

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

**BRUSELLOZ: OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Seçil GÜNEŞ ARSLAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet KALKAN**

**Trabzon-2014**

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>I-II</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1-2</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3-41</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>42-67</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>68-82</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>83-94</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>95-99</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>100</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>101</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>110</b>

**KISALTMALAR**

ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Antinükleer antikor
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	Aspartat aminotransferaz
ATCC	American Type Culture Collection
BACTEC	Becton Dickinson
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
CBC	Tam kan sayımı
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
CRP	C-reaktif protein
CT	Coombs Testi
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EKO	Ekokardiografi
ELİSA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMB	Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FPA	Floresans Polarizasyon Testi
FRET	Fluorescent Resonance Energy Transfer
IG	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
IFT	İmmunfloresan Test
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KDO	2-keto-3 deoksioktulosonik asit
KFT	Kompleman Fiksasyon Testi
LPS	Lipopolisakkarid
MDP	Metilen difosfonat
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
OMP	Dış membran proteinleri
OM	Dış membran
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RB	Rose Bengal
RES	Retikulo endotelial sistem
RF	Romatoid faktör
RFLP	Restriction Fragment Length Polimorphism
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonükleik asit
RSHM	Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi

RTD	Rutin test dilüsyonu
SDA	Serum dekstroz agar
ST	Spot Test
STA	Standart Tüp Aglütinasyon
TİT	Tam otomatik idrar tetkiki
TNF	Tümör nekrozis faktör
TMP-SMZ	Trimetoprim/Sulfametoksazol
USG	Ultrasonagrafi
X-Ray	Direkt grafi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bruselloz gelişmiş ülkelerde tamamen ortadan kaldırılmış bir enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hala önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bruselloz dünyanın en fazla yayılım alanına sahip zoonozu olmak ve yalnızca insanlarda ciddi hastalıklara yol açması ile değil, evcil hayvanları da enfekte etmesi ve ekonomik zararlarıyla da bilinen bir hastalıktır. Bruselloz, ülkemizde genellikle koyun, keçi, inek gibi hayvanların süt ve süt ürünleri ile insanlara bulaşan bir zoonozdur. Enfekte hayvanlardan insanlara doğrudan temas, süt ve süt ürünlerinin taze olarak tüketilmesi ve/veya enfekte damlacıkların inhalasyonu ile bulaşabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. *Brucella* hayvanlarda yaşam boyu enfeksiyona neden olan, düşük, sterilite ve mastit etkenidir. Bu zoonozun temel özelliği tüm evcil ve yabani hayvanları etkileme kapasitesidir. Bu nedenle dünyada oldukça yaygındır. Tanı ve tedavi alanında büyük ilerlemelere rağmen, bu hastalık insan ve hayvanlar için sık görülen bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini korumaktadır. Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir zoonotik hastalıktır. Her yıl binlerce insan bu hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fiziki yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bruselloz, hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda süt verimini azaltırken, hayvan düşükleri ile ekonomik kayba da yol açmaktadır. Bruselloz herhangi bir organ sisteminin tutulabildiği sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hafiften ağıra kadar değişken klinik tabloya neden olabilmektedir. Belirti ve bulgular özgül olmayıp hastalık akut veya kronik seyir gösterebilmektedir. Tanı, laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Tanıda gecikme veya yanlış tanı, tedavi başarısızlığı, relaps, kronikleşme, fokal komplikasyonlar ve ölüm riskini artırabilir. Kesin ve hızlı sonuç veren laboratuvar testleri çok önemlidir. Hücre içi yerleşim göstermesi ve hücre içi koşullara adapte olma yeteneği nedeniyle, tedavi başarısızlığı ve relaps oranı yüksek olup başarı kombinasyon tedavisi ve hasta uyumuna bağlıdır.

Son 15 yılda dünyada insan brusellozu epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. Bunların en önemlileri, yaban hayatının insan brusellozu için sürekli bir rezervuar olması yanında okyanus ve nehirlerinde rezervuar olarak ortaya çıkmasıdır. Hastalığın patogeneğinde, konak mikroorganizma etkileşimi sürecinin pek çok yönü bu gün için karanlıktır. Patogenez ile ilgili yeni görüşler, henüz tedavi için umut edilen yeniliklerin geliştirilmesine katkı sağlayamamıştır.

21. yüzyılda insan brusellozu ile ilgili olarak, halen birkaç konuda zorlukların olduğu bilinmektedir. Özgül serolojik tanı ve prognostik belirteçler geliştirilememiş olması bunlardan biridir. Sorunların aşılması için yapılan çalışmaların pek çok eksiğinin olduğu görülmektedir. Yetersiz planlama, yetersiz hasta sayısı, *in vitro* çalışmaların güvenilirlik sorunları, ilaç yan etkilerin değerlendirilmesindeki yetersizlik, tedavide kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, otorite koalisyonu yokluğu bruselloz ile ilgili çalışmalar ve raporlardaki en önemli sorunlar olarak ifade edilebilir. İşbirliği içerisinde, yerel, bölgesel ve uluslar arası ekip çalışması bu zorlukların üstesinden gelmek ve başarı için esastır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada;

1. Bruselloz olgularının epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi,
2. Brusellozun spesifik tanısında rutin olarak uygulanan standart tüp aglütinasyon testi ve kültür yöntemleri ile nonspesifik laboratuvar testlerinin irdelenmesi,
3. Bruselloz olgularının sistem tutulumları, komplikasyonların sıklığı ve seyrinin değerlendirilmesi,
4. Uygulanan tedavinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Brusellozis Tanımı

*Brucella* cinsi bakterilerle oluşan brusellozis temelde bir hayvan hastalığı olup koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri ve idrar gibi vücut sıvıları; iyi pişirilmemiş, kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, infekte hayvanların düşük materyalleri ile insanlara bulaşabilen; titreme ile yükselen ateş, terleme, kas ve eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur (1).

### 2.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak Hippocrates tarafından “humma” olarak tanımlanmıştır. Bruselloz ilk defa 1861 yılında Kırım Savaşı sırasında İngiliz Ordusunda bir cerrah olan Marston tarafından Malta adasındaki İngiliz askerlerinde görülen Akdeniz ateşi (“Mediterranean Remittent Fever” veya mide ateşi “Gastric Remittant Fever” olarak isimlendirilen klinik tabloyu tanımlamıştır. Hastalık etkeni 25 yıl sonra Bruce tarafından “Malta humması” nedeni ile ölen hastaların dalak pulpasından izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak isimlendirilmiştir. Danimarkalı veteriner hekim Bang 1895 yılında düşük yapmış sığır yavru atıkları olgularından izole ettiği bir tür organizmayı *Bacillus abortus* olarak adlandırmıştır. Zammit 1905 yılında Malta’da bruselloz rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş ve o dönemde askeri personelin, pastörize edilmemiş keçi sütünü tüketmesi engellenerek hastalık hastalık insidansında dramatik azalma sağlanmıştır. American Evans dergisinde 1918 yılında Bruce ve Bang’in çalışmalarına yer verilmiş ve iki organizma arasındaki benzerlikler ortaya konulmuştur (1,2).

Kısa bir süre sonra Meyer ve Shaw, Malta ateşi ve Bang hastalığındaki ajanları da kapsayan organizmaların her ikisi için sırasıyla, Sir David Bruce’a atfen *Brucella melitensis* (*B. melitensis*) ve *Brucella abortus* (*B. abortus*) isimlerini önermiştir. Domuzlarda brusellozis ilk olarak 1909 yılında Huntyra tarafından Macaristan’da bildirilmiştir. Traum 1914 yılında Amerika Birleşik Devleti(ABD)’nin Indiana eyaletinde prematüre doğan domuz yavrularının karaciğer, mide ve

böbreklerinden *Brucella suis*'i (*B. suis*) izole etmiştir. Koçların epididimit etkeni olan *Brucella ovis* (*B. ovis*) 1952 yılında ilk kez Yeni Zelanda'da Mc Farlan ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. 1953 yılında Buddle ve Boyes bu etkeni *B. melitensis*'in bir varyantı olarak değerlendirmişlerdir. Etkene ismi 1956 yılında verilmiştir. Stoenner ve Lockman 1957 yılında ABD'nin Utah eyaletinde *Brucella neotomae*'i (*B. neotomae*) 1957 yılında çöl ratlarından izole etmişleridir. *Brucella canis* (*B. canis*) 1966 yılında av köpeklerinde abortusla seyreden bir salgının araştırılması sırasında izole edilmiş ve 1968 yılında Carmicheal ve Bruner tarafından isimlendirilmişti (2,3).

1994 yılında İngiliz araştırmacılar İskoç sahillerindeki deniz memelilerinin leşlerinden bu araştırmadan bağımsız olarak Amerikalı araştırmacılar ise Kaliforniya'da yakalanan bir yunus balığında daha önce bilinmeyen bir *Brucella* türü izole etmiş, bu izolatların ayırıcı metabolik profilleri, boya sensitivite ve faj sensitivite birbirinin aynı ve *Brucella maris* (*B. maris*) olarak adlandırılmışlardır (2).

Ülkemizde ilk defa 1915 yılında Kuleli Hastanesi'nde Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından bir erde, 1931 yılında Zühtü Berke sığırlardan; 1943 yılında Golem, 1944 yılında ise Köylüoğlu ve Aktan koyun ve keçilerden *Brucella* cinsi bakterileri izole etmişlerdir (4).

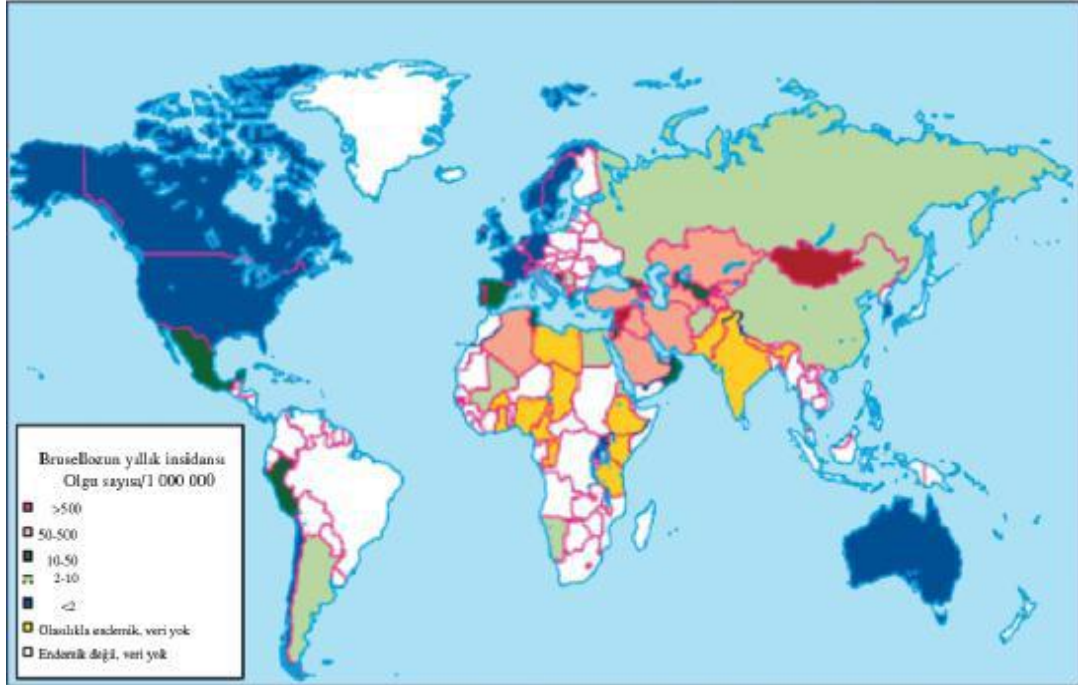
Ülkemizde hastalık ilk olarak Malta Adasında saptandığından 'Malta Humması' veya "Akdeniz humması" olarak anıldığı gibi, klinik seyirdeki tipik ateş trasesine göre "dalgalı humma (undulent fever)", *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı", hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de halk arasında "mal hastalığı" gibi isimler de alır (1).

### 2.3. Epidemiyoloji

Bruselloz, en sık görülen zoonotik hastalıklardan biri olup tüm olgularda doğrudan ya da dolaylı olarak hayvan teması söz konusudur. Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir. İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz



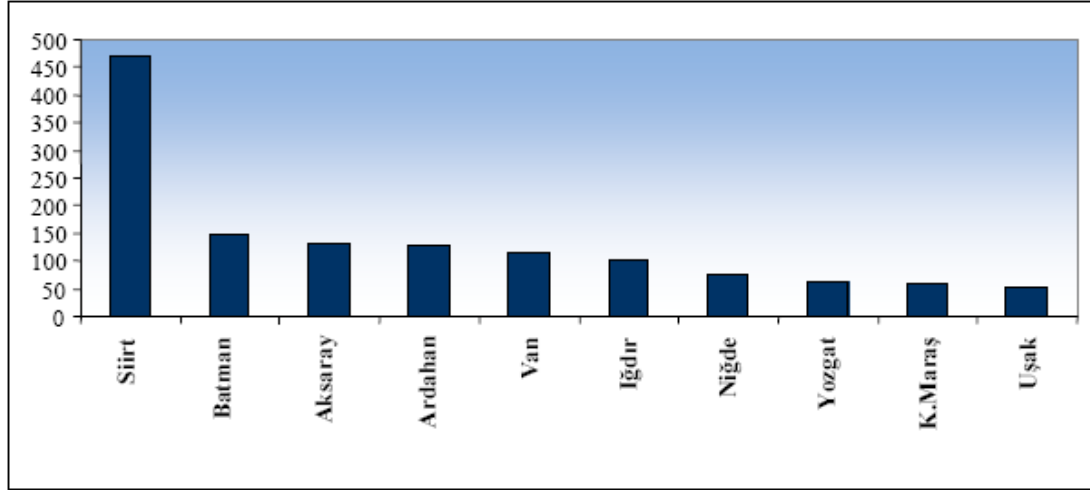
eradike edilmiştir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir. Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 1’de görülmektedir (5).



**Şekil 1.** Dünyada insan brusellozu insidansı (5)

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100000), 2005 yılına gelindiğinde 14644’e ulaşmıştır (20.32/100000) (5). Bu artışın hastalık prevalansındaki gerçek artıştan çok bildirim ve tanı koyma oranlarındaki artıştan kaynaklandığı tahmin edilebilir. Ülkemizde hastalık bildirimlerinin halen yeterli düzeyde olmadığı dikkate alınır, olasılıkla gerçek bruselloz prevalansı sanıldığından daha yüksektir. 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray olarak bildirilmiştir. Bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il Şekil 2’de görülmektedir. Sağlık Bakanlığı’na 2005 yılında Rize ve Bartın illerinden bruselloz olgusu bildirilmemiştir. Tablo 1’de 1970-2005 yılları

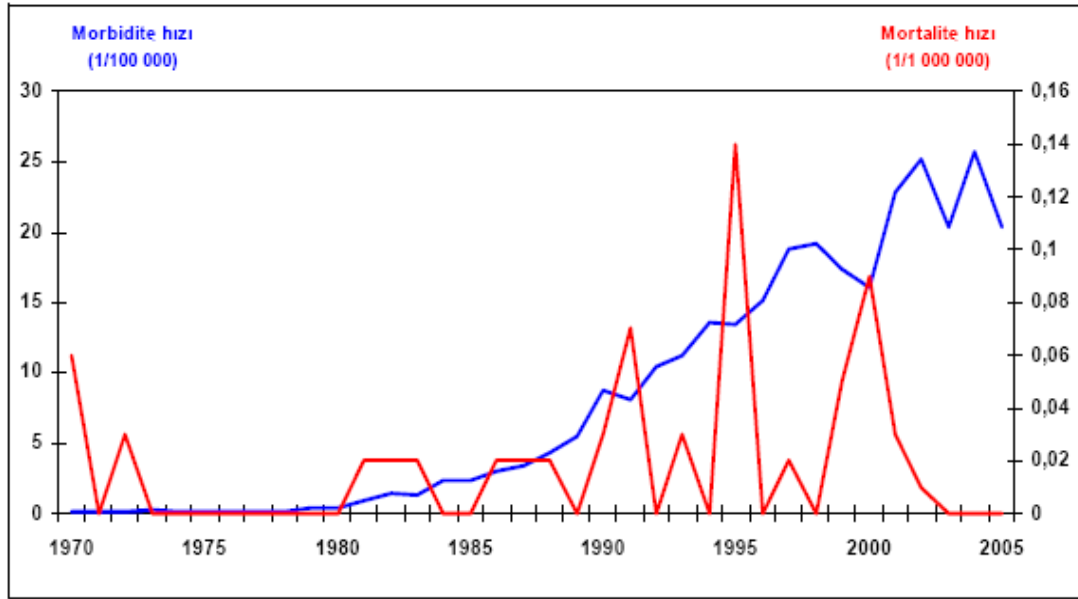
arasında bildirilen brusella vaka ve ölüm sayıları, morbidite hızları görülmektedir (5).



**Şekil 2.** 2005 yılı bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il (5)

**Tablo 1.** Brusella vaka ve ölüm sayıları, morbidite hızları, Türkiye, 1970-2005 (5)

Yıllar	Vaka sayısı	Morbidite hızı	Ölüm sayısı
1970-1979	753	0,18	3
1980-1989	13103	2,5	6
1990-1999	89626	13,56	21
2000-2005	91497	21,63	12



Şekil 3. Brusella morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2005 (5)

Türkiye’de brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01 olarak bildirilmiştir (5).

Türkiye’de hastalık etkeni olarak en sık izole edilen tür *B.melitensis*’tir. Ulaşılabilen yayınlara göre Türkiye’de *B. suis*’e bağlı bruselloz bildirimine rastlanmamıştır (5).

