6, aile öyküsü % 15.6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki hayvancılık ve süt ürünleri tüketme oranının daha yüksek olması hayvancılıkla uğraşmayan kentsel kesimin daha tedbirli davranmasıyla açıklanabilir. Aile öyküsü ise diğer çalışmalar paralel olarak bulunmuştur.

Bruselloz akut, subakut, kronik formlarda görülebilir, relaps olarak da karşımıza çıkabilir. Çocuklarda ortalama olarak % 50 akut, kalan % 50 ise subakut ya da subklinik seyretmektedir (26,47,57). Multisistemik bir hastalık olup genelde vücuda alındıktan 2 hafta sonra sistemik bulgular ortaya çıkar, fakat bazen 3 aya kadar da uzayabilir. Çalışmamızda brusella hastalığı olan çocuklardaki başvuru anındaki semptomlar değerlendirildiğinde olguların % 57.9 akut, % 42.1 subakut olarak değerlendirilmiş olup kronik bruselloz olgusu saptanmamıştır. Karadağ-Öncel ve ark. (46) akut hastalık oranı % 66.6 olup subakut hastalık oranı ise % 33.4' tür. Yetişkinleri de içeren 1028 vaka içeren Buzgan ve ark. (47) çalışmasında ise olguların % 62.6 akut, %21.6 subakut, %13.6 kronik brusella olarak değerlendirilmiştir. Bu oranlar Shaalan ve ark. (58) Suudi Arabistan' da yaptığı 115 vakalık çalışma ile benzer bulunmuştur. Artrit, düşmeyen ateş gibi olgularda tanı daha kısa sürede konulup akut bruselloz olarak değerlendirmeye alınırken, spesifik olmayan halsizlik gibi semptomlar hastaneye başvuruyu ve tanıyı daha geciktirerek olguların subakut bruselloz olarak değerlendirilir. Kronik bruselloz karşımıza çok çıkmamakla birlikte endemik olan bölgelerde tedavi başarısızlığıyla görülebilir.

Bruselloz hafif formdan fatal formlara kadar değişebilen spektrumda klinik tablolara neden olan bir sistemik enfeksiyon hastalığı olup klinik belirti ve bulgular çoğunlukla özgül değildir (1). Kutanöz, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik, genitoürüner, respiratuvar, kardiyolojik, osteoartikuler bulgularla karşımıza çıkabilir. Hastalarda brusella tanısını koymakta gecikmemek için klinisyenin hastalıktan şüphelenmesi ve ilgili testlerin istenmesi

gereklidir. Brusellada spesifik olmayan semptomlarla başvuru oranı fazla olduğundan, brusella tanısından şüphelenmek ve akla getirmek tanıyı koymamıza yardımcı olur.

Karadağ-Öncel ve ark. (46) çalışmasında olguların başvuru semptomlarında ateş % 93.3, halsizlik % 86.6, artralji % 53.3 oranında bulunmuştur. Çelebi ve ark. (26) ise olgularında ateş % 88.7, artralji % 64 oranında bulmuşlardır. Buzgan ve ark. (47) çalışmasında artralji % 73.7; ateş % 72.2 olarak karşımıza çıkarken, çalışmamızda ise yine ilk sırada ateş yüksekliği % 75' lik oranında, artralji 2. sırada % 53.8 oranında bulunmuştur. Başvuru semptomlarındaki bulgularımız literatür ile uyumludur. Ateş ve artralji brusellada karşımıza en sık çıkan semptomlardır.

Brusellozlu olgularda; iştahsızlık, diare, karın ağrısı ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal semptomlar olabilir (59). Bu bulgular brusellozda mezenterik lenfadenit ya da payer plaklarında inflamasyon ve ülserasyona bağlı olabilir (56). Buzgan ve ark. (47) çalışmasında % 6.7 oranında karın ağrısı bulunurken, çalışmamızda % 3.8 oranında karın ağrısı bulunmuştur.

Bakteriyemili olguların % 50' sinde HM % 25' inde SM bildirilmiştir (27) ve hepatosplenomegaliye spesifik olmayan AST ve ALT yükseklikleri eşlik edebilir. Bizim çalışmamızda % 42.3 HM, % 44.2 SM saptanmıştır. Çelebi ve ark. (26) HM' yi % 24.2, SM' yi % 17.7 oranında saptanmış olup, Tanır ve ark. (56) ise çalışmalarında HM' yi % 15.6 SM' yi % 11.11 oranında bulmuşlardır. Karadağ-Öncel ve ark. (46) % 7 oranında SM saptamış olup HM saptadıkları hasta olmamıştır. Değişik çalışmalardaki bu çeşitliliğin fizik muayene bulgularından HM ya da SM' nin brusella tanısında spesifik bir yeri olmadığını göstermektedir. Bakteriyemili olgularda HM ve SM' nin daha sık olduğu düşünülmektedir.