Brusella bakterileri hayvanlarda yaşam boyu kalmakta ve kronik enfeksiyona yol açabilmekte. Brusella bakterileri insanlara; enfekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, infekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokulasyonu ile bulaşır. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiş ve spermde bakteri üretilmiş (6). Literatürde intrauterin geçtiği tahmin edilen bir olgu bildirilmiştir. Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (7,8). Ülkemizde bruselloz için temel bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir (3,4,65).

Bazı meslek grupları; hayvan yetiştiriciler, veteriner hekimler ve sağlık memurları, laboratuvar çalışanları, mezbaha işçileri, et sanayisinde çalışanlar bruselloz açısından riskli gruplardır. Toplumun farklı kesimlerinden yapılmış olan seroepidemiolojik çalışmalarda kasap, besiciler, mezbaha ve mandıra çalışanları

gibi riskli kesimlerde %8,6-25, risk grubunda olmayanlarda %2,8 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (9,10).

Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde, koyunların yavrulama dönemleri ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında daha sıktır (11,12).

Bruselloz, hayvanlardan ve ürünlerinden bulaşan bir hastalık olma özelliği nedeniyle bekleneceği gibi Türkiye’de de özellikle hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı kırsal bölgelerinde daha sık görülmektedir (5).

Hastalık tipik olarak genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür. Ülkemizde bruselloz tanısı alan olguların %50-60’ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar, hastaların %10-15’ini, 65 yaş üzeri olgular %10’unu oluşturmaktadır. Bruselloz olguları değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında büyük bir fark görülmemiştir (2,11,13).

#### **2.4. Bulaş Yolları**

Hayvan memesinin önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğu ve süt kanallarında yerleşen bakterilerin bazen hayvanın yaşamı boyunca sütü enfekte ettiği gösterilmiştir. Süt dışında hasta hayvanların idrar, plasenta ve diğer sekresyonlarında da *Brucella* bakterisi bulunur. Bulaş yolları; derideki sıyrık ve kesilerden enfekte hayvan veya sekresyonları ile direk temas, enfekte aerosollerin inhalasyonu veya konjunktivaya inokülasyonu veya pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, krema, tereyağ, dondurma) gastrointestinal sistemden alınmasıdır. Propiyonik ve laktik asit fermentasyonu nedeniyle kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaş riski düşüktür (5,6). Et ürünleri nadiren enfeksiyon kaynağıdır çünkü et genellikle çiğ yenmemektedir ve kas dokusu içerisindeki mikroorganizma sayısı düşüktür. Ancak az pişmiş dalak ve karaciğer yenilmesi hastalığın bulaşına neden olabilir. İnsandan insana bulaş son derece nadirdir. İnsan spermelerinden izole edilmiş olsalar bile seksüel geçiş tartışmalıdır. Doku nakliyle yayılım bildirilmiştir. Canlı *Brucella* aşılı ile kaza inokülasyonları veteriner hekimlerde bulaşa neden olabilir. Kan transfüzyonu ile bulaş nadir de olsa görülebilir. Hamilelik sırasında brusellozis düşük

için risk oluşturabilir ve neonatal enfeksiyon vakaları transplasental ya da perinatal geçişin mümkün olabileceğini düşündürmektedir (6,14).

Ülkemizde en çok bulaş çiğ süttten yapılan peynir ve krema yağlarla olur. Sütün mutlaka pastörize edilerek tüketildiği yerlerde, direk temas ile bulaşma oral yoldan daha ön plandadır (1).

Bruselloz çiftçiler, mezbaha çalışanları, veterinerler, 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. Dünya Sağlık Örgütü, *Brucella türleri*'nin risk grubunu III olarak belirlemiştir. Bu da maruz kalanlar için riskin yüksek olduğunu göstermektedir. İnsidansı % 2 olarak bildirilmekle birlikte laboratuvarlarda salgınlar da bildirilmiştir (3,4,15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da laboratuvar kaynaklı bruselloz insidansı, risk altındaki sağlık personeline % 18, her çalışma yılı başına % 8 bulunmuştur (16). Laboratuvarda çalışan sağlık personeline bulaş, direk temas, iğne yaralanmaları sonucu inokülasyon, göz, ağız ve buruna enfekte materyalin sıçraması sonucu deri ve mukozaların kontaminasyonu ve inhalasyon ile olmaktadır. Enfekte materyale maruziyet sonrası enfeksiyon gelişme oranı, bulaş yoluna ve kontamine materyaldeki bakteri miktarına göre değişmekle birlikte % 30-100 olarak bildirilmiştir (3,15).

Enfektif doz inhalasyon yoluyla edinilmesi halinde çok düşüktür ve bu durum laboratuvar çalışanları için tehlike oluşturma potansiyeline sahip olmasının yanı sıra *Brucella türleri*'ni potansiyel olarak etkili bir biyoterorizm ajanı haline de getirmektedir (17).

## **2.5. Bakteriyolojik Özellikler**

### **2.5.1. Bakterinin Türleri**

*Brucella*, *Ochrobactrum* ve *Mycoplana Brucellaceae* ailesine aittir. *Mycoplana türleri*; insan hastalıklarıyla ilgisi olmayan toprak organizmalarıdır. *Ochrobactrum anthropi* de bir toprak organizmasıdır ve fırsatçı insan patojenlerindedir. *Brucellaceae*, *Protobacteria* filumunun *Alphaproteo bacteria* sınıfının *Rhizobiales* bölümünün üyesidir. *Rhizobiales*'in diğer üyeleri arasında

insanlarda hastalık yapan *Bartonella*'da bulunur. *Brucella* genusu konaklarına, kültür, metabolik ve antijenik özelliklerine göre sekiz türe ayrılmakla birlikte, yapılan DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarında aralarında % 95'den fazla homoloji olduğu ve hepsinin *B. melitensis*'in bir alt türü olduğu gösterilmiştir. Ancak terminolojide herhangi bir karışıklık olmaması için eski şekilde isimlendirmeye devam edilmektedir (3,14).

**i. *B. abortus*:** Primer olarak sığırları ve diğer bovidae'leri infekte etmekte, fakat aynı zamanda deve, geyik, koyun, domuz ve insana bulaşabilmektedir. Dokuz adet biyovarı mevcuttur (1,2).

**ii. *B. melitensis*:** Primer olarak koyun, keçiyi infekte etmekte fakat diğer birçok türleri de infekte edebilmektedir. İnsanda görülen akut brusellozun en sık nedenidir. Üç adet biyovarı mevcuttur (1,2).

**iii. *B. suis*:** Beş adet biyovarı mevcuttur. Konak özgüllüğü biyovarlar arasında farklılık göstermektedir. Biyovar 1, 2, 3 primer olarak domuzları, biyovar 4 geyikleri ve biyovar 5 ise küçük kemirgenleri infekte etmektedir. Fakat tüm biyovarları insanda hastalık oluşturabilir (1,4).

**iv. *B. neotomae*:** Sadece çöl farelerinden sınırlı coğrafik bölgede izole edilebilmiştir ve insanda patojenik olduğu yönünde bir bilgi bulunmamaktadır (3,4).

**v. *B. ovis*:** Tüm hayvan türlerinde deneysel koşullarda enfeksiyon oluşturabildiği gösterilmiş olmasına karşın koyunlar için yüksek özgüllük göstermektedir. Serolojik ve çevresel veriler insanda subklinik enfeksiyon oluşturabileceğini desteklemesine karşın enfeksiyona neden olduğu gösterilmemiştir (3,4).

**vi. *B. canis*:** Köpeklere yüksek özgüllük göstermekte fakat insanda nadiren enfeksiyona neden olmaktadır. Genetik araştırmalar bu bakterinin *B. suis* biyovar I'den derive olduğunu göstermektedir (3,4)

**vii-viii. *Brucella pinnipediae* (*B. pinnipediae*), *Brucella cetecae* (*B. cetecae*):**

Deniz memelilerinden on yıl önce izole edilmiş ve *B. maris* olarak tanımlanmış kökenlerde yapılan DNA polimorfizm çalışmaları sonunda konak farkları da göz önüne alınarak fok ve ayıbalıklarından izole edilenlere *B. pinnipediae*, yunus ve balinalardan izole edilenlere ise *B. cetecae* isimleri tür ismi olarak verilmiştir (3).

İnsanlar üç klasik *Brucella* türü ile infekte olabilirse de dünya genelinde olguların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan *B. melitensis* sorumludur.

Patojenite yönünden *B. melitensis*'i *B. suis* izlemektedir. *B. abortus* ise insanlarda *B. melitensis* ve *B. suis*'e göre daha hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır (18).

**Tablo 2.** Brusella türlerinin ayırt edici özellikleri (19)

Tür	Bioyar	CO <sub>2</sub> ihtiyacı	Üreaz etkinliği	H <sub>2</sub> S üretimi	Boyalarda üreme						Aglutinasyon			Tb fajı eritme	
					Tiyonin			Bazik fuksin			Anti A	Anti M	Anti R	RTD	10000RTD
					A	b	c	a	b	-	+	-	-	-	
<i>B.melitensis</i>	1	-	D	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	
	2	-	D	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	
	3	-	D	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	
<i>B.abortus</i>	1	±	1-2h	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	
	2	±	1-2h	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	
	3	±	1-2h	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
	4	±	1-2h	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	
	5	-	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	
	6	-	1-2h	±	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
	7	-	1-2h	±	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	8	+	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	
	9	±	1-2h	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	
<i>B.suis</i>	1	-	0-30dk	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	
	2	-	0-30dk	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	
	3	-	0-30dk	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	
<i>B.rangifer</i>	4	-	0-30dk	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	
<i>B.neotomae</i>	1	-	0-30dk	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	
<i>B.ovis</i>	1	+	0	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	
<i>B.canis</i>	1	-	0-30dk	-	+	+	+	-	±	-	-	+	-	-	

### 2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri

*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 aerop olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. Bazı kökenler (*B. abortus* ile *B. suis*'in birçok biyovarı)

üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında karbondioksite gereksinim duyarlar. Metabolizma oksidatifdir ve enerji aminoasitlerle karbohidratlardan elde edilir. Birçok suş enerji için i-eritritol yeğlemektedir (3,4).

Özellikle ilk izolasyonda üreme için aminoasitler, tiamin, biotin, nikotinamid ve pantotenik asit içeren kompleks besiyerlerine gereksinim duyar. Hemin (faktör X) ve nikotin amid dinükleotid (faktör V) üremeleri için gerekmez. Demir ve mangenez gibi bazı eser metaller üreme için gereklidir. Demir, sekestrasyonda kullanılan siderefor ve depolama görevi olan bakterioferritin için gereklidir. Tüm suşlar katalaz bazı suşlar ise oksidaz pozitifdir. Birçok suş nitrat redüktaz üretmektedir. Dolayısı ile nitratları nitritlere indirgerler. Sülfür içeren aminoasitlerden H<sub>2</sub>S oluşturma özelliği türler ve biyovarlar arasında farklılıklar gösterir ve birbirlerinden ayırt edilme işleminde kullanılmaktadır. Proteolitik aktiviteleri zayıftır, jelatini eritemezler veya eritrositlerde hemoliz yapamazlar. *B. suis* ve *B. canis* yüksek üreaz aktivitesine sahip olmasına karşın diğer türlerin bazılarında üreaz aktivitesi zayıftır veya *B. ovis* gibi üreaz aktivitesi hiç yoktur. İndol ve asetimetil karbinol (Voges-Proskauer reaksiyonu) oluşturmazlar. Sitrat tek karbon kaynağı değildir. Glikozdan asit oluşturmazlar, onitrofenol-b galaktosidaz genellikle hidrolize edilemez. Metil kırmızısı testi olumsuzdur (3,4,19).

*Brucella*'nın tür seviyesinde identifikasyonu için gerekli testler; tiyonin ve bazik fuksin boyalarına olan duyarlılık, hızlı üre hidrolizi, H<sub>2</sub>S üretimi, rutin test dilüsyonunda (RTD) ve RTDx10<sup>4</sup>'de, Tbilisi fajı ile lizisi içermektedir. Boyaya duyarlılık incelemesinde, analizi yapılacak mikroorganizmadan hazırlanan salin suspansiyon, silgeçle triptikaz soy agar veya kalp infüzyon agar, 20 µg/ml konsantrasyonda boya içeren besiyeri üzerine sürülerek yapılmaktadır. *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. abortus* olarak bilinen kültürlerle kontrol gerekmektedir. Üreaz aktivitesinin oranı Christiensen's üre agara yoğun inokülasyonuyla ve oda ısısında 5 dakika bekletilerek analiz edilmelidir. *B. suis*, *B. canis* ve *B. melitensis*'in çoğunda kısa sürede pozitif reaksiyon görülecektir. *B. abortus* ve *B. melitensis*'te ek olarak 35-37°C'de bir gece inkübasyona ihtiyaç duyarlar. H<sub>2</sub>S'in üretimi, kalp infüzyon agara inokülasyon yapıldıktan sonra havada asılı kalacak şekilde kurşun asetat emdirilmiş strip kullanılarak saptanabilmektedir. Altı gün süreyle stripler günlük değiştirilir veya strip kararınca kadar okumalar yapılır. Kararma pozitif sonucun



göstergesidir. RTD'da kullanıldığında *B. abortus*'u lizise uğratan Tbilis (Tb) fajı, American Type Culture Collection (ATCC 23448-B1) da mevcuttur. RTDx10<sup>4</sup> kullanıldığında *B. suis* lizise uğrayacaktır. RTD; fajın seri olarak 10 kat seri dilüsyonlarından 10'ar µl, bilinen bir *B. abortus* kültürü üzerine damlatılarak birlikte inkübe edilir. RTD en yüksek dilüsyondaki lizistir. Test edilen organizmada benzer şekilde beraberce plak üzerine inoküle edilmelidir. Fajın 10 µl damlası RTD ve RTDx10<sup>4</sup>'ü ile birlikte uygulanmalıdır. *B. canis* pürüzlü bir organizmadır, akriflavin solüsyonunda aglütinasyon oluşturur; *B. melitensis*, *B. Suis* ve *B. abortus* tipik olarak düz türler olup aglütinasyon oluşturmazlar. Bu test için distile edilmiş su içinde 1/1000 nötral akriflavinin temiz olarak hazırlanmış solüsyonunun bir damlası içinde üreyen organizmanın küçük miktarları süspanse edilir ve aglütinasyon araştırılır (2,4,14).

Serum dekstroz agar veya diğer saydam besiyerlerinde 48. saatten sonra şeffaf, yüzeyden kabarık, konveks, parlak yüzeyli koloniler oluştururlar. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapabilen türler de (*B. canis* ve *B. ovis*) vardır. Optimal üreme sıcaklığı 37°C (20-40°C arasında üreyebilirler) ve optimal pH 6,6-7,4 arasındadır. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin karmaşık besiyerlerine gereksinme duyarlar. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler (3,4,19).

*Brucella* bakterisi ısı ve pastörizasyona oldukça duyarlıdır ve 60°C'de 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olur. Sterilizasyondan emin olmak için 85°C gerekir(4). Hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Toprakta 10 haftadan, gübrede 2 yıldan, 4-8°C'de saklanan keçi peynirinde ise 6 aydan daha uzun süre yaşadığı gösterilmiştir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, infekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 içerende ise 1 ay yaşayabilir. Tereyağında 4 ayda, oda ısısındaki peynirde 2 ayda ölmektedir. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği, yoğurt ise asiditesi yüksek olduğu için bu ürünler ile *Brucella sp* bulaşmamaktadır. Isıtılmaya, iyonizan radyasyona ve dezenfektanlara dayanıksızlardır. Pastörizasyon ile ölürlere (3,4,20).

### 2.5.2.1. Antijenik Özellikler

*Brucella* bakterilerinin ultrasantrifügasyon ya da dondurma-çözme işlemleri ile parçalandıktan sonra, elde edilen karışımın filtrasyonu sonucu ayrılan üst sıvı, bağışık seruma karşı immünelektroforoze tabi tutulduğunda, yirmiden fazla antijen-antikor reaksiyonunun varlığı görülür. *Brucella*'ların yüzey katmanları diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi; en içteki sitoplazma membranı, bunu çevreleyen sert peptidoglikan tabakası ve fosfolipid-lipopolisakkarit (LPS)-dış membran proteinleri (OMP) içeren dış membrandan (OM) meydana gelir. Ekzotoksinlerinden yoksun olan bakterilerin hücre duvarı endotoksinleri enterik basillerinkine benzer biyolojik etki gösterir (4,21).

*Brucella*'nın ana yüzey antijeni endotoksin aktivitesi olan lipopolisakkarit (LPS) kompleksidir. Buna karşı oluşan antikor aglütinasyon, kompleman birleşmesi, ELİSA, Rose Bengal, süt yüzük veya floresan antikor gibi serolojik deneyler kullanılarak belirlenebilmektedir. Bunun için tüm bir hücre veya saflaştırılmış LPS antijeni kullanılmaktadır. LPS serolojinin özgüllüğü kolonial faza ve biyovarlara bağlıdır. Bütün S şekli *Brucella* suşlar arasında çapraz reaksiyon görülebilmektedir. Çapraz reaksiyon pürtüklü (R) suşlar arasında da görülebilmekle birlikte düz (S) ve pürtüklü suşlar arasında görülmemektedir. S şekli suşlarda bulunan LPS lipid A içermektedir. Lipid A'da glikoz, mannoz, quinovosamine, 2-keto-3 deoksioktuloseonik asit (KDO) ve Nformil perosamin (4-formamido, 4, 6-dideoksi D-mannoz) kökünden 100 tane içeren homopolimer yapıda O zincir bulunmaktadır. O zinciri üzerinde bulunan üç epitop, tür/biyovara bağlı olarak farklılık göstermektedir (19). Bütün tiplerde C epitop bulunmaktadır ve lineer alfa 1, 2-N-formil perosamin kökleri ile belirlenebilmektedir. *B. melitensis* biyovar 1 olarak tiplendirilen suşta M epitopu dominanttır. Bu durumda O zinciri tekrarlayan dört alfa 1, 2-N-formil perosamin ve alfa 1,3-kökleri içermektedir. Bütün S şeklinde suşlar A ve M epitoplarını bir ölçüye kadar eksprese edebilmektedir fakat genellikle bir tanesi predominanttır. Ancak her iki epitopta *B. melitensis* biyovar 3 ve *B. suis* biyovar 4'te benzer oranda eksprese edilmektedir. A ve M epitopları "crossabsorbed polyclonal" veya monoklonal antikorlar ile saptanabilmektedirler (2,3,21).

S şeklindeki *Brucella* suşları ile *E. coli* O:116 ve O:157, *Francisella tularensis*, N grubu *Salmonella*'lar, *Pseudomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae*,

*Yersinia enterocolitica* O:9 bakterileri arasında çapraz reaksiyonlar saptanmıştır. Bu ilişkidenden sorumlu olan kısım, belirtilen tüm bu bakterilerde ortak olarak bulunan, S-LPS'lere bağlı karbonhidratın O zincirindeki 4-6 dideoksi-4-amino-D-mannoz, (N-acil-Dperozamin) bölgesidir (4,19,21).

R şeklindeki *Brucella* suşlarına özgül LPS'ler S suşlara özgül LPS'lere benzemektedir. Lipid A pürüklü suşlarda da bulunmakla birlikte O zinciri taşımaz veya O zinciri daha kısa bir şekilde yer alır. Çok nadir, bazı suşlar örneğin *B. melitensis* B115 düz O zinciri sentez edebilme kapasitesine sahiptir ancak bu zinciri LPS içine yerleştirme yeteneği yoktur. Bu tür suşların koloni yüzeyleri ve hücre özütleri S şekli suşların LPS antikorları ile çapraz reaksiyona neden olur (19,21).

Hücre içinde proteinler, glikoproteinler ve polisakkaritlerden oluşan çeşitli antijenler bulunmaktadır. Bakterioferritin ve lumazin sentaz gibi antijen proteinler daha özgül serolojik deneylerin oluşturulması için kullanılmakta fakat LPS'nin kullanıldığı deneylerden daha az duyarlı oldukları için önerilmemektedir. Düşük moleküler ağırlıklı polipeptid fraksiyonuna sahip intrasellüler antijenler preparatlardaki aktivitenin esas sorumlularıdır. Bu antijenler geç tip aşırı duyarlılık için yapılan deri testlerinde kullanılmaktadır (4,19).

#### 2.5.2.2. Genetik Özellikler

Cins daha önce *Brucellaceae* familyasında *Actinobacillus*, *Bordatella*, *Haemophilus*, *Moraxella* ve *Pasteurella* cinslerinde bulunan benzer morfolojiye sahip bakteriler ile birlikte sınıflandırılmıştır. Sonradan yapılan çalışmalarda gruplar arasında genetik ilişki bulunmamış ve bu sınıflamadan vazgeçilmiştir. Ribozomal RNA-DNA hibridizasyonu kullanılarak yapılan yeni çalışmalar sonucu *Brucella* genusu ile *Agrobacterium*, *Bartonella*, *Mycoplana*, *Ochrobactrum*, *Phyllobacterium* ve *Rhizobium* cinsleri arasında yakın bir genetik ilişki olduğu ortaya çıkartılmıştır. Sonuç olarak *Brucella* cinsi şu anda *Protobacteria* alfa 2 alt grubunda bulunan *Rhizobiaceae* ailesinde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıf parazitik özellik taşımayan bir ekolojiye sahiptir ve genellikle toprakta yaşayan bakterileri içermektedir. Cinslerin bir çoğu % 55-59 mol G+C DNA baz yapısına sahiptir ve bazılarında birden fazla kromozom bulunmaktadır (14,19).

Metabolizma açısından önemli enzimleri de içeren bazı proteinler *Brucella* cinsinde de bulunmaktadır. DNA-DNA hibridizasyon tekniği *Brucella* türlerini birbirlerinden ayırt etmede başarısız olmasına karşın kromozomal DNA'nın enzimler aracılığı ile parçalanması ve elektroforetik analiz bu amaç için kullanılabilir. Bu farklılıkların temeli genomik harita ile ortaya çıkartılmıştır. *Brucella* genomu ortalama  $3,5 \times 10^6$  baz çifti büyüklüğüne sahiptir. *B. suis* biyovar 3 bir ayrıcalık oluşturarak  $2 \times 10^6$  baz çifti içeren büyük veya  $1,5 \times 10^6$  baz çifti içeren küçük bir kromozoma sahip olabilmektedir. Biyovar ve türler 16 arasında kromozom büyüklüğü ve kromozom düzeni açısından küçük farklılıklar olabilmektedir ve bunlar delesyon ve insersiyondan kaynaklanmaktadır (17,19).

### 2.5.2.3. Dirençlilik Özellikleri

*Agrobacterium tumefaciens* gibi *Rhizobiaceae*'nin bazı üyelerinin patojenitesi plazmidler tarafından düzenlenmektedir ancak bu durum *Brucella* için geçerli bulunmamıştır. Yeni çalışmalarda suşların bazılarında küçük plazmid kopyaları bulunmuş olmasına karşın, birçok laboratuvarında defalarca yapılan girişim sonucu *Brucella*'da kromozom dışı DNA saptanamamıştır. Bunların fonksiyonunun ne olduğu bilinmemektedir. Plazmidlerin kodladığı antibiyotik direnci doğal *Brucella* suşlarında gösterilememiştir. *B. abortus* deneysel ortam koşullarında *E. coli*'den elde edilen plazmid ile infekte edilmiş ve direnç bu şekilde transfer edilebilmiştir. Yine de bu işlem doğal ortamda bugüne dek gözlemlenmemiştir (19).

Genetik değişimi gösteren ipuçları seyrek. Elektroporasyon ile *Brucella*'ya transformasyon yapılabilmektedir. *Pedoviridae* üyeleriyle yakın ilişkili ve *Brucella* için litik bir çok faj izole edilmiştir. Bu fajlar türlerinin birbirlerinden ayrılabilmesinde kullanılmaktadır. Fakat net bir şekilde transdüksiyon gösterilememiştir. Cins özgü bakteriosinlerin varlığı kabul edilmemektedir (15,17,19).

### 2.5.2.4. Antibiyotik Duyarlılığı

Bruselloz tedavisinde sadece sınırlı sayıda antibiyotik etkilidir. Bunlar arasında bazı aminoglikozidler, florokinolonlar, tetrasiklinler, rifampisin, rifapentin

ve kotrimoksazol bulunmaktadır. Penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler in vitro etkili olmalarına karşın tedavide etkisizdirler. Ko-trimoksazol ve florokinolonlar 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 (19,22).

## 2.6. Patogenez

*Brucella* türleri makrofajlar içerisinde yaşayan fakültatif intrasellüler bakterilerdir. Retikülo endotelial sistem (RES) hücrelerini enfekte eder ve replikasyonu endoplazmik retikulumda olur. *Brucella* türleri hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri enfekte eder. *Brucella* bakterisi pek çok özelliği ile diğer bakterilerden farklılık gösterir. Öncelikle ekzotoksin veya endotoksin gibi klasik virulans faktörleri yoktur ve lipopolisakkaritin patojenitesi farklıdır. Diğer yandan nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir ve programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek makrofajlar ve fagositler içerisinde replike olurlar (2,14,15).

İnsanlardaki enfeksiyon hayvanlardaki kronik enfeksiyonlardan farklılık gösterir. *Brucella* bakterisi, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, aksiller, servikal, supraklavikular) yapar. Bölgesel lenf bezlerindeki üremesinden sonra hematojen yolla karaciğer, dalak, kemik iliği gibi RES organlarına yayılır. İnsanlarda enfekte makrofajlar vücutta eklemler, beyin, kalp, kemikler gibi özel bölgelerde lokalize olarak endokardit, artrit, menenjit ve osteomyelitte neden olur (1,2,15).

İnsanlarda ve hayvanlarda kronik hastalığa neden olan *Brucella* türleri monositik fagositler içerisinde proliferer olur. İnsanlarda *B. suis* monosit ve makrofajlarda apoptozu engelleyerek konak hücrelerinden eliminasyonu önler. *B. suis* ile enfekte makrofajların IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10'u da içeren kemokinleri ürettiği ancak TNF- $\alpha$  üretiminin olmadığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  üretiminin olmamasının

sebebi direk olarak bakterinin dış membran proteini olan Omp25'in TNF- $\alpha$  ekspresyonu üzerindeki negatif etkisine bağlıdır. TNF- $\alpha$  üretiminin inhibisyonu iki olası mekanizma ile açıklanabilir; 1) *Brucella* Omp25, insan makrofajları üzerindeki reseptör ile etkileşime girer, 2) Omp25 makrofaj aktivasyonu için antagonist olan bakteriyel proteinlerin salınımına neden olur. *Brucella*, makrofajlardan salınan major sitokin olan TNF- $\alpha$  ekspresyonunu inhibe eder (15,19).

İnsan brusellozundaki immun cevapta sadece makrofajlar rol oynamamaktadır.  $\gamma\delta$  T-reseptörlerini içeren T-lenfositler periferal kandaki T hücrelerinin % 0,5-4'ünü oluştururlar. İnsanlardaki  $\gamma\delta$  T hücrelerinin önemli kısmı (% 90) V $\gamma$ 9 ve V $\delta$ 2 bölgelerini içeren TcR'ı kullanırlar. *Brucella* ile enfekte olan monositler veya tek başına *Brucella* bakterisi V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T hücrelerini aktive ederler ve hücrelerden TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  üretimi olur; böylelikle bakterinin makrofajlar içerisinde çoğalması önlenir. Bu hücreler enfeksiyona erken cevapta önemli rol oynar. Sonuç olarak enfeksiyonun kronikleşmesi veya eliminasyonu makrofaj ve V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T hücrelerinin arasındaki dengeye bağlıdır (15,23).

Bir çalışmada aktif brusellozda TNF- $\alpha$  düzeyleri saptanamaz düzeyde iken başka bir çalışmada IFN- $\gamma$  ve diğer inflamatuvar hücre düzeyleri ile birlikte artış izlenmiş ve brusellozun takibinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) artışı ile korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. IL-12 ise esas olarak IFN- $\gamma$  üretiminin kontrolünü sağlaması ile bruselloz patogenezinde rol alır (23,24).

*Brucella* türleri ile enfeksiyonda hücrel immün sistem yanında humoral immün sistem de aktive olmaktadır. Humoral antikorlar *Brucella* enfeksiyonuna karşı koruyucu olmakla beraber, esas olarak hücrel immün sistem iyileşmede rol oynamaktadır. *Brucella* 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. Bazı olgularda IgM antikorları aktif enfeksiyon olmamasına rağmen aylar ve yıllarca düşük titrede pozitif kalabilir. IgG ve IgA antikorlarının altı aydan uzun süre yüksek kalması kronik enfeksiyonu veya relapsı gösterir (2,15).

Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epiteloid hücreler, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve dev hücrelerle çevrili granülomlar,

brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. 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. Brusellozda karaciğer hemen daima tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle düşük düzeydedir (2,15,25)

*Brucella* bakterisi büyük eklem ve vertebralarda da yerleşerek buralarda bir dizi patolojik değişikliğe neden olur. En çok tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilite daha çok yaşlılarda rastlanır ve paraspinal apse gelişebilir (1,2).

Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli cilt döküntülerinin immun komplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (1).

## 2.7. Klinik Bulgular

Bruselloz, vücutta herhangi bir organ sisteminin tutulabildiği sistemik bir hastalıktır. Başlangıç sessiz veya akut olabilir. Genelde inokülasyondan sonraki 2-4 hafta içerisinde semptomlar başlar. Semptomların süresine göre hastalık akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) veya kronik (>1 yıl) olarak sınıflandırılır. Herhangi bir organ tutulumunda ise hastalık fokal veya lokalize olarak tanımlanır. Fokal hastalık akut formun komplikasyonu olarak görülebileceği gibi kronik brusellozun klinik tablosunu oluşturabilir (1,3,15,18).

Brusellozun semptomları nonspesifiktir. Klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Artralji hastaların % 85'inde izlenir. Bazı hastalar ağızlarında garip tattan yakınırılar. Somatik şikayetlerin fazlalığı ile karşılaştırıldığında fiziksel anormallikler daha nadirdir. İlimli lenfadenopati % 10-20 oranında bildirilmiştir ve splenomegali veya hepatomegali olguların % 20-30'unda vardır. Hastalar genellikle bruselloz 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 (15,19).

Asemptomatik veya subklinik bruselloz, genellikle çiftçiler, mezbaha çalışanları ve veterinerlerde gözlenir. Hastada, hastalığın semptom ve bulguları yoktur. Tanı pozitif seroloji ile konur. Akut formda ise çoğunlukla ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, miyalji ve artralji vardır. Hastaların % 85'inden fazlasında ateş 38,5°C'ın üzerindedir. Splenomegali ve hepatomegali % 6-35 oranında vardır. Herhangi bir organ tutulumu olabilir ancak en sık artrit (% 40-50) izlenir. Subakut form eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi alan veya yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenir. Subakut formda farklı klinik tablolar izlenir ve nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedenlerindedir. Semptomlar genellikle ılımlıdır ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir. Kronik bruselloz kronik yorgunluk sendromuna benzer. Çocuklarda nadir izlenirken yaşlılarda sık görülür. Hastalar genellikle psikonevrozdan, terlemeden ve kilo kaybından yakınırlar. Ateş nadirdir ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir. Kronik brusellozda IgG antikorunun yüksek titrelere sebat etmesi önemli laboratuvar bulgusudur. Kronik brusellozda semptomlar uzun süre sonra tekrarlayabilir. Bazı hastalarda spesifik olmayan şikayetler uzun süre devam edebilir ancak hastalığa ait objektif bulgular veya antikor titresinde artış yoktur. İyileşmenin gecikmesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (25,26).

## **2.8. Relaps**

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. Relaps olguların % 10 kadarında görülmektedir. Bakteriyolojik relaps çoğunlukla tedavinin kesilmesinden 3-6 ay sonra gerçekleşir. Relaps için predispozisyon oluşturan durumlar; yetersiz tedavi, etkinliği az olan antibiyotik tedavisi, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürü, erkek cinsiyet ve trombosit sayısının  $\leq 150.000/\text{mm}^3$  olmasıdır. Relapsda klinik ve laboratuvar bulguları başlangıç hastalığından daha hafif gidişlidir. Relaps hızı kullanılan ilaçlara ve tedavi



süresine göre değişir. Genel olarak kombinasyon tedavisi, monoterapiye göre relapsla daha az ilişkilidir. 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 (27,28).

## **2.9. Komplikasyonlar**

*Brucella* enfeksiyonları, akut sistemik belirtilerin yanı sıra veya bunlar olmadan, özgül organ tutulumuyla da ortaya çıkabilir. Lokalize bruselloz ya da komplikasyon olarak da adlandırılan organ veya sistem tutulumları içinde kardiyovasküler ve santral sinir sistemi enfeksiyonları halen tedavileri en zor olanlardır (2,3).

### **2.9.1. Gastrointestinal Sistem**

İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem şikayetleri bruselloz hastalarının yaklaşık % 70'inde vardır. Patolojik lezyonlar Peyer plaklarının inflamasyonu ile birlikte intestinal mukozanın hiperemisidir. *B. melitensis*'in neden olduğu koliti olan hastalarda radyografik ve histolojik olarak akut ileit gösterilmiştir. Bruselloza bağlı gastrointestinal kanama da görülebilir (26,29).

### **2.9.2. Hepatobiliyer Sistem**

Brusellozda karaciğer tutulumu ile sık karşılaşılır. Akut brusellozda karaciğer enzimlerinde hafif artış ile beraber hepatosplenomegali hastaların %50'sinde görülür. Bu bulgular granülomatöz veya nonspesifik hepatite bağlıdır. Ancak brusellozda karaciğer ve dalağın etkilenmesi genelde hafiftir ve antimikrobiyal tedavi ile düzelir. Karaciğerde görülen değişiklikler etken *Brucella* türüne göre değişir. *B. abortus*

enfeksiyonu sarkoidozdan ayıramayan granülom ile karakterizedir. Buna karşılık, *B. melitensis*'de lezyonlar, mononükleer hücrelerin çevrili olduğu küçük nekroz odaklarından viral hepatite benzeyen yaygın nonspesifik inflamasyona kadar değişir(1,19). Diğer olgularda epiteloid granülomlar bildirilmiştir. Bruselloma olarak da tanımlanan granülamatöz lezyon brusellozun endemik olduğu bölgelerde sık görülür. Klinik ve serolojik bulgularla birlikte bilgisayarlı tomografide lezyon sınırlarının düzensiz olması, kontrast tutulumunun gözlenmesi ile tanıya gidilir. Tüberkülom, hepatokarsinom, metastatik neoplazmlar ve apse ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (29).

Brusellozda izlenen hepatit antimikrobiyal tedavi ile düzelir ve diğer nedenlerin olmadığı durumlarda (hepatit C veya alkolizm) inflamasyon şiddetli olsa dahi siroz gelişmez. Cerrahi müdahale gerektiren süpüratif karaciğer apsesi *B. suis* ve *B. melitensis* enfeksiyonlarında bildirilmiştir. Brusellozda nadiren spontan peritonit ve akut kolesistit görülür (25,29).