Fizik muayenede artrit önemli bir yer tutabilir. Bazen artrit etyolojisi araştırılan hastalara brusella tanısı konulmaktadır. Shaalan ve ark. (58) 115 vakalık serilerinde olguların % 70' inde artrit saptamışlardır. Tanır ve ark. (56) artrit % 6.7 oranında, Çelebi ve ark. (26) % 29 oranında, Karadağ-Öncel ve ark. (46) ise % 46.6 oranında saptamıştır. Buzgan ve ark. (47) çalışmasında ise artrit % 14.3; çocukları içeren hastalar incelendiğinde artrit % 21.8 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda % 19.2 oranında artrit saptanmış olup literatür ile uyumludur.

Anemi, beyaz küre düşüklüğü, trombositopeni, bisitopeni veya pansitopeni brusellozda görülebilen hematolojik bulgular olup, bu hastalarda kan değerleri tamamen de

normal olabilir (46,60). Brusellozdaki kan değeri anormallikleri genellikle çok fazla olmayıp tedavi gerektirmezler. Genellikle tedaviyle beraber kan değerlerindeki anormallikler de geriye döner. Ancak bazen ağır trombositopeni, lökopeni gelişen olgular da olabilmektedir (53).

Hastalarımızın % 55.6' sında anemi görülmüş olup bu oran Türkiye' deki sağlıklı populasyondaki anemi ortalamasının oldukça üstündedir. Bruselladaki anemi mekanizması demir metabolizmasındaki enfeksiyona sekonder azalmaya, hipersplenizim, kanama, kemik iliği baskılanması veya otoimmün hemolize bağlı olabilir (61). Anemi Palanduz ve ark. (62) çalışmasında % 58.1, Çataklı ve ark. (52) çalışmasında % 51, Karadağ-Öncel ve ark. (46) çalışmasında % 16.6 olarak bulunmuştur. Buzgan ve ark. (47) çalışmasında ise anemi % 47.4 olarak bulunmuştur.

Bruselladaki trombositopeni mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, hipersplenizim, septisemiye bağlı kemik iliği supresyonu, hemafagositoz veya trombositlerin periferik immun destruksyonuna bağlı olabilir (63). Çalışmamızda trombositopeni % 26.9 oranında görüldü.

Çalışmamızda iki olguda da ağır trombositopeni ve lökopeni saptanmış olup bu olgular hayvancılıkla uğraştıkları ve yaz ayında başvurdukları için ilk olarak Kırım-Kongo kanamalı ateşi düşünülmüştür. Yoğun destek tedavileri alan bu hastalarda Kırım-Kongo kanamalı ateşine yönelik serolojik tetkiklerin negatif gelmesi ve kan kültürlerinde brusella üremesi ile bruselloz tanısı konmuştur. Literatürde de Almış ve Yakıncı (64) kene ısırığı öyküsü ve ağır trombositopenili bir hastada ilk başta Kırım-Kongo kanamalı ateşi düşünmüş olup sonrasında tanısı brusella olarak kesinleşen bir hasta bildirmişlerdir. Bu tabloda gelen olgularda ilk etapta Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığı düşünülüp destek tedavileri başlansa da özellikle Kırım-Kongo kanamalı ateşi serolojik testleri negatif gelen hastalarda Brusella hastalığı da akılda tutulmalıdır.

Pansitopeni, ateş, kilo kaybı şikayetleriyle başvurmuş hastalarda yine öncelikli olarak malignite düşünülmüş olup, ekartasyon amaçlı kemik iliği yapılmış ve normal olarak sonuçlanmıştır. Brusella tanısı, SAT ve/veya kan kültürü sonucunda konulmuş olup, brusella tedavisi ile hastaların kan değerleri normal aralıklarına dönmüştür.