### 2.9.3. Lokomotor Sistem

Osteoartiküler komplikasyonlar çalışmalara, yaşa ve enfekte eden *brucella* türüne göre değişmekle beraber % 10-85 arasında bildirilmiştir. *B. melitensis* olguların çoğundan sorumlu iken, *B. abortus* ve *B. suis*'e bağlı olgular da izlenir. Enfeksiyonun yayılımı ve ağırlığı mikroorganizma virulansı ve konak savunması arasındaki dengeye bağlıdır. *B. melitensis*'e bağlı gelişen olgularda klinik tablo daha ağırdır (1,18).

Klinikte artrit, spondilit, sakroileit, osteomyelit, tenosinovit ve bursit görülür. Ağırlık binen büyük eklemlerde tutulum, küçük eklemlere göre daha sık olmaktadır. Sakroileit ve spondilit en sık bildirilen komplikasyonlardır. Spondilit genellikle yaşlı erkeklerde izlenirken, sakroileit her iki cinsten, genç ve yaşlılarda izlenir. Erişkinlerde sakroileit sık görülürken çocuklarda sakroileit nadirdir ve radyolojik bulgular genellikle normal olduğu için tanı koyması güçtür. Çocuklarda sıklıkla, diz, kalça ve ayak bileği tutulur. Çocuklarda artrit ile birlikte ateş, huzursuzluk, kilo kaybıda eşlik eder ve juvenil romatoid artrit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (26). Spinal brusellozda en sık lomber bölge, özellikle L4-L5 vertebra tutulumu görülür. Birden fazla vertebra

tutulumu ve komşu olmayan vertebraların aynı anda tutulumu da izlenebilir. Spinal brusellozda kanlanması zengin olan üst son plak tutulumu sık görülürken, nadiren alt son plak tutulumu da izlenir. Spinal brusellozda öncelikle vertebra cisminin tutulumu ve buradan da komşu disk aralığına ve komşu vertebra cismine yayılım izlenir. Dolayısıyla intervertebral disk tutulumu sekonder olarak görülür. Apse gelişimi önceki yayınlarda nadir bildirilirken, hassas görüntüleme yöntemleri ile birlikte sık görülen klinik bulgu olmuştur. Spinal brusellozun ayırıcı tanısında tüberküloz spondiliti, piyojenik osteomyelit, dejeneratif hastalıklar, spondiloz, intervertebral herniyasyon, metastatik lezyonlar, plazmositoma ve aktinomikoz düşünülmelidir (1,19,30).

Brusellozun endemik olduğu Diyarbakır yöresinde yapılan bir çalışmada, akut bruselloz ile takip edilen olguların % 47'sinde osteoartiküler tutulum izlenmiştir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 120 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada da olguların % 28,3'ünde osteoartiküler bulgular izlenmiştir (29).

Osteoartiküler komplikasyonlarda radyografik anormallikler genelde ileri dönemlerde görülür. Direk radyografide patolojik bulgu, hastalık semptomlarından yaklaşık üç ay sonra tespit edilebilirken, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi erken tanıda yardımcıdır. Ancak ayırıcı tanıda ve hastalığın yayılımının görüntülenmesinde bu yöntemler her zaman yardımcı olmayabilir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi ise tanı ve ayırıcı tanıda, tedavinin takibinde en hassas görüntüleme yöntemidir. Artiriti olan hastaların yarısından azında effüzyon vardır ve eklem mayi incelemesinde lenfosit hakimiyeti izlenir (29,30).

#### **2.9.4. Sinir Sistemi**

Brusellozda depresyon ve dikkat kaybı sık karşılaşılan şikayetlerdir, ancak merkezi sinir sisteminin direk invazyonu olguların % 5'inden azında görülür. Nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir safhasında gelişebilir. Nörobrusellozda izlenen klinik tablolar menenjit, ensefalit, meningoensefalit, miyelit, radikülönörit, beyin apsesi, epidural apse, granülom, demiyelizan ve meningovasküler sendromları kapsar (1,18).

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. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde lenfositik pleositoz, protein artışı ve düşük veya normal glukoz seviyeleri izlenir. Gram boyama genellikle negatiftir ve olguların 1/4'ünden azında kültür pozitifliği vardır. Tanı genellikle BOS'ta spesifik antikörlerin varlığı ile konur. Nörobrusellozun prognozu tedavi ile genellikle iyidir ancak nörolojik sekeller bildirilmiştir (29,31).

### **2.9.5. Kardiyovasküler Sistem**

Endokardit komplikasyonu erişkin olgularının % 2'sinden azında görülmekle birlikte bruselloza bağlı ölümlerin yarısından sorumludur. Çocuklarda endokardit erişkinlere göre daha nadirdir (% 0,5). Romatizmal kalp hastalıklarının ve *B. melitensis* enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde endokardit olgularına daha sık rastlanmaktadır(18,26). Hem doğal hem protez kapak enfeksiyonları bildirilmiştir. En sık aort kapak tutulumu olmakla birlikte, mitral kapak tutulumu da bildirilmiştir. Ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, miyokardit ve perikardit gibi komplikasyonlar görülebilir. Derin ven trombozu akut brusellozda nadir bir komplikasyondur. Yeni kan kültürü teknikleri ve transözefagiyal ekokardiyografi endokarditte erken tanı konulmasını sağlamaktadır (25,29,32).

### **2.9.6. Solunum Sistemi**

Brusellozda solunum sisteminin tutulumu nadiren görülür. Kontamine aerosollerin inhalasyonu veya hematojen yolla yayılım sonucu bronkopnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akciğer apsesi, ampiyem, plevral efüzyon, mediastinit, granülom, nodül, hiler ve paratrakeal lenfadenopati görülebilir. Pulmoner komplikasyonlar genellikle ağır değildir ve bruselloz tedavisi ile düzelir (33,37).

### 2.9.7. Genitoüriner Sistem

İnsanlarda nadir görülen komplikasyonlardır. Erkeklerde tek taraflı epididimoorşit en sık görülen formudur ve idrar sedimenti genellikle normaldir. İntertisyel nefrit, glomerülonefrit, sistit, prostatit, piyelonefrit, renal apse ve IgA nefropatisi nadiren bildirilmiştir. Genitoüriner semptomlar ve sistemik semptomlar görülür. Klinik tablo genellikle akut seyirlidir, ancak subakut veya kronik olgular da gelişebilir (1,18,34).

Bruselloz gebe hayvanlarda ikinci ve üçüncü trimestırda plasental trofoblastta çoğalır. Hayvanların plasentasında bulunan eritritol *Brucella* türlerinin kullandığı başlıca şekerdir ve insan plasentasında bulunmaz. *Brucella* türleri insan koriyoamniotik dokuyu gebelik sırasında enfekte edebilir ve prematür eylem, düşük ve ölü doğuma neden olabilir. Suudi Arabistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada birinci ve ikinci trimestırda spontan abortus sıklığı % 43 ve üçüncü trimestırda ölü doğum sıklığı ise % 2 olarak bildirilmiştir. Brusellozun gebelikteki olumsuz etkisinin diğer bakteriyel enfeksiyonlara göre daha sık olduğu tartışmalı olmakla birlikte bruselloz tedavisi fetus açısından önemlidir (35).

### 2.9.8. Hematopoetik Sistem

Brusellozun seyrinde anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve pıhtılaşma anormallikleri gibi hematolojik bulgular sık görülür. Pansitopeni sıklığı ise % 3-21 arasında bildirilmiştir. *B. melitensis*'e bağlı gelişen enfeksiyonlardaki hematolojik bulgular *B. abortus* ve *B. suis* olgularındakine göre daha ağırdır. Brusellozdaki hematolojik değişikliklerin etiyolojisinde hemofagositoz, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immun yıkım rol oynar. Kemik iliğinde granülom oluşumu vakaların %75'inde bulunur ancak küçük ve belirsizdir. Ağır trombositopeni ve pıhtılaşma anormalliklerine bağlı kutanöz purpura ve/veya kanama görülebilir (25,27).

### 2.9.9. Deri Komplikasyonları

Deri lezyonları bruselloz olgularının % 5'den azında gelişir. Bu lezyonlar döküntü, papül, ülser, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülit şeklindedir; tedavi ile düzelir. Kontak dermatit enfekte hayvanla teması olan veterinerlerde sık görülür (36).

### 2.9.10. Göz Komplikasyonları

Üveit, optik nörit, endoftalmit, episklerit, kronik iridosiklit, yuvarlak keratit ve multifokal koroidit bruselloz hastalarında bildirilen göz tutulumlarıdır. Bruselloz üveitin nadir nedenlerindedir ve genelde geç komplikasyon olarak gelişir. Optik nörite bağlı kalıcı görme kaybı da bildirilmiştir. Vitröz sıvıda *Brucella* izole edilebilir. Nonenfeksiyöz immun cevaptır, topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine cevap verir (29,37).

### 2.9.11. Kulak Komplikasyonları

İşitme kaybına *Brucella* 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 (1,15).

## 2.10. Tanı

Dikkatli bir anamnezle birlikte ayrıntılı fizik muayene bruselloz tanısının konulmasında yardımcı olmakla birlikte, laboratuvar bulguları tanı için büyük önem taşır. Rutin laboratuvar araştırmalarında lökosit sayısı genellikle normaldir veya azalmıştır. Nadiren 10.000/mm<sup>3</sup>'ün üstüne çıkar. Hastanın lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Bazı olgularda anemi ve trombositopeni de

görülebilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır. İdrar incelemesi sonucu normaldir veya hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde febril albüminüri bulunabilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman, idrar dansitesi düşebilir. Proteinüri belirginleşir, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendirler görülebilir (15,38,39).

## **2.10.1. Direk Tanı Yöntemleri**

### **2.10.1.1. Gram Boyama**

Materyalden yapılacak Gram boyama örneklerdeki organizma sayısının azlığı nedeni ile genellikle başarısızdır (39).

### **2.10.1.2. Kültür**

Brusellozda kesin tanı, etkenin kan, kemik iliği veya diğer dokulardan izole edilmesi ile konulur. 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. Hepatit belirtileri ile seyreden olgularda karaciğerden alınan kültürde etkeni üretme olasılığı vardır (1,15,21).

Sıvı, katı ve seçici besiyerleri kullanılır. Sıvı besiyerleri daha çok kan ve beyin omurilik sıvısı gibi materyallerin ekiminde kullanılır. Seçici besiyerleri ise özellikle kontamine örneklerden bakteri izolasyonunda kullanılır. İçlerine basitrasin, polimiksin B, sikloheksimid ve etil viyole gibi maddeler eklenerek diğer bakterilerin üremesi engellenmiş olur. İlk izolasyonlarda bakteriler yavaş ürediklerinden 30 gün bekletilmeden kültürler olumsuz diye atılmamalıdır. Ekimler çift yapılarak birisi % 5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda, diğeri normal atmosfer koşullarında üretilmelidir. İki-üç günde bir sıvı ortamlardan katı ortamlara pasajlar yapılarak, 37 °C bekletilip koloni oluşup oluşmadığı izlenir. Bu aktarmalarda 2-3 hafta beklenilerek incelenir. Castenada bifazik tekniği en çok kullanılan yöntem olup 120 ml'lik dört köşe ilaç şişelerinde kullanılacak besiyerinin agarlı katı şekli yatık olarak, ayrıca 20-30 ml aynı

besiyerinin sıvı şeklini bulunduracak şekilde hazırlanırlar. Ekim sıvı kısma yapılır.2-3 günde bir eğmek suretiyle katı besiyeri yüzeyine bulaştırılıp yine dik durumda 37 °C’de bekletilerek koloni oluşması izlenir (38,40).

Kullanılan metot ve inkübasyon süresinin uzunluğuna bağlı olarak kanda izolasyon oranı % 15-70 arasında değişir (2). Kan kültürü *B. melitensis* için iyi bir duyarlılığa sahip iken, *B. abortus* ve *B. suis* için duyarlılığı düşüktür. *Brucella*’lar fakültatif intrasellüler patojen oldukları için kemik iliği kültürleri kan kültürüne göre daha yüksek sonuç verir (2,15). Gotuzzu ve arkadaşları kan kültürü ile % 70 olan izolasyon oranını kemik iliği kültüründe % 92 bulmuşlardır (41). 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 düşerken kemik iliği kültüründe yalnız kronik formda düşmüştür. Ayrıca bakteriyel çoğalma kemik iliği kültürlerinde kan kültürlerine kıyasla daha çabuk olmuştur (41,43,45).

*Brucella* izolasyonunda geleneksel kültür yönteminde 30-35 gün olan inkübasyon süresi otomatize kan kültürü sistemlerinde çok kısalmıştır. Çoğu klinik laboratuvar bugün hızlı izolasyon metodlarını (BACTEC, Du Pont, Isolator gibi) kullanmaktadır. *Brucella* izolasyon süresi lizis konsantrasyon tekniği ve düşük konsantrasyonda bakteri saptayabilen diğer sistemlerle kısaltılabilir (42,43). Yagupsky, BACTEC (Becton Dickinson) NR 660 sisteminde, inkübasyon süresini 7 gün ile sınırlandırdığında, kesin tanı olguların % 78,8’ini yakalarken, süreyi 21 güne uzattığında, örneklerin tümünde üreme olduğunu belirtmiştir (40). Ruiz ve arkadaşlarının Hemolin difazik besiyeri, BACTEC ve VITAL sistemlerini karşılaştırdığı araştırmada da inkübasyon süresi 5 gün tutulduğunda, bruselloz olgularının % 52,9, % 82,4, % 11,8’i saptanırken bu süre 2 gün daha uzatıldığında bu oranlar % 76,5, % 94,1, % 47,1’e yükselmiştir (43). Mikroorganizma izole edildikten sonra çoğu klinik laboratuvar biyokimyasal reaksiyonlara dayalı hızlı identifikasyon sistemlerini kullanmaktadır. Ancak bazı identifikasyon kitlerinde *Brucella* paneli bulunmamaktadır. Bu nedenle yanlışlıkla *Moraxella* ve *Haemophilus* türleri olarak tanımlanabilmektedir (42,43).



### 2.10.1.3. Moleküler Testler

#### 2.10.1.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bruselloz tanısında PZR kültür ve serolojik testlerden daha duyarlıdır. Tüm materyaller için uygun bir testtir ayrıca tanı amaçlı kullanılabilceği gibi; tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. Uygulanması kolay ve hızlıdır. 16S rRNA gen dizisini temel alan PZR metodları güvenilir sonuçlar vermiştir. DNA düzeyinde *Brucella*'ya en yakın bakteri *Ochrobacterum*'dur, çapraz reaksiyon olabilir ancak çok nadirdir, ayrıca bu bakteri ile enfeksiyon çok nadirdir (38,39).

Polimeraz zincir reaksiyonu testinin sensitivite ve spesifitesi fokal komplikasyonu olan (menenjit, endokardit, orsi-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 (3,38).

#### 2.10.1.3.2. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)

*Brucella* türleri arasındaki yüksek DNA homolojisi, *Brucella* suşlarını tür düzeyinde ayırt etmeye olarak tanımaz. Türe özel RFLP genusun üyelerini ayırmada kullanılabilir (39).

#### 2.10.1.3.3. Multipleks PZR ve Gerçek Zamanlı PZR

Değişik biyolojik ajanlara spesifik primer setlerden hazırlanan bir kokteyl tek tüpte çalışılabilir. *Leptospira sp.* ve *Brucella sp.* için hazırlanan mPZR deneyi % 100 sensitivite ve % 93 spesifite göstermiştir (2,39).

2001 yılında bruselloz tanısında gerçek zamanlı PZR tekniği geliştirilmiştir. Gerçek zamanlı PZR brucella tanımlanmasında zamanı çok kısaltır. FRET proplar yeni jenerasyon ampikonlarla spesifiteyi yükselterek hibridize olurlar. Jel elektroforez ve DNA dizi çalışmalarına ihtiyaç yoktur (42,44).

### 2.10.2. İndirek Tam Yöntemleri (Serolojik Testler)

*Brucella* sp. üreme zamanı kültür ortamı, dolaşımdaki bakterinin miktarına ve kan kültür tekniğine bağlıdır. Hastanın önceden antibiyotik kullanmış olması da sonuçları değiştirir. Başlangıç kültürlerinde *Brucella* sp. hastalığın dönemine bağlı olarak otomatik kültür sistemlerinde % 50-90 oranında, manuel olarak % 15-70 oranında üreme saptanmaktadır. Bu sebepler nedeniyle kan kültürleri ile hastalık tanımlanamadığında serolojik testler tanıda önemli bir rol oynar (38,39).

#### 2.10.2.1. Rose Bengal (RB) Testi

Küçük sağlık birimlerinde veya polikliniklerde bruselloz tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan bir lam aglütinasyon testidir. *Brucella abortus* S99 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. *Y. enterocolitica* O:9 suşuyla çapraz reaksiyon verebildiğinden yanlış pozitifliklere yol açabilir. Piyasada bulunan RB testlerinin sensitivitesi % 96 ile % 100 arasında değişir (20,21,39).

#### 2.10.2.2. Spot Test (ST)

Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan kan ile çalışılır (21). Gerek RB, gerekse ST'in sonuçları pozitif (olumlu) bulunduğu tüp aglütinasyon deneyi ile denetlenmelidir. Bu her iki test de ancak tarama testi olarak kullanılır (50).

### 2.10.2.3. Brucellergen Deri Testi

*Brucella* cinsi bakterilerin proteinlerinden elde edilerek saflaştırılan ekstratler, intrakutan olarak enjekte edilir. Test uygulanan ciltte 24 saat içerisinde eritem, ödem ve endurasyon oluşumu reaksiyonun pozitif olduğunu bildirir. Epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kullanılan bir testtir (1,21).

### 2.10.2.4. Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA) (Wright Aglütinasyon Testi)

Bruselloz tanısında kullanılan standart serolojik test, Standart tüp aglütinasyon (STA) testidir. Yeni tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde serum aglütinasyon testi *Brucella* 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 (1,2,39).

Standart tüp aglütinasyon testinin düşük spesifitesi diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Romatoid faktör aktivitesi ile oluşan IgM ise STA testindeki spesifite düşüklüğünden sorumludur. STA testi uygun tedavi protokolünün seçiminde ve hastalığın seyrini göstermede önemli olan farklı immunglobulin sınıflarını ayırt etmez (39,46).

Normal olarak bazı kimselerin serumlarında 1/80-1/100 titresinde *Brucella* aglütinleri bulunabileceğinden, hasta serumları 56 °C'de 30 dakika inaktive edilirse bunların etkisi önlenir (4).

### 2.10.2.5. Diamino 6, 9 Etoxy Acridin (Rivanol) veya 2-Merkaptoetanollü

#### Aglütinasyon Testi

Klasik STA'da 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 titrelerde ve bazen anlamlı titrelerde varlıklarını sürdürebilirler. Böyle olgularda olumlu bulunan bir aglütinasyon 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 aglütinasyon etkinliklerini yok ederler. Bu işlemi takiben saptanacak pozitiflik IgG'lere bağlı olacaktır (38,49).

***Aglütinasyon testlerinin yorumu:*** Birçok araştırmacı 1/160 ve üstü titrelerin aktif enfeksiyonu gösterdiğini, 1/80 titrenin şüpheli olduğunu kabul eder. Ara değerdeki titrelerin değerlendirilmesi zordur, çünkü pek çok sağlıklı kişi daha önce *Brucella* ile karşılaşmasına bağlı olarak serum-aglütininlerine sahip olabilir. Bu agglütininler belirtisiz veya latent enfeksi on 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 aglütinasyonu inhibe eden nonspesifik “serum faktörleri” varlığında gözlenir. Blokan antikorlar ve prozon olayı antihuman antikorların eklenmesi ve santrifüj basamağı ile önlenir (38,42).

Sonuç olarak akut bruselloz belirti ve bulguları olan hastaların taranmasında STA testi uygun bir testtir. Ancak inkübasyon döneminde, kronik brusellozda ve özellikle aşılama veya enfeksiyon sonucu oluşan antikorların ayırımında kullanımı sınırlıdır (39,42).

#### **2.10.2.6. Coombs Testi (CT)**

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

direk 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 provoke eder. Bu yöntem prozon olayının hemen hemen tamamını elimine eder. Relapstan sonra CT ile ölçülen ortalama titreler belirgin şekilde artar (21,39,42).

#### **2.10.2.7. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)**

Kompleman fiksasyon testi en sensitif ve en spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir. STA testi sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, geç kronik safha veya aşılmalarda KFT önemli bir tanı yöntemidir (38,42).

#### **2.10.2.8. İmmunfloresan Test (IFT)**

Konvansiyonel metodlarla karşılaştırıldığında farklı antikor sınıflarını saptamada kullanılır (39).

#### **2.10.2.9. Floresans Polarizasyon Testi (FPA)**

Solüsyonda küçük çözülebilir ve floresans işaretlenmiş bir antijen ile antikorlar birleşme reaksiyonudur. Düşük oranda depolarize ışık gerektirir. FPA reaktif olmamış reagenların kaldırılması gerekmeyen homojen bir kittir ve böylece çok çabuk olarak yapılabilir. Sığır, domuz, koyun, keçi ve bizon gibi hayvanların brusellozunun serolojik tanısında uygun olduğu kabul edilmektedir (38).

#### **2.10.2.10. Radioimmunoassay (RIA)**

Immunglobulin gruplarını ayrı ayrı saptayabilmesi sayesinde, akut ve kronik olguların birbirinden ayırt edilebilmesi mümkün olmaktadır. Çok duyarlı bir testtir. RIA kompleks, zahmetli ve radyasyon tehlikesi nedeni ile yaygın olarak kullanılmaz (38,39).

#### **2.10.2.11. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)**

ELISA, oluşturulan antijen-antikor kompleksine, enzim ile işaretli antigammaglobulin bağlanarak ve enzimin etkilediği substratın eklenmesi ile renk oluşumuna dayanan bir testtir. Tüm bakterinin, soluble antijenlerin (örn; S-LPS veya nativ hapten polisakkaridi) veya hücre ekstraktlarına (dış membran, sitoplazmik proteinler) karşı anti-*Brucella* 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 (2,3,46).

Nörobruselloz olgularında, BOS'da antikor aramak için ELISA testi uygun bir yöntemdir. Sensivitesi RIA ve IFT ile eşittir. ELISA ile yalancı pozitif sonuç, solid fazda uygun antijen kullanılmadığı zaman görülebilir. Kompetitif ELISA testlerinde çapraz reaksiyon indirek ELISA ve konvansiyonel testlere göre daha az görülür. Kompetitif ELISA testinin özgülüğü % 96,5-100; duyarlılığı ise % 94,8-100 arasında bulunmuştur. İnsan brusellozunun tanısında uygun bir test olduğu ve bir doğrulama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (39,42).

#### **2.10.2.12. Brucella Dipstick Testi**

*Brucella* spesifik IgM antikorlarının araştırılması için yararlıdır. Hastalığın ortaya çıkışından 2 hafta sonra alınan serumlarda bu testin sensitivitesi % 89, spesifitesi % 98,6 olarak saptanmıştır. Uygun laboratuvar şartları olmayan yerlerde ve kırsal bölgede hızlı tanı testi olarak kullanılabilir (38).

### 2.10.2.13. Brucellacapt Testi

Kuyucuklarda gerçekleşen bir Coombs'lu *Brucella* immunocapture-aglütinasyon testidir. Kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Test *Brucella*'ya karşı oluşan üç antikoru da tespit eder. Coombs testi ile sensitivite ve spesifitesi aynıdır. RB testi veya dipstick testi gibi hızlı testlerin yerini alamaz, pahalı, kompleks ve zaman alıcıdır. Coombs testi gibi ikinci düzey bir testtir (46,47).

### 2.10.3.Radyolojik Tetkikler

İskelet sistemi tutulumu olan olgularda direkt filimler yararlıdır. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma %90 vakada saptanabilir. Vertebral osteomyelit, sakroileit veya artrit şüphelenilen olgularda ilgili bölge bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) ile görüntülenmelidir. Organ ve eklem tutulumlarının belirlenmesinde radyoizotop maddeler ile yapılan sintigrafik tetkikler tanı koydurucudur. Tc 99m MDP (metilen difosfonat) kemik sintigrafisi bruselloza bağlı osteoartiküler komplikasyonların teşhisinde oldukça kullanışlıdır (2,44,46)

### 2.11.Tedavi

Brusellozda antimikrobial tedavi semptomları ortadan kaldırır, hastalık süresini kısaltır, hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişmesini ve nüksleri önler (22). Antimikrobik tedavi semptomları hafifletir, hastalığın seyrini kısaltır, kimi kez yaşamı da tehdit edebilen komplikasyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltır. Ateş düşene kadar yatak istirahati şarttır. Akut ağır seyirli bruselloz olguları kesinlikle hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Lokomotor sistem belirti ve bulguları gösteren hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması semptomatik rahatlamayı sağlar (2,22,48).

Brusella türlerinin intrasellüler yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide problemler yaratmaktadır. *In vitro* çalışmalarda birçok antibiyotiğin brusella suşlarına etkili olmasının belirlenmesine karşın, bu bakterilerin makrofaj ve retiküloendoteliyal sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle *in vivo* tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır. Bu nedenle verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar içine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmaması ve tercihen bakterisid etkili olması gerekir. Tedavide başarı, ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya ve tedavi süresini uzun tutmaya bağlıdır (1,3,48,49).

Tedavi rejiminin seçimi ve antimikrobiyal tedavinin süresi fokal hastalığın varlığına ve hastanın yaş, gebelik, alerji gibi şartlarına bağlı olarak seçilmelidir. Brusella bakterilerine *invitro* etkili antibiyotikler; tetrasiklinler, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin ve florokinolonlardır (1,47). *In vitro* etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler *in vivo* tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır (50,51).

Brusellozda tedavi, DSÖ'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımı, hızlı direnç gelişimine ve bakterinin intrasellüler çoğalabilmesi nedeni ile yetersiz kalarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine neden olmaktadır (1).

DSÖ 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. 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 (48,52). 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 (2,23).



### **2.11.1.Bruselloz Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler:**

#### **1.Tetrasiklinler**

Brusella türlerine karşı güçlü in vitro aktiviteye sahiptirler. Tetrasiklinler MİK değerinin düşük olması, aktivitelerinin yüksek olması ve intrasellüler penetrasyonlarının çok iyi olması sebebiyle tedavide ilk seçilecek antibiyotiklerdir (54,55). Doksisisiklin, tetrasiklinler içerisinde yağda en fazla çözünen yapıda olması, günde iki doz kullanım kolaylığı, kan-beyin bariyerini en iyi geçebilen tetrasiklin grubu olması ve lökositler içine daha fazla nüfuz edebilmesi sebebiyle tercih edilmektedir (2,54,55).

Gebelerde ve dişlerde kalıcı sarı lekelenmelere yol açması nedeniyle sekiz yaşın altındaki çocuklarda kullanılmazlar.

#### **2.Aminoglikozitler**

Aminoglikozitler brusella bakterilerine karşı orta derecede aktiviteye sahiptirler. Brusellozda üzerinde en fazla çalışma yapılan aminoglikozit streptomisinidir. Lokomotor sistem tutulumu olan vakalarda streptomisin daha etkili bulunmuştur. Doksisisiklin + rifampisin ile doksisisiklin + streptomisin kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış, ancak doksisisiklin + streptomisin kombinasyonunun spondilit gibi komplikasyonu olan vakalarda daha etkili olduğu bildirilmiştir (55,56). Streptomisinin 3 hafta kullanımı önerilmiş ancak 2 haftadan uzun kullanımının nüks oranını azaltmadığı ve işitme kaybı riskini artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (57,58).

Ayrıca gentamisin, kanamisin, netilmisin, spektinomisin ve amikasinin de in vitro etkili oldukları bildirilmiştir (2). Yapılan çalışmalarda doksisisiklin 45 gün + streptomisin 14 gün tedavisine eş değer, doksisisiklin 45 gün + gentamisin 7 gün veya doksisisiklin 45 gün + netilmisin 7 gün kombinasyonlarının, aminoglikozitlerin kullanım süresini kısalttığı ve yan etkileri azalttığı saptanmıştır (15).

### 3. Trimetoprim/Sulfametoksazol (TMP-SMZ)

Brusellozlu gebe ve sekiz yaş altındaki çocuklarda tercih edilen, ancak tek başına kullanıldığında %40-50'ye varan nüks oranı bildirilen bu nedenle kombinasyon şeklinde kullanılması gereken bir ilaçtır. İn vitro yeterince etkili olduğu bulunmakla beraber, klinik çalışmalar kısmen etkili olduğu yönündedir (48).

### 4. Rifampisin

Rifampisin hücre içine çok iyi penetre olup, yüksek anti-brusella aktivite gösterir. Tek başına kullanıldığında %2-10 oranında başarısızlık saptanmıştır. Bu nedenle doksisiklin veya TMP-SMZ ile kombine edilerek kullanılır. Gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir (2,48).

### 5. Fluorokinolonlar

Son yıllarda bruselloz tedavisinde kinolonların kullanımı gündeme gelmiştir. Kinolonlar, oral biyoyaralanımlarının iyi olması, yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşmaları, hücre içine penetrasyonları ve in vitro *Brucella spp*'ye etkili olmaları nedeniyle bruselloz tedavisinde ilgi çeken antimikrobiyal ajanlar arasında yer almışlardır. Siprofloksasin ve ofloksasin, bruselloz tedavisinde etkili bulunan kinolonların başında gelir (2,22). Akut brusellozda etkili olsalar da florokinolonlarla monoterapide yüksek oranda rölaps görülmesi nedeniyle bruselloz tedavisinde başka bir ajanla kombine verilmelidirler (48,59).

### 6. Sefalosporinler

Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler brusella kökenlerine etkisiz bulunurken, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson ve seftizoksım in vitro etkili ajanlardır. İn vitro brusella türlerine en etkili sefalosporin seftriaksondur. Seftriakson, nörobruselloz vakalarında ve gebelerde kombine tedavide tercih edilen antimikrobiyal ajanlardan biridir (15).

## **7.İmmünoterapi**

Bir immünomodülatör olan levamizol, kronik bruselloz tedavisinde antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında klinik ve laboratuvar olarak tedaviye etkinliği artırmaktadır. Brusellozda uygun tedavi verilen hastalarda tedavide başarısızlık ya da relaps sıklığı çok düşüktür. Bazı özel durumlarda klasik tedavi protokollerinde değişiklik yapılması gereklidir. Başlıcaları şunlardır;

### **2.11.2. Nörobruselloz tedavisi**

Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS'a iyi geçebilmeli ve tercihen bakterisidal etkili olmalıdır. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerden doksisisiklin yağda eridiğinden BOS'a geçişi daha iyidir. Streptomisin kan-beyin bariyerini yeterince aşamamaktadır. Rifampisin ise BOS'a iyi geçmesi sebebiyle her kombinasyonda kullanılması gereken bir ilaçtır (3,4,48,52). Brusella menenjit tedavisinde, bakterinin duyarlı olduğu belirlenen III. kuşak sefalosporinler, BOS'a iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler (48,59).

Nörobruselloz tedavisinde en uygun tedavi rejimi ve süresi konusunda fikir birliği yoktur. Fikir birliği olmasa da doksisisiklinle beraber rifampisin, TMP/SMZ, siprofloksasin, streptomisin, gentamisin, seftriaksonun 2'li veya 3'lü olarak 3-9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir. Bu süre belirti ve bulgulara göre bireyselleştirilebilir. Ancak genellikle BOS proteini normale dönünceye, hücre sayısı 100/ mm<sup>3</sup> ve altına ininceye, ayrıca BOS'da antikor titresi azalmaya başlayıncaya kadar tedaviye devam edilir. Kortikosteroidler, antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek, yapışıklıkları önlemek amacıyla bu hastalara verilebilir, ancak klinik rolü tam olarak gösterilmemiştir (1,2,52).

### **2.11.3. Lokomotor sistem tutulumu olan bruselloz olgularında tedavi**

Osteoartiküler tutulum gösteren olgularda yaygın olarak kullanılan kombinasyon doksisisiklin + aminoglikozittir. Tedavi süresi 6-12 hafta arasında değişmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı normale dönene ve radyolojik iyileşme

görülene kadar tedaviye devam edilmelidir. Abse oluşan olgularda tedavi en az 3-6 ay olmalıdır (15,22,49).

#### **2.11.4. Endokardit tedavisi**

Brusellozun mortalitesi yüksek ancak nadir görülen bir komplikasyondur. Olguların çoğunluğunda medikal tedaviye cevap olmaması nedeniyle cerrahi girişim gerekmektedir. Olgu sayısı yetersiz olduğundan dolayı brusella endokarditinde optimal tedavinin hangi ajanlarla yapılacağı bilinmemektedir (60). Tedavide doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu 3 ay süreyle kullanılmış ve tedavinin ilk 3 haftasına streptomisin ilave edilmiştir (32,61).

#### **2.11.5. Gebelikte bruselloz tedavisi**

Gebeliğin her bir trimesterinde fetus etkilenebilir. Bu nedenle annenin enfeksiyonu hafif veya şiddetli olsun mutlaka tedavi gerektirir, tersi durumda bebeğin kaybı ile sonuçlanabilir (35,62). Gebe kadında bruselloz tedavisi için yapılmış geniş çaplı araştırma bulunmamakla birlikte, uygulanan tedavi prosedürleri günümüzde halen daha tartışılmaktadır. Tedavi de kullanılacak antimikrobiyal ajanın fetus üzerine olası yan etkileri nedeniyle monoterapi çalışmaları ön plandadır. Yapılan geniş serili çalışmalar TMP-SMZ'nin tek başına veya rifampisin ile kombine kullanımı önerilmektedir (3,35,60). Ayrıca relaps için risk faktörü bulunmayan ve komplike olmayan bruselloz olgularında tek başına önerilmektedir (60).

#### **2.11.6. Çocuklarda bruselloz tedavisi**

Sekiz yaş ve altı çocuklarda tetrasiklin ve kinolon kullanılmaz. DSÖ klavuzu, bu yaş grubundaki çocuklarda rifampisin tedavisi önermekte olup çoğu kaynak ko-trimaksazol monoterapisi veya rifampisinn+ ko-trimaksazol kombinasyonu önermektedirler (26,51,63). Çocuklarda yapılan çalışmalar TMP-SMZ +streptomisin kombinasyonlarının üç hafta süre ile kullanımının başarılı sonuçlar elde edildiği

belirtilmiştir. Ancak diğer çalışmalar ile desteklenme olmadığından daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir (26,51,64).

## 2.12. Korunma

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. *B. suis* veya *B. canis*'e karşı aşı yoktur. Bu aşular insanlar için patojeniktir ve insanlarda bruselloza neden olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insanlar için patojenitesi düşük olan, dayanıklı kaba mutant *B. Abortus* (suş RB51) suş 19 yerine kullanılmaktadır. İnsanlar için güvenli ve etkili bir aşı yoktur. *Brucella türleri* biyolojik silah olarak kullanabileceğinden insanlar için aşı geliştirilmesine ihtiyaç vardır (1,2,3,19).