Brusellozlu hastalarda karaciğer enzimlerinde bir miktar yükselme görülebilir ancak hepatik yetmezlik nadiren bildirilmiştir (47,53,57). Genellikle sublinik olarak karşımıza çıkar. Çalışmamızda AST artışı % 34.6 ve ALT artışı % 26.9 oranında saptanmıştır. Brusella



karaciğer absesi, karaciğer yetmezliği, akut kolesistit, pankreatit spontan peritonit gibi tablolara nadiren neden olabilmekle beraber bizim hastalarımızda bu durum karşımıza çıkmamıştır.

Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP değerlerindeki artış sırasıyla % 48 ve % 68 oranındadır. Çelebi ve ark. (26) yaptığı çalışmada sedimentasyon hızı hastalarının % 41'inde pozitif, CRP değeri hastaların % 40'ında pozitif olarak bulunmuştur. Bu testlerin hiçbirinin tanı koydurucu özelliği yoktur (46,65). Ayrıca bazı yayınlarda akut faz reaktanlarının büyük bir kısmının normal olarak bulunduğu belirtilmiştir (65).

Bruselloz tanısında altın standart kan ve/veya steril vücut sıvısında Brusella mikroorganizmasının üremesidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, brusellalı olgularda kan kültüründe üreme oranı % 7-41 arasında bildirilmiştir (26,46,47,56). Çalışmamızda kan kültürü pozitiflik oranı % 55.8 olup diğer çalışmalara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki hastaların hepsinin hastanede yatırılarak izlenen hasta olması ve tedavi öncesi kan kültürlerinin alınması ile ilişkili olabilir. Ayrıca brusella yavaş üreyen bir mikroorganizma olduğundan, klinisyen olarak bölümümüzün bruselladan şüphelendiğinde laboratuvarı arayarak bildirmesi kültür plaklarının daha uzun süre bekletilmesi sonucu üreme oranında artışa katkıda bulunmuş olabilir.

Bruselloz tanısında en sık kullanılan testlerden biri olan SAT 1/160 ve üzeri durumlarda pozitif kabul edilmektedir. Duyarlılığı % 65-95 oranında değişmektedir (56). Çalışmamızda SAT % 90.4 pozitif olarak bulunmuştur. Bu durumun nedeni normal sağlıklı popülasyondada özellikle de endemik bölgelerde brusella antikorlarının daha önceden karşılaşmaya bağlı olarak bir miktar bulunabilmesidir. Bu durum serolojik testlerin başarısının düşmesine yol açmaktadır. Ayrıca erken aglütinasyon testlerinde negatif sonuç prozon dönemine bağlı olabilir. Akut brusella enfeksiyonu olan hastalar 1/160 titreye 3 hafta içerisinde kolaylıkla ulaşırlar (10,66). Çalışmamızda SAT negatif gelen 5 olguda (% 9.6) hastaya kan ve/veya eklem sıvısı kültürde brusella mikroorganizmasının üremesiyle tanı konmuştur. Bu nedenle SAT negatif olsa bile kültür incelemesi yapılması tanının konulmasına yardımcı olmaktadır.

Brusellada tedavinin amacı akut hastalığı kontrol altına almak, komplikasyonları ve relapsları engellemektir (53). Brusella türleri, hücre içinde yaşayan patojenler olduğundan, tedavide ancak hücre içine etki edebilen ilaçların yeterli sürede uygulanması başarı

sağlamaktadır. Brusellada tekli antibiyotik uygulaması tedavi sonrası klinik relaplara yol açabildiğinden önerilmemektedir (1,67).

Tedavide 8 yaşından küçük çocuklara TMP-SMX+rifampisin, 8 yaş ve üstü çocuklara doksisisiklin+rifampisin veya doksisisiklin+streptomisin veya gentamisin uygulandı. Tedavi süresi 6 hafta olarak belirlenirken komplike olgularda uzatıldı. Takiplerinde sadece 1 olgu hariç hepsi medikal tedaviye cevap verdiler. Bir olguda cerrahi girişim uygulandı. Çalışmamızda relaps gözlenmedi. Çelebi ve ark. (26) çalışmasında relaps % 4.8, Karadağ-Öncel ve ark. (46) çalışmasında relaps % 6.6 oranında gözlemlendi. Abuhandan ve ark. (48) çalışmasında relaps görülmemiştir. Tedavinin uzun süreli ve ikili antibiyotik uygulaması bizde relaps olmamasını açıklayabilir.