İnsanlara brusellozun 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 (15,19).

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 (1,3,15).

### 3. MATERYAL ve METOD

Ocak 2007-Nisan 2013 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile Kliniğimize yatırılarak izlenen 118 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Olası ve kesin bruselloz olguları çalışmaya alındı. Ek-1 hasta veri formuna göre hasta verileri kaydedildi.

#### 3.1.Bruselloz olgu tanımı (CDC).

**3.1.1. Olası olgu:** Doğrulanmış bir vaka ile epidemiyolojik olarak bağlantılı bir vaka veya destekleyen serolojisi olması (STA testinin  $\geq 1/160$  veya semptomların başlangıcından sonra gelişmiş bir veya daha fazla serum örneğinde STA testinin  $\geq 1/160$  olması)

**3.1.2. Kesin olgu:** Laboratuvar olarak kesin tanı konulmuş klinik olarak uyumlu vaka.

#### 3.2. Olguların klinik sınıflandırması:

Klinik semptomların süresine göre hastalığın sınıflandırması; şikâyet süresi sekiz haftadan kısa olanlar akut bruselloz, sekiz hafta ile 52 hafta arasında olanlar subakut bruselloz, bir yıldan daha uzun süreli olanlar kronik bruselloz olarak değerlendirildi (3,6).

**3.3. Çalışma dışı bırakma ölçütü:** Bruselloz tanısı konulup tedaviye alınan, ancak prospektif olarak izlenemeyip dosyasında yeterli verileri olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

### 3.4. Hasta verilerinin değerlendirilmesi:

**3.4.1. Klinik verilerin değerlendirilmesi:** Öykü ve fizik muayene ilgili veriler Ek-1 hasta veri formunda tanımlandığı gibidir.

### 3.4.2. Laboratuvar verilerinin sınıflandırılması:

Laboratuvar verileri; nonspesifik testler, spesifik testler, radyolojik değerlendirmeler olarak sınıflandırıldı ve kaydedildi (tablo 3).

**Tablo 3.**Laboratuvar verilerinin sınıflandırılması

Laboratuvar Verileri	Testler
<b>Nonspesifik Testler</b>	Tam idrar tetkiki (TİT) Tam kan sayımı (CBC) Kan biyokimyası: -AST,ALT -BUN, kreatin Akut faz cevabı testleri: -Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) -C-reaktif protein (CRP) Beyin omurilik sıvısı(BOS): -Basınç -Görünüm -Hücre -Protein -Glukoz
<b>Spesifik Testler</b>	STA testi RoseBengal testi Kültür -Kan -BOS -Doku ve sıvı örnekleri
<b>Radyoloji</b>	X-Ray, MRG, BT, USG

### 3.4.2.1. Nonspesifik testler

#### 3.4.2.1.1. Nonspesifik testler için kullanılan cihaz ve kitler:

Retrospektif olarak verilerin değerlendirildiği bu çalışmada, aşağıda tabloda (Tablo 4) belirtilen cihaz ve kitlerin çalışmanın yapıldığı süre içerisinde (2007-2013 yılları arasında) aynı kaldığı, değişmediği görülmüştür.

**Tablo 4.**Nonspesifik testler için kullanılan cihaz ve kitler

Testler	Kullanılan cihaz ve kitler	
	Cihaz	Kit
TİT	İris IQ 200	Kimyasal analiz için Ankrayaution IDEA striptleri, mikroskopik analiz için İris Diagnostik orijinal solüsyonları
CBC	BeckmanCoulter LH750	USA orjinal kitleri
Kan Biyokimyası	Roche/Cobas c 501	Roche/Cobasorjinal kitleri
CRP	BN2 Siemens	Orjinal kit ve reaktifleri
ESH	ALIFAX Test 1 TH	Orjinal kitleri
BOS Glukoz	Roche/Cobas c 501	Orjinal kitleri
BOS Protein	Total Protein Urine/CSF Gen 3 Roche/Cobas	Orjinal kitleri

#### 3.4.2.1.2. Nonspesifik testlerin laboratuvar sonuçlarının tanımı:

Anemi; hemoglobin değerinin  $\leq 12$  g/dl,

Trombositopeni; trombosit sayısının  $\leq 130.000/\mu\text{l}$ ,

Lökopeni; lökosit sayısının  $\leq 4000/\mu\text{l}$ ,

Lökositoz; lökosit sayısının  $>10.000/\mu\text{l}$  olması olarak tanımlanmıştır



AST için normal değer erkeklerde <40U/L, kadınlarda <32U/L; ALT için erkeklerde <41U/L, kadınlarda <33U/L olarak kabul edilmiştir. Kreatin için normal değer aralığı 0,7-1,2 mg/dl, kan üre azotu (BUN) için normal değer aralığı 6-20 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Eritrosit sedimentasyon hızının saatte 20 mm/h'nin üstünde olması yüksek sedimentasyon hızı olarak değerlendirilmiştir. CRP serum düzeyi için eşik değer 0,5 mg/dL olarak değerlendirilmiştir. BOS protein normal değeri 15-45mg/dl olarak kabul edilmiş. BOS glukoz değeri eş zamanlı kan şekerine göre değerlendirilmiştir.

### **3.4.2.2. Spesifik Testler:**

#### **3.4.2.2.1. Standart Tüp Aglütinasyon Testi:**

STA testi için, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi (RSHM) tarafından üretilen *B. abortus* 99 suşundan hazırlanan antijenler kullanılmıştır.

##### **3.4.2.2.1.1. Yapılışı:**

1. Bir tüp taşıyıcısına en az 10 adetlik bir dizi tüp sıralanır. Bunlardan birincisine 0,9 diğerlerine 0,5 er ml fizyolojik tuzlu su dağıtılır.

2. Birinci tüpe hasta serumundan 0,1 ml konulur. Yeni bir pipet ile birkaç kez emilip bırakılarak karıştırıldıktan sonra bu tüpten 0,5 ml ikinci tüpe aktarılır. Aynı pipet kullanılarak bu kez aynı şekilde ikinci tüpten üçüncüye ve bu şekilde sondan bir önceki tüpe kadar tüpten tüpe 0,5 er ml aktarılır. Bu tüpten 0,5 ml dışarı atılır. Son tüpe serum konmaz (antijen kontrol tüpü). Bu şekilde serumun çift sulandırılmaları (1/10, 1/20, 1/40, ...) elde edilir.

3. Antijen süspansiyonu iyice karıştırıldıktan sonra tüm tüplere (son tüp dahil) 0,5 er ml antijen dağıtılır. Bu işlemle tüplerdeki serum sulandırılmaları birer kat artmıştır. Tüpler çalkalanarak karıştırılır ve 37 °C de 48 saat bekletilir.

4. Sonuçların okunmasından önce antijen kontrol tüpünün aglütinasyon vermemiş olduğuna bakılır. Sonra diğer tüplere bakılarak üstteki sıvının berraklığı ve oluşan çöküntü derecesine göre 4+, 3+, 2+, 1+ ve – olarak değerlendirilir ve titreleri ile birlikte kaydedilir.

Aglütinasyon sonuçları okunurken tüpler çalkalanmaz. Özellikle üstte kalan sıvının bulanıklık derecesine göre değerlendirilmeye çalışılır. Bunu standardize etmek için bir dizi tüpte bulanıklık karşılaştırma eşeli hazır bulundurulmalıdır. Bu eşel eldeki antijen süspansiyonunun değişik miktarlardaki tuzlu su ile karıştırılması ile elde edilir.

#### **3.4.2.2.1.2. Sonuçların değerlendirilmesi:**

Bu şekilde okunan sonuçlar serumun sulandırım derecesine göre her tüp için yazılır. Örneğin 1/80 4+, 1/160 2+... gibi. Serum aglütinasyon titresi, en az 2+ sonuç veren serumun sulandırımıdır (65).

#### **3.4.2.2.2. Rose Bengal Testi:**

Rose Bengal Testi için testi için, RSHM tarafından üretilen lam antijeni kullanılmıştır.

##### **3.4.2.2.2.1. Yapılışı:**

1. Plak çukurlarından birine ya da fayans üzerine bir küçük damla hasta serumu damlatılır (Yaklaşık 0,03 ml).
2. Bekletilmekte olduğu buzdolabından çıkarılan ve 10 dakika oda ısısında bekletilen antijen, iyice karıştırıldıktan sonra serumun üzerine bir küçük damla (0,03 ml) damlatılır. Bir kürdan ile iyice karıştırılarak 1,5 cm çaplı bir alana yaydırılır.
3. Elde ya da bir rotatorda çevirmeli hareketler yaptırılarak 4 dakika çevirilir.

##### **3.4.2.2.2.2. Sonuçların değerlendirilmesi:**

Sonuçta iri tanecikli çökeltiler oraya çıkarsa olumlu, ince tanecikli çökelti oluşursa kuşkulu, homojen görüntü olumsuz olarak değerlendirilir (65).

### 3.4.2.2.3 Kültür:

Kan ve sıvı kültürleri için ekim Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldığı, izolasyon ve identifikasyon süreçlerinin aşağıdaki gibi olduğu belirlenmiştir.

Ekim: BACTEC 9240 hemokültür sistemi kullanılmıştır.

İnkübasyon: Alınan örnekler en az 30 gün süre ile inkübe edilmiş ve pasajlar yapılmıştır. BACTEC sisteminde ise 7 gün inkübe edilmiş ve sinyal vermesi ile üreme süreleri belirlenmiştir.

Subkültür: Kanlı agar, çikolata agar ve EMB agar kullanılmıştır.

İdentifikasyon: Hemokültürden üretilen Gram negatif kokobasil görünümündeki bakteriler klasik yöntemler; hareket, oksidaz, katalaz, glikoza oksidatif etki, H<sub>2</sub>S ve üreaz yapımı ve antiserumla lam aglutinasyon testi uygulanarak cins düzeyinde tanımlanmıştır. Üreyen *Brucella* cinsi bakterilerin bulaş riski nedeniyle tür düzeyinde identifikasyonu yapılamamıştır (3,4,14,19).

### 3.4.2.3. Radyolojik değerlendirme için kullanılan cihazlar:

Çalışmaya dahil edilen olgular ile ilgili tüm radyolojik değerlendirmelerin Radyoloji Anabilim Dalı tarafında raporlandığı belirlendi. Tüm olgular için kullanılan cihazların aşağıda belirtilen cihazlar olduğu Radyoloji Anabilim Dalı kayıtlarından doğrulandı.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany

Bilgisayarlı tomografi (BT): Toshiba Prima Aquilion

Ultrasonografi (USG): GE Logiq 7

Direk grafi (X-Ray): Siemens Multix Compack K

**3.5. Tedavi:** Olgular aşağıdaki tedavi seçeneklerine göre irdelendi ve kaydedildi.

### **3.5.1. Uygulanan tedavi seçenekleri:**

#### **3.5.1.1. Spesifik tedavi:**

- a) rifampisin+doksisiklin
- b) rifampisin+streptomisin
- c) rifampisin+doksisiklin+streptomisin
- d) rifampisin+seftriakson
- e) rifampisin+doksisiklin+ trimethoprim-sulfamethoksazol
- f) rifampisin+doksisiklin+ seftriakson

**3.5.1.2. Nonspesifik tedavi;** destek tedavisi ve semptomatik tedavi olarak irdelendi ve kaydedildi.

### **3.5.2. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi**

**3.5.2.1. Tedavi yanıtı:** 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 düzeyinde artış olması olarak tanımlandı.

**3.5.2.2. Relaps:** 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 değerlendirildi (7).

### **3.5.3. İlaç yan etkisi:**

İlaç yan etkileri ile ilgili veriler Ek-1 formunda “İlaç yan etkilerinin değerlendirilmesi” tablosuna uygun olarak araştırıldı ve kaydedildi.

### 3.6. İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler SPSS 13.0 programına aktarılarak, niteliksel veriler için *ki-kare* ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Ölçümsel veriler yönünden parametrik koşulları taşıyan değişkenler için *Student t-test* ve parametrik koşulları taşımayan değişkenler için *Mann-Whitney U-test* kullanıldı. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama  $\pm$ standart sapma, niteliksel veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Analiz sonuçları p değeri, tahmini rölatif risk (odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi **p<0.05** olarak kabul edildi.

### Ek-1: Hasta Kayıt Formu

**Adı –Soyadı** :  
**Yaşı** :  
**Cinsiyet** :  
 Erkek  Kadın   
**Yaşadığı yer** :  
**Dosya numarası** :  
**Hastaneye başvuru tarihi** :  
**Şikayetlerin başlangıç tarihi** :  
**Şikayet süresi** :  
 <8 hf  8-52 hf  >52 hf

**Etkenin olası kazanım yolları:**

Kazanım Yolu	Kanıt Düzeyi		
	Kesin	Olası	Bilinmiyor
İnhalasyon			
Temas			
Oral			
Vertikal			
Laboratuvar			

**Başvuru yakınmaları:**

Yakınma		Değerlendirme		
		Var	Yok	Açıklama
Konstitusyonel	Ateş			
	İştahsızlık			
	Halsizlik			
	Kilo kaybı			
	Myalji			
	Artralji			
	Terleme			
	Taraf ağrısı			

Nörol ojik sistem	Bilinç değişikliği			
	Baş ağrısı			
	Parestezi			
Gastrointestinal I sistem	Bulantı			
	Kusma			
	Karın ağrısı			
	İshal			
	Konstipasyon			
	Sarılık			
Pulmoner sistem	Öksürük			
	Balgam			
	Nefes darlığı			
	Göğüs ağrısı			
Genitoüriner sistem	Dizüri			
	Hematüri			
	Nöktüri			
	Poliüri			
	Pollaküri			
	İdrar renginde koyulaşma			
	Scrotal hassasiyet/şişlik /eritem			
Loko motor sistem	Bel ağrısı			
	Kalça ağrısı			
	Sırt ağrısı			

**Öykü:**

Konstitusyonel yakınmalar:

Ateş:

Var Yok 

Süre:..... gün

Subfebril (37,5-38):

Febril ( $\geq 38$  C):

Gün içindeki seyri:

Üşüme-titreme:

Var Yok 

Süre:

İştahsızlık:

Var Yok 

Süre:

Halsizlik:

Var  Yok

Süre:

Günlük aktiviteleri etkileme:

Etkiliyor  Etkilemiyor

Kilo kaybı:

Var  Yok

Süre:

Miktarı:...kg

Myalji:

Var  Yok

Süre:

Yaygın:

Lokalize:

Artralji:

Var  Yok

Süre:

Lokalizasyon:

Terleme:

Var  Yok

Süre:

Gün boyu:

Gece terlemesi:

Bel ağrısı:

Var  Yok

Süre:

Şiddet:

Lokalizasyon:

Hareketle artıyor mu? Evet  Hayır

İstirahat ağrısı: Var  Yok

Yayılmı: Var  Yok

Lokalizasyon:

Ağrıyı artıran faktörler:

Ağrıyı azaltan faktörler:

His-kuvvet kaybı: Var  Yok

Lokalizasyon:

Kalça ağrısı:

Var  Yok

Süre:

Şiddet:

Lokalizasyon Sağ  Sol

Hareketle artıyor mu? Evet  Hayır

İstirahat ağrısı: Var  Yok

Yayılmı: Var  Yok

Lokalizasyon:

Ağrıyı artıran faktörler:

Ağrıyı azaltan faktörler:



Diğer:

Nörolojik sistem yakınmaları:

Bilinç bulanıklığı:

Var

Yok

Süre:

Baş ağrısı:

Var

Yok

Süre:

Lokalizasyon:

Parestezi:

Var

Yok

Süre:

Lokalizasyon:

Diğer:

Gastrointestinal sistem yakınmaları(GİS):

Bulantı:

Var

Yok

Süre:

Gün içinde seyri:

Kusma:

Var

Yok

Yemekleri içerir tarzda mı?

Evet  Hayır

Fıskırır tarzda mı?

Evet  Hayır:

İshal:

Var

Yok

Süre:

Sıklık:

Miktar:

Renk:

Kötü-koku:

Konstipasyon:

Var

Yok

Süre:

Karın ağrısı:

Var

Yok

Süre:

Şiddet:

Lokalizasyon:

Sarılık:

Var

Yok

Süre:

## Pulmoner sistem yakınmaları:

Öksürük:

Var Yok 

Süre:

Şiddet:

Balgam:

Var Yok 

Süre:

Renk:

Miktar:

Koku:

Kanlı :

Nefes darlığı:

Var Yok 

Süre:

Şiddet:

İstirahatle ilişki Var  Yok Eforla ilişki Var  Yok 

Göğüs ağrısı:

Var Yok 

Süre:

Lokalizasyon:

Şiddet:

## Genitoüriner Sistem(GÜS) yakınmaları:

Dizüri:

Var Yok 

Süre

Miksiyondan Önce  Sonra 

Noktüri:

Var Yok 

Süre:

Sıklık:

Poliüri:

Var Yok 

Süre:

Sıklık:

Miktar:

Pollaküri:

Var Yok 

Süre:

Sıklık:

Hematüri :

Var Yok 

Süre:

Şiddeti:

İdrar renginde koyulaşma:

Var

Yok

Süre:

Scrotal hassasiyet/şişlik /eritem:

Var

Yok

Lokalizasyon:

### Fizik Muayene Bulguları:

Ateş:

Var

Yok

Subfebril:

Febril:

### Cilt bulguları:

Elementer Lezyon	Var (Lokalizasyon)	Yok
Eritemanodozum		
Apse		
Papülonodüler erüpsiyon		
Kutanöz ülserasyon		
İmpetigo		
Psöriyatik egzamatöz pitriozisrosea benzeri lezyonlar		
Maküler/makülopapüler kızıl benzeri döküntüler		
Vaskülitik lezyonlar (peteşi-purpura-tromboflebit)		
Makül		
Papül		
Raş		
Diğer		

### Baş-boyun bulguları:

Lenfadenopati:

Var

Yok

Lokalizasyon:

Kitle:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Apse:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Diğer:

Açıklama:

**Okuler Sistem bulguları:**

Lezyon	Var (Lokalizasyon)	Yok
Üveit		
Keratokonjunktivit		
İridosiklit		
Numulerkeratit		
Koroidit		
Optik nörit		
Metastatik endoftalmit		
Katarakt		
Diğer		

**Pulmoner Sistem bulguları:**

Solunum hızı:

Solunum derinliği:

Solunum kasları:

Solunum sesleri:

Ral: Var Yok Ronküs: Frotman:

Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor mu: Evet  Hayır

Vokal fremitus:

Diğer:

Açıklama:

### GİS bulguları:

Bulgular	Var	Yok
Hepatomegali		
Splenomegali		
Hepatosplenomegali		
Sarılık		
Hassasiyet		
Rebaund		
Barsak sesleri		
Diğer		

### GÜS bulguları:

	Var	Yok
Kosta vertebral açı hassasiyeti:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scrotal hassasiyet/şişlik /eritem:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Açıklama:		

### Kardiyovasküler Sistem bulguları:

Kalp ritmi:

S1  S2  S3  S4   
 Üfürüm  Frotman  Thrill  Ek ses

Üfürümün şiddeti:

Üfürümün lokalizasyonu:

Diğer:

Açıklama:

### Osteoartiküler Sistem bulguları:

Eklemlerde şişlik/kızarıklık/ısı artışı:

Var  Yok

Lokalizasyon:

Hareket kısıtlılığı:

Var

Yok

Lokalizasyon:

Sakroiliak eklem muayenesi:

Diğer:

Açıklama:

**Nörolojik Sistem bulguları:**

<b>Bulgular</b>	<b>Var (Lokalizasyon)</b>	<b>Yok</b>
Bilinç değişikliği		
Oryantasyon		
Kooperasyon		
Nöbet		
Kranial sinir tutulumu		
Motor kuvvet		
Ense sertliği		
Kernig		
Brudzinski		
Solunum baskılanması		
Papil ödemi		
Fokal nörolojik defisit		
Periferik poliradikülonöropati		
Hipotoni		
Arefleksi		
Hiperrefleksi		
Paraparazi		
His kaybı		
Babinski		
Klonus		
Spastisite		
Sensörinöral işitme kaybı		
Diğer		

**Laboratuvar Bulguları:****Nonspesifik testler:**

CBC:

	Var	Yok
<i>Anemi:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Trombositopeni:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lökopeni:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lökositoz:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pansitopeni:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TİT:

Kan biyokimyası:

	Yüksek	Normal
<i>ALT:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>AST:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>BUN:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Kreatin:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C-reaktif protein (CRP):

<0,5mg/dl  0,5-5mg/dl  5-10mg/dl  >10mg/dl 

Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH):

<20mm/h  20-30mm/h  30-40mm/h  40-5mm/h  50-60mm/h  >60mm/h 

BOS:

*Glukoz:* Normal  Değişmiş (artma/azalma) *Protein:* Normal  Değişmiş (artma/azalma) *Renk:**Basınç**Hücre:***Spesifik testler:**

Serolojik Testler	STA	Rose Bengal	ELİSA
Pozitif			
Negatif			

**RoseBengal:**

**Standart Tüp Aglütinasyon(STA) Titresi:**

1/20  1/40  1/80  1/160  1/320  1/640  1/1280  >/1280

**Kültür:**

Kan kültürü:

Alındı Alınmadı 

Üreme:

Var Yok 

Kaçınıcı gün:

BOS kültürü:

Alındı Alınmadı 

Üreme:

Var Yok 

Diğer vücut sıvıları kültürü:

Alındı Alınmadı 

Üreme:

Var Yok **Komplikasyonlar:****Osteoartiküler Sistem Tutulumu:**

Spondilit:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Sakroileit:

Var Yok 

Sağ:

Sol:

Bilateral:

Artrit:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Osteomyelit:

Var Yok 

Lokalizasyon:



Tenosinovit:

Var  Yok

Lokalizasyon:

Bursit:

Var  Yok

Lokalizasyon:

### Gastrointestinal Sistem Tutulumu:

	Var	Yok
Kolit:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kanama:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İleit:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

	Var	Yok
Hepatit:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peritonit:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akut kolesistit:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Genitoüriner Sistem Tutulumu:

Epididimorşit:

Var  Yok

Sağ:

Sol:

Bilateral :

DİĞER (prostatit, tuboovaryenabse, glomerülonefrit, pyelonefrit, renalabse):.....

### Kardiyovasküler Sistem Tutulumu:

Endokardit:

Var  Yok

Lokalizasyon:

Diğer (mikotik anevrizmalar, perikardit, miyokardit):.....

**Nörolojik Sistem Tutulumu:**

Meningoensefalit:

Var Yok 

Epidural abse:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Paravertebral abse:

Var Yok: 

Lokalizasyon:

Diğer(menenjit, meningoensefalit, radikülit, kranialsinir tutulumu, meningomyelit, serebellarataksi, beyin veya spinalabse, intrakranialhipertansiyon,poliradikülönörit, transversmiyelit ve Guillain-Barre sendromu): .....

**Pulmoner Sistem Tutulumu:**

Bronşit:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Bronkopnömoni:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Akciğer absesi:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Plevral effüzyon:

Var Yok 

Lokalizasyon:

Diğer:

**Cilt Tutulumu:**

Elementer Lezyon	Var (Lokalizasyon)	Yok
Eritemanodozum		
Apse		
Papülonodüler erüpsiyon		
Kutanöz ülserasyon		
İmpetigo		
Psöriyatik egzamatöz pitriozisrosea benzeri lezyonlar		
Maküler/makülopapüler kızıl benzeri döküntüler		
Vaskülitik lezyonlar(peteşi-purpura-tromboflebit)		
Makül		
Papül		
Raş		
Diğer		

**Okuler Sistem Tutulumu:**

Lezyon	Var (Lokalizasyon)	Yok
Üveit		
Keratokonjunktivit		
İridosiklit		
Numulerkeratit		
Koroidit		
Optik nörit		
Metastatik endoftalmit		
Katarakt		
Diğer		

**Komplikasyonlarda Düzleme:**Var: Yok: 

Süre:

Açıklama:

**Hastaların Aldıkları Tedaviler:**

1. rifampisin+doksisiklin
2. rifampisin+streptomisin
3. rifampisin+doksisiklin+streptomisin
4. rifampisin+seftriakson
5. rifampisin+doksisiklin+ trimethoprim-sulfamethoksazol
6. rifampisin+doksisiklin+ seftriakson

**Tedavi yanıtı:**Var  Yok **Tedavi ile ateş yanıtı kaçınıcı gün sağlandı:****Relaps:**Var  Yok: **İlaç Değişikliği:**Var  Yok 

Açıklama:

**Yan Etki:**

Yan Etki	Kullanılan İlaçlar				
	Doksisiklin:	Rifampisin	Streptomisin	Seftriakson	Trimethoprim-sulfamethoksazol
Hipersensitivite reaksiyonları					
Gastrointestinal sistem					
Cilt					
Hepatobilyer sistem					
Hematolojik sistem					
Genitoüriner sistem					
Santral sinir sistemi					
İskelet-kas sistemi					
Metabolik					

**Radyolojik Bulgular:**

X-Ray:

MRG:

BT:

USG:

EKO:

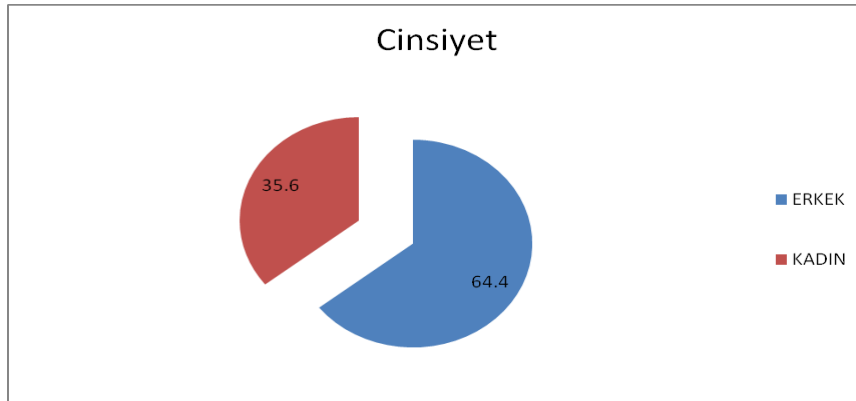
Diğer

**Odiometri:**

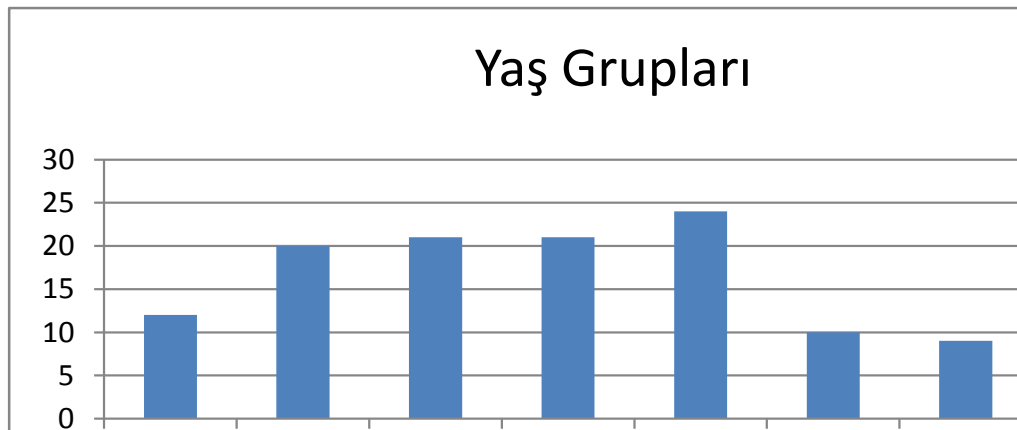
#### 4. BULGULAR

Olgular cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, epidemiyolojik öyküleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, tedavi, tedavi yanıtı ve izlem verileri yönünden değerlendirildi.

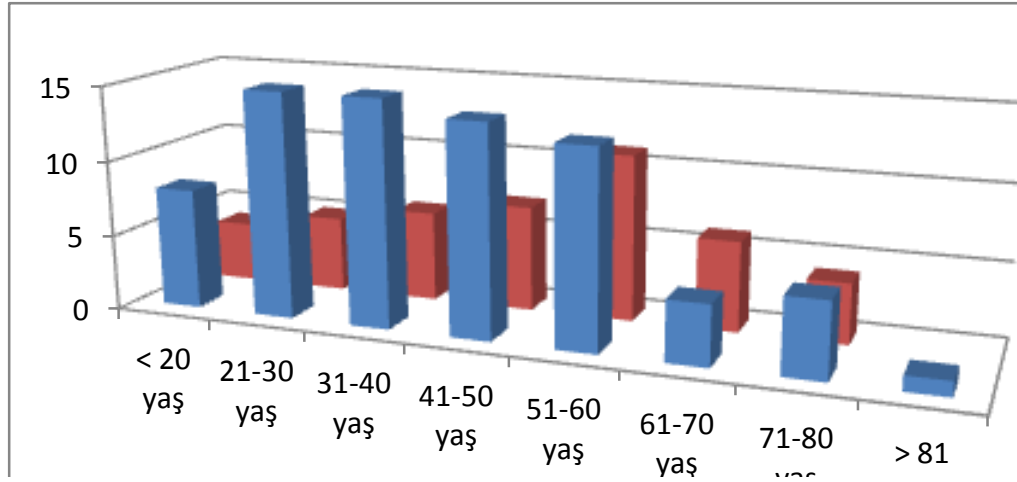
Çalışmaya dahil edilen 118 bruselloz hastasının 76'sı (%64.4) erkek, 42'ü (%35.6) kadın idi. Olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4'te sunulmuştur. Yaş ortalaması  $47 \pm 4.2$  (yaş aralığı 14-85) olarak bulundu. Hastaların çoğunluğunu 20-60 yaş arası hastalar oluşturmaktaydı. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 5'te, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 6'da sunulmuştur.



Şekil 4. Olguların cinsiyete göre dağılımı

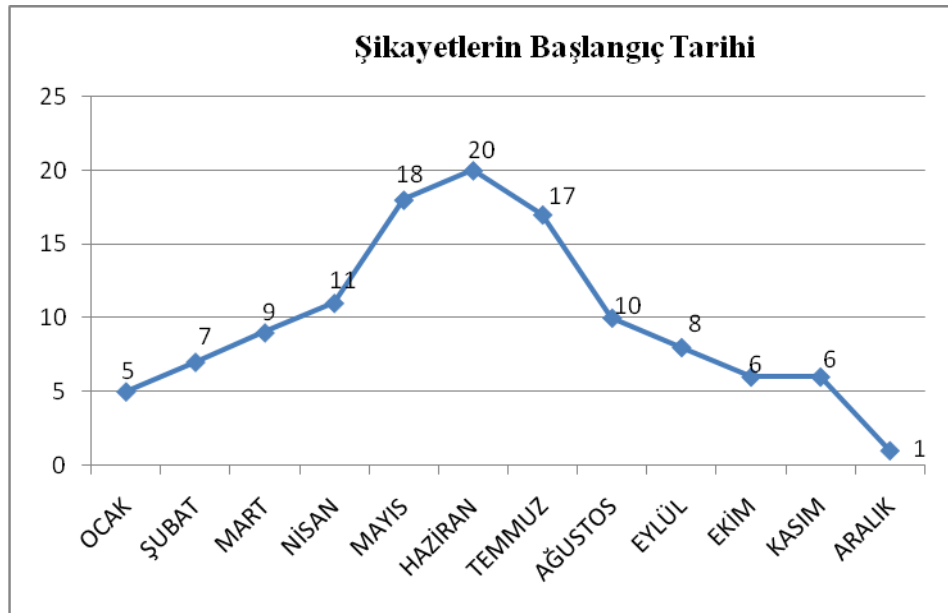


Şekil 5. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı



**Şekil 6.** Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların %33'ünde (n=38) semptomların ilkbahar, %39'unda (n=47) yaz, %17'sinde (n=20) sonbahar, %11'inde (n=13) ise kış aylarında başladığı görüldü. Hastaların şikâyetlerinin başlangıç ayı şekil 7'de verilmiştir.



**Şekil 7.** Hastaların şikâyetlerinin başlangıç ayı

Olguların başvuru yeri genellikle Trabzon ve ilçeleri olup Rize, Gümüşhane, Giresun, Bayburt, Artvin, Erzurum ve Elazığ diğer başvuru bölgeleri olarak tespit edildi. Tablo 5'te olguların yaşadıkları il ve ilçelere göre dağılımı sunulmuştur.

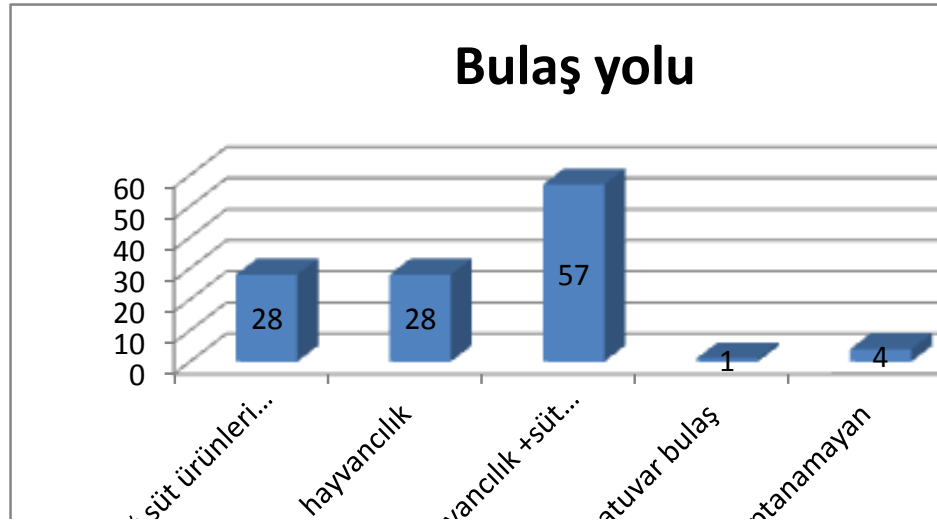
**Tablo 5.** Olguların yaşadıkları il ve ilçelere göre dağılımı

<b>Olguların yaşadıkları yer</b>		<b>Olgu sayısı</b>
<b>İl</b>	<b>İlçe</b>	<b>Sayı (n)</b>
<b>Trabzon</b>	Merkez	17
	Araklı	14
	Arsin	10
	Akçaabat	9
	Çarşıbaşı	4
	Of	4
	Sürmene	4
	Maçka	3
	Şalpazarı	3
	Vakfikebir	2
	Tonya	1
	Çaykara	1
	Yomra	1
<b>Gümüşhane</b>	Merkez	10
	Torul	6
	Kelkit	5
<b>Rize</b>	Merkez	2
	Çayeli	2
	İyidere	1
	Kalkandere	1
<b>Diğer</b>		18

Enfeksiyon etkenini kazanım yolu için %95.8 olguda (n=113) olası kaynak, %0.8 olguda (n=1) kesin kaynak tanımlanmıştır. Olguların %3.4'ünde (n=4) ise kaynak tanımı yapılamadığı belirlenmiştir. Olası kaynakların çiğ süt ürünleri tüketimi, hayvanlar ile temas olduğu görüldü. Olguların %23.7'sinde (n:28) sadece



çiğ süt ürünleri ve özellikle taze peynir tüketimi öyküsü mevcuttu. Olguların %23.7'sinde (n:28) sadece hayvanlar ile temas öyküsü vardı. Olguların %48.3'ünde (n=57) hem hayvanlar ile temas hem de çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsü mevcuttu. Kesin kaynak olarak olguların %0.8'inde (n=1) laboratuvar bulaşı tanımlandığı görüldü. Bu olgu yakın zamanda *Brucella spp* ile çalışan laboratuvar teknisyeni idi. Hastaların bulaş yollarına göre dağılımı şekil 8'de görülmektedir.