Sonuç olarak çocukluk çağı brusellozu ülkemizde önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler. Farklı klinik tablolarda görülebmesinden dolayı tanıda brusella hastalığı akılda tutulmalıdır. Ateş, halsizlik, iştahsızlık, terleme, eklem ağrısı veya şişliği ile sağlık kurumlarına getirilen her hastada hayvan teması, pastörize olmayan süt ve süt ürünlerini kullanım öyküsü sorgulanmalı ve brusellaya yönelik tetkikleri istenmelidir. Bu hastalığın ciddi komplikasyonlara yol açabilmesinden dolayı, tanısı konulduktan sonra uygun kombine antibiyotik tedavisi uygun süre uygulanmalıdır.

Ayrıca brusella bildirimi zorunlu ve önlenbilir bir hastalıktır. Hastalığın eradikasyonu; bildirim sisteminin düzenli olması, hayvan kontrollerinin düzenli yapılması, hastalıklı hayvanların belirlenmesi ve toplumumuzun kaynatılmamış süt ve ürünlerini tüketmemesi yönünde bilgilendirilmesiyle mümkün olabilmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1-Çalışmaya brusella tanısı ile çocuk enfeksiyon servisinde yatırılarak tedavisi düzenlenen 52 hasta dahil edildi.

2-Hastaların 10' u kız (% 19.2), 42' si erkek (% 80.8) olup, ortalama yaşları 11 yaş (min:2-mak:17 yaş) idi.

3-Hastaların en çok bahar % 34.6 ve yaz aylarında % 32.7 başvurduğu gözlemlendi.

4-Risk faktörlerinden kaynatılmamış süt tüketen 39 hasta (% 75), hayvancılıkla uğraşan 41 hasta (% 78.8) mevcut olup, ailesinde bruselloz geçiren hasta sayısı 17 (% 32.7) idi.

5-Hastaların 30' u (% 57.7) akut, 22' si (% 42.3) subakut olarak değerlendirildi, kronik olarak değerlendirilen hastamız olmadı.

6-Başvuru semptomlarında en sık ateş gözlenmiş olup 39 hastada (% 75) mevcuttu. İkinci sırada ise artralji 28 hastada (% 53.8) saptandı. Artraljisi olan 28 hastanın 10' unda (% 19.2) artrit vardı. Artritlerin 1 tanesi diz, kalan 9 tanesi de kalça artritiydi.

7-Hepatomegali 22 hastada (% 42.3), splenomegali 23 hastada (% 44.2) saptandı.

8-Anemi 29 hastada (% 55.6), pansitopeni 7 hastada (% 13.5), trombositopeni ise 14 hastada (% 26.9) gözlemlendi. Trombosit ortalama değeri 251 000 /mm<sup>3</sup> (min 3000-mak 486 000 /mm<sup>3</sup>) olarak saptandı.

9-SAT tüm hastalardan çalışılmış olup 47 hastada (% 90.4) pozitif olarak bulundu. Kalanlarda tanı kan veya eklem sıvısı kültür üremeleri ile konuldu. Kan kültürü de 41 hastadan (% 78.8) alınmış olup, bunların 23' ünde (% 56.1) pozitif olarak bulundu.

10-Kemik iliği 14 hastaya (% 26.9) yapılmış olup bunların 13' ü normal, kalan 1' i ise myeloid serinin arttığı, normoblast oranının azaldığı ve bir adet hemofagositik hücre görüldüğü şeklinde yorumlandı.

11-Hastaların 16' sına (% 30.8) doksisisiklin+rifampisin, 14' üne (% 26.9) rifampisin+TMP-SMZ, 12' sine (% 23.1) doksisisiklin+rifampisin+streptomisin, 5' ine (% 9.6) doksisisiklin+streptomisin, 4' üne (% 7.7) doksisisiklin+rifampisin+gentamisin, 1' ine de (% 1.9) rifampisin+ streptomisin tedavisi uygulandı.

12-Hastaların tümüne 6 hafta süre ile tedavi uygulanırken nörobruselloz olarak düşünölen bir olguya ve septik artrit düşünölen bir olguya 24 hafta tedavi verildi.

13-Kontrollere gelen 41 hastanın hepsinde iyileşme gözlendi ve relaps kabul edilen hasta olmadı.

14-Sonuç olarak brusella bölgemizde hala önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek ateş, artrit, artralji gibi semptomlarla başvuran hastalarda aile öyküsü, hayvancılık, kaynatılmamış süt ürünleri tüketimi sorgulanmalı ve brusella hastalığı akılda tutulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed., Philadelphia: WB Saunders, 2013:980-982.
2. American Academy of Pediatrics. Brusellozis. In: Pickering LK, Kimberlin DW, Baker CJ, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012:256-258.
3. Edward JY. Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:861-865.
4. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complication and treatment outcome of brusellozis in Turkish children. Pediatrics International 2009;51:114-119.
5. Palanduz A, Telhan L, Kadioğlu LE, Erdem E, Öztürk AO. Çocukluk çağında bruselloz: 43 olgunun değerlendirilmesi. Çocuk Enf Derg 2007;1:139-142.
6. Madkour MM. Bruselloz. In: Anđ Ö. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
7. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
8. Baysal B. Brucella. In: Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö, eds. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:571-577.
9. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Brusellozis. Güncel Pediatri 2004;2:39-43.
10. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brusellozis. Lancet Infect Dis 2006;6:91-99.
11. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye’de Bruselloz: Genel bakış. Klimik Dergisi 2006;19 :87-97.
12. Bodur H, Balaban N, Aksaray S, Yetener V, Akinci E, Colpan A, Erbay A. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of Brucella isolates. Scand J Infect Dis 2003;35:337-338.
13. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A, Bilgehan E, Sipahioğlu Ü, Gürel M. Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması. Doğa 1990;14:324-334.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı. İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2005.
15. Black TF. Brusellozis. In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious Diseases. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2004:1665-1667.
16. Felek S, Açıık Y, Özden M. Çiğ köfte yeme alışkanlığı ile Brusella infeksiyonu seroprevalansı arasındaki ilişkinin araştırılması. Klimik Derg 1999;12:104-106.

17. Doğanay M, Aygen B, Eşel D. Brusellozis due to blood transfusion. *J Host Infect* 2001;49:151-152.
18. Akçakuş M, Esel D, Çetin N, Paç-Kısaarslan A, Kurtoğlu S. *Brusella melitensis* in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. *Turk J Pediatr* 2005;47:272-274.
19. Palandüz A, Palandüz S, Guler K, Guler N. Brusellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* 2000;4:55-56.
20. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda nörobruselloz: üç vaka takdimi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 2004;47:46-49.
21. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N, Tekin-Koruk S, Arslan S, Tuncer-Ertem G, Koruk İ, Demiröz AP. Bir eğitim hastanesinin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Derg* 2005;18:94-98.
22. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Tezeren D, Güvener E, Dokuzoğuz B. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. *J Hosp Infect* 2004;56:223-227.
23. Hume R, Snyder JW. Biyoterörizm etkenlerinin laboratuvar tanısı. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA, eds. *Klinik Mikrobiyoloji*. 9. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2009:107-117.
24. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Dergisi* 2005;3:26-29.
25. Çelen MK. Komplike Bruselloz. *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):214-218.
26. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk Çağında Bruselloz. *J Pediatr Inf* 2011;5:59-62.
27. Mert A, Kocak F, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Kucukuglu S, Ozturk R, Aktuglu Y. The role of antibiotic treatment alone for the management of *Brucella* endocarditis in adults: a case report and literature review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8:381-385.
28. Güray Y, Öztürk S, Boyacı A. *Brusella* infeksiyonunun nadir bir komplikasyonu: Mitral kapak endokarditi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:329-331.
29. Bekci TT, Kesli R. Pulmoner tutulum gösteren bruselloz olgusu. *İst Tıp Fak Derg* 2007;70:16-18.
30. Aydemir H, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Bruselloz: 72 olgunun incelenmesi. *Flora* 2005;10:185-190.
31. Özsoy MF, Koçak N, Çavuşlu Ş. *Brucella* orşiti: beş olgu sunusu. *Klimik Derg* 1998;11:88-91.
32. Fenkçi V, Cevrioglu S, Yılmaz M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. *Scan J Infect Dis* 2003;35:762-763.

33. Sümer Ş, Ural G, Aktuğ Demir N, Ural O. Akut brusellozlu dokuz olguda pansitopeni. *İnfeksiyon Dergisi* 2009;23:1-4.
34. Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brusellozis in children: 5 years experince of an Anatolian center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:137-140.
35. Kaptan F, Ural S, El S, Türker N, Coşkun NA, Güldüren M, Yılmaz G, Ermete M. Pityriasis rosea ve brusella enfeksiyonlu bir olgu sunumu. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005;43:145-148.
36. Özden S, Yıldırım C, Çetin ÇB. Üveit ve bruselloz birlikteliği: Olgusu sunumu. *T Klin Oftalmoloji* 1999;8:205-207.
37. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. *Klimik Dergisi* 2005;18:102-105.
38. Gotuzzo E, Carrillo C, Jorge Guerra J, Llosa L. An Evaluation of diagnostic methods for brusellozis: The Value of bone marrow culture. *The Journal of Infectious Diseases* 1986;153:122-125.
39. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. *Klimik Dergisi* 2003;16:211-213.
40. Korkmaz S, Candan F, Kılıçlı MF, Bakıcı MZ. Brusellozlu olgularda tanısalsal yaklaşım: Olgusu sunumu. *C.Ü Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:83-87.
41. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Brusellozis'in tanısında Brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg* 2009;25:125-131.
42. Saltoğlu N. Nörobruselloz. *Türkiye Klinikleri Derg* 2006;2:82-86.
43. Ural O. Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. *Klimik Dergisi* 2005;18:106-108.
44. Kaya S. Bruselloz ve tedavi sorunu. *İnfeksiyon Dergisi* 2006;20:227-230.
45. Elaldı N. Sorunlu enfeksiyonlar: Tanı ve tedavide yeni yaklaşımlar: Brusella 3. *Türkiye EKMUD Kongresi Kongre Kitabı. Ankara 12-16 Mayıs 2010:145-150.*

46. Öncel EK, Özsürekcı Y, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Çelik M, Parlakay AÖ. Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:135-141.
47. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, Akdeniz H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brusellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010;14:469-478.
48. Abuhandan M, Güzel B, Çakmak A, Çiçek A. Çocuklarda Bruselloz: 82 Olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2012;6:74-78.
49. Logan LK, Jacobs NM, McAuley JB, Weinstein RA, Anderson EJ. A multicenter retrospective study of childhood brucellosis in Chicago, Illinois from 1986 to 2008. Int J Infect Dis 2011;15:e812-817.
50. Sasan MS, Nateghi M, Bonyadi B, Aelami MH. Clinical features and long term prognosis of childhood brucellosis in northeast Iran. Iran J Pediatr 2012;22:319-325.
51. Zamani A, Kooraki S, Mohazab RA, Zamani N, Matloob R, Hayatbakhsh MR, Raeeskarami SR. Epidemiological and clinical features of brucella arthritis in 24 children. Ann Saudi Med 2011;31:270-273.
52. Çataklı T, Kılıç N, Dallar Y. Bruselloz tanılı 33 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi 2011;50:39-42.
53. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, Hosoglu S. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Med J 2003;44:33-44.
54. Göktaş P. Erzincan bölgesindeki bruselloz olgularında artış. İnfeksiyon Dergisi 1990;4:475-481.
55. Hasanjanı Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Solemani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brusellosis in Babol, Northern Iran. Epidemiol Infect 2004;132:1109-1114.
56. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complication, and treatment outcome of brusellosis in Turkish children. Pediatrics International 2009;51:114-119.
57. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Uluğ NC. Clinical and laboratory features, complications and treatment outcome of brusellosis in childhood and review of the literature. The Turkish Journal of Pediatrics 2011;53:413-424.
58. Shaalan MA, Memish ZA, Mahmoud SA, Alomari A, Khan MY, Almuneef M, Alalola S. Brusellosis in children: clinical observations in 115 cases. Int J Infec Dis 2002;6:182-186.



59. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002;32:485-493.
60. Karakukçu M, Patıroğlu T, Özdemir MA, Güneş T, Gümüş H, Karakukçu C. Pancytopenia, a rare hematologic manifestation of brucellosis in children. *J Hematol Oncol* 2004;26:803-806.
61. Al-Eissa Y, al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993;21:23-26.
62. Palanduz A, Telhan L, Kadıoğlu LE, Erdem E, Öztürk AO. Çocukluk çağında brucelloz: 43 olgunun değerlendirilmesi. *Çocuk Enf Derg* 2007;1:139-142.
63. Dilek I, Durmuş A, Karahocagil MK, Akdeniz H, Karsen H, Baran Aİ, Evirgen Ö. Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. *Turk J Med Sci* 2008;38:421-424.
64. Almiş H, Yakıncı C. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ile karışan bir brucelloz olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:475-479.
65. Shen MW. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a nonenemic country. *Pediatrics* 2008;121:e1178-1183.
66. Tezer H, Kara A, Devrim İ, Çağlar M, Şentürk S, Beşbaş N, Seçmeer G. Brusella sakroileiti: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:225-228.
67. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:544-545.