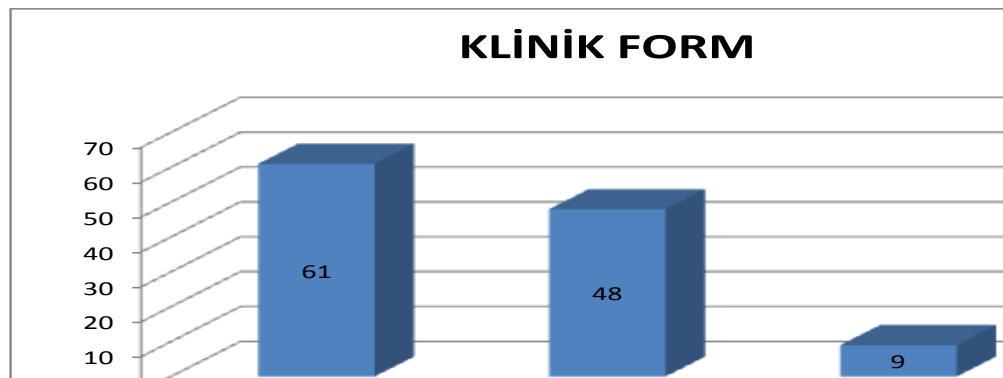
Şekil 8. Hastaların bulaş yollarına göre dağılımı

En sık saptanan yakınmanın halsizlik (%94) ve ateş (%87) olduğu belirlendi. Diğer sık saptanan şikâyetlerin; sıklık sırasına göre, eklem ağrısı (%80), iştahsızlık (%77), gece terlemesi (%71.2) ve kas ağrısı (%56.8) olarak kaydedildiği görüldü. Olguların başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** Olguların başvuruındaki yakınmaları

Olguların Başvuruındaki Yakınmaları	Olgu Sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Halsizlik	111	94
Ateş	103	87
Eklem ağrısı	95	80
İştahsızlık	91	77
Gece terlemesi	84	71.2
Kas ağrısı	67	56.8
Kilo kaybı	66	55.9
Bel ağrısı	63	53.4
Baş ağrısı	34	28.8
Kalça ağrısı	23	19.5
Öksürük	17	14.4
Dizüri	11	9.3
Bilinç değişikliği	5	4.2
İshal	5	4.2

Olguların yakınmaların başlaması ile kliniğe başvuru arasında geçen sürenin bir hafta ile 9 ay arasında değiştiği görüldü. Olguların dosya verileri klinik sınıflama yönünden değerlendirildiğinde; %51.7'sinin (n= 61) akut, %40.7'sinin (n= 48) subakut, %7.6'sının (n= 9) kronik bruselloz olarak değerlendirilebileceği görüldü. Olguların klinik formlara göre dağılımı şekil 9'da görülmektedir.

**Şekil 9.** Olguların klinik formlara göre dağılımı

Olguların en sık saptanan fizik muayene bulgusu ateş idi (%37.3). Diğer en sık saptanan bulguların sıklık sırasına göre hepatomegali (%21.2), hepatosplenomegali (%21.2) ve splenomegali (%9.3) olduğu görüldü. Olgularımızın fizik muayene bulguları tablo 7’de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Olguların fizik muayene bulguları

Olguların Fizik Muayene Bulguları	Olgu Sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde(%)
Ateş	44	37.3
Gastrointestinal sistem		
Hepatomegali	25	21.2
Hepatosplenomegali	25	21.2
Splenomegali	11	9.3
Osteoartiküler sistem		
Hareket kısıtlılığı	20	16.9
Periferik artrit	16	13.5
Pulmoner sistem		
Ral	5	4.2
Genitoüriner sistem		
Kosta vertebral açı hassasiyeti	4	3.4
Scrotal hasasiyet/şişlik/eritem	7	5.9
Nörolojik sistem		
Bilinç değişikliği	5	4.2
Baş-boyun	0	0
Oküler sistem	0	0
Kardiyovasküler sistem	0	0
Cilt	0	0

Komplikasyon gelişme oranı %55.1 (n=65) olarak saptandı. En sık spondilodiskit (%35.6) olmak üzere kas iskelet sistemi tutulumu şeklinde ortaya çıkan komplikasyonlar ilk sırada idi (%43.2).

Kas-iskelet sistemi tutulumları;

Spondilodiskit gelişen hastaların demografik özellikleri irdelendiğinde, 40 yaş üstünde %79, 40 yaş altında %21; erkek olgularda %34 (n:26), kadın olgularda %38 (n:16) oranında spondilodiskit geliştiği görüldü. En sık tutulan vertebra L2-3 olduğu belirlendi. Tablo 8'de vertebra tutulumları sunulmuştur.

**Tablo 8.** Hastaların vertebra tutulumları

Tutulan Vertebra (Seviye / Sayı)	Olgu Sayısı	
	Yüzde (%)	sayı (n)
L2-3	11	26.2
L4-5	8	19
L5-S1	5	11.9
T11-12	5	11.9
L1-2	4	9.5
T7-8	4	9.5
T6-7	3	7.1
L3-4	2	4.7
T10-11	2	4.7
T12-L1	1	2.4
C2-3	1	2.4
T4-5	1	2.4
T5-6	1	2.4
T8-9	1	2.4
T9-10	1	2.4

\*Hastalarda birden fazla tutulum olmuştur.

Spondilodiskite eşlik eden paravertebral tutulumların, iki hastada psoas absesi, bir hastada paravertebral apse şeklinde olduğu belirlendi. Klinik olarak spondilodiskit düşünülen gebe bir olguda radyolojik değerlendirme yapılamadığı için tanı ve tutulum seviyesi doğrulanamadı.

Sakroileit sıklığının %7.6 olduğu görüldü. Sakroileit gelişme sıklığının 40 yaş üstünde (%81.8), 40 yaş altına (%18.2) göre; erkeklerde (%66.7) kadınlara (%33.3) göre daha yüksek olduğu görüldü. Olguların %70'inde tek taraflı tutulum vardı. Bir olguda spondilodiskit ve sakroileit komplikasyonunun birlikte olduğu saptandı.

Genitoüriner sistem tutulumu;

Genitoüriner sistem tutulumu olarak yalnızca orşit tutulumunun kaydedildiği belirlendi. Orşit tespit edilen 7 (%5.9) olgunun %87'sinde tutulum tek taraflı idi. Orşitli olguların ikisinde birlikte spondilodiskit olduğu kaydedilmişti.

Nörolojik tutulum;

Nörolojik tutulum saptandığı kaydedilen 20 (%16.9) olgunun 10'unda (%8.5) meningoensefalit, 10'unda ise epidural abse olduğu görüldü. Epidural abse tespit edilen hastaların tümünde birliktelik olarak spondilodiskit olduğu görüldü. Epidural abse tespit edilen olguların dokuzunda lomber, birinde torokal vertebra seviyesinde spondilodiskit geliştiği saptandı.

Olgularda gastrointestinal, hepatobiliyer, kardiyovasküler, pulmoner, oküler sistem ve cilt tutulumu şeklinde komplikasyon saptanmadığı görüldü. Hastalarda gelişen komplikasyonların sistemlere göre dağılımı tablo 9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Komplikasyonlarının sistemlere göre dağılımı

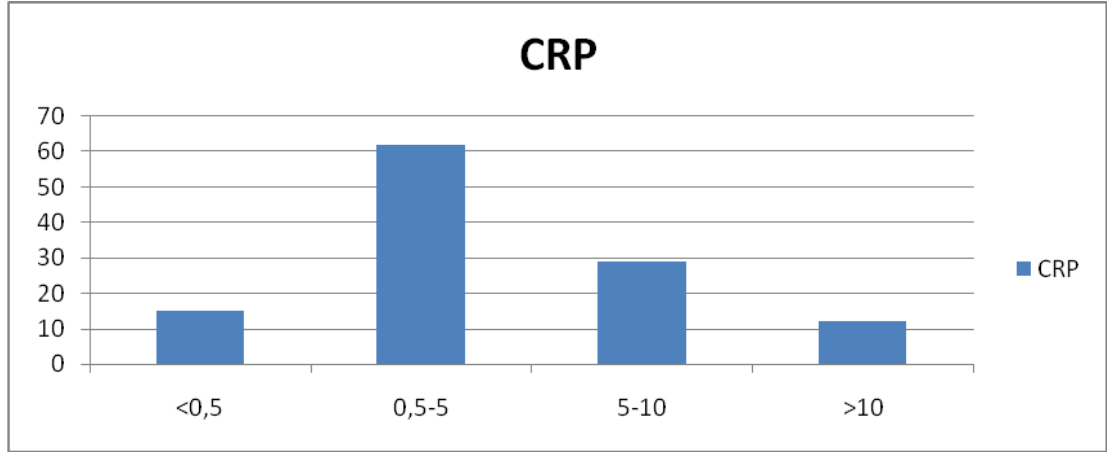
Sistem / Komplikasyonlar	Olgu Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>Kas-iskelet sistemi</b>	50	42.4
Spondilodiskit	41	34.7
Sakroileit	9	7.6
Paravertebral apse	1	0.8
Psoas apsesi	2	1.6
<b>Genitoüriner sistem</b>	7	5.9
Orşit	7	5.9
<b>Nörolojik sistem</b>	20	16.9
Nörobruselloz	10	8.5
Epidural abse	10	8.5

Hastaların nonspesifik testler ve akut faz cevabı testleri ile ilgili verileri tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10.** Olguların nonspesifik laboratuvar verileri

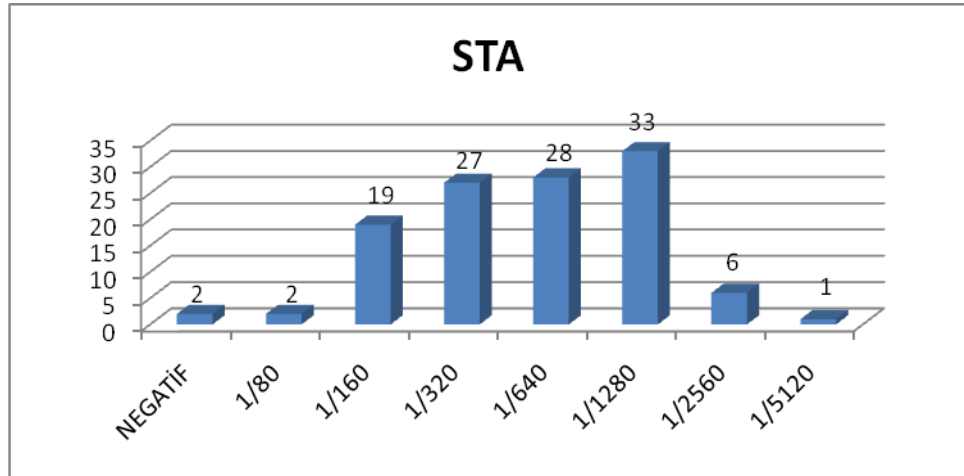
Nonspesifik Laboratuvar verileri	Olgu Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde(%)
Tam Kan Sayımı		
Anemi	42	35.6
Trombositopeni	17	14.4
Beyaz küre /mm <sup>3</sup>		
<4000	27	22.9
4000-10000	83	70.3
>10000	8	6.8
Pansitopeni	6	5.1
Kan Biyokimyası		
ALT, AST yüksekliği	59	50
BUN, Kreatin yüksekliği	0	0
Akut faz cevabı testleri		
C-reaktif protein	103	87.3
Sedimentasyon	88	74.6

Hastaların başvuru CRP değerleri irdelendiğinde en düşük değer 0.08mg/dL en yüksek 17 mg/dL olduğu görüldü. Hastaların %12'sinde (n:15) CRP değerleri normal sınırlarda idi. CRP değerleri 0.5-5 mg/dL aralığındaki olguların oranı %52.5 (n:62), 5-10 mg/dL aralığında olguların oranı %24.6 (n:29), >10 mg/dL olguların oranı ise %10.2 (n:12) olduğu görüldü. CRP düzeyi ile klinik sınıflama (akut, subakut, kronik) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Olguların CRP değerlerine göre dağılımı şekil 10'da görülmektedir.



**Şekil 10.** Olguların CRP değerlerine göre dağılımı

Olguların tümüne STA yapıldığı belirlendi. Olguların %1.7'sinde (n=2) STA titresi  $<1/160$ , %1.7'sinde (n=2) STA negatif olarak saptanmış. STA  $<1/160$  saptanmış olan 2 olgudan birinin kan kültüründe, diğerinin BOS kültüründe üreme (*Brucella spp*) olduğu görüldü. STA (-) olan 2 olgunun kan kültüründe *Brucella spp* ürediği kaydedildi. Hastalarımızın STA titrelerinin dağılımı Şekil 11'de görülmektedir.



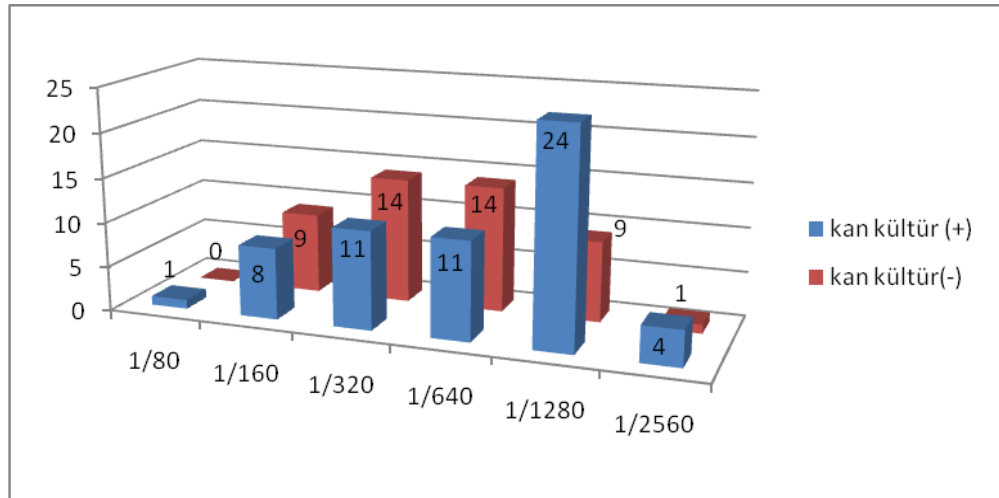
**Şekil 11.** Olguların STA titrelerinin dağılımı

Toplam 118 hastanın 108'inden kan kültürü yapıldığı belirlendi. Olguların 61'inde (% 56.5) üreme saptandı; tür düzeyinde tanımlama yapılmadığı görüldü. Kan kültüründe üreme ortalama 4. günde tanımlandı. Altı olguda kan dışında, diğer doku

ve sıvı örneklerinin kültürlerinin yapıldığı görüldü. Bu kültürlerden 3'ünde üreme olup ikisi BOS kültüründe, biri abse kültüründe üreme şeklinde kaydedilmişti. Kan kültürü yapılmayan bir hastanın BOS kültüründe; spondilodiskit + epidural absesi olan bir hastanın hem kan kültüründe hem de abse kültüründe; ayrıca bir hastanın da hem kan hem de BOS kültüründe üreme olduğu görüldü.

Olgu tanımlaması yapıldığında %52.5 olgunun kesin, %47.5 olgunun olası bruselloz olgusu olduğu görüldü. Akut bruselloz olguların %72.1'inde (n=44), subakut bruselloz olgularının %31'inde (n=14), kronik bruselloz olgularının %60'ında (n=3) kan kültüründe üreme olduğu ortaya konuldu. Klinik sınıflama ile kültürde *Brucella spp* üremesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ).

Kan kültüründe üreme ile STA titresi arasındaki ilişki irdelendiğinde, STA titresi ile  $> 1/640$  olgulardaki üremenin STA titresi  $\leq 1/640$  olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ( $p:0,009$ ). Olguların kan kültürü pozitifliği ve STA titreleri yönünden dağılımı şekil 12' de sunulmuştur.



**Şekil 12.** Olguların kan kültürü pozitifliği ve STA titreleri yönünden dağılımı

Olguların klinik sınıflaması ve bu sınıflamada yer alan olgularda uygulanan tedavi rejimleri tablo 11'de verilmiştir. Gerek aynı gerekse farklı klinik sınıflama



içerisinde yer alan olgularda tedavi rejimleri ile klinik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11.** Hastaların klinik sınıflamaya göre aldıkları tedavi dağılımı

Olgular	Klinik sınıflama						
	n*	Akut bruselloz Tedavi rejimi	n	Subakut bruselloz Tedavi rejimi	n	Kronik bruselloz Tedavi rejimi	
<b>Komplikasyonsuz olgular</b>	48	rifampisin+doksisiklin	11	rifampisin+doksisiklin	-	-	
<b>Komplikasyonlu olgular</b>	<b>Spondilodiskit</b>	5	rifampisin+doksisiklin	17	rifampisin+doksisiklin	4	rifampisin+doksisiklin
		4	rifampisin+doksisiklin+streptomisin	9	rifampisin+doksisiklin+streptomisin	2	rifampisin+doksisiklin+streptomisin
	<b>Gebe</b>	-	-	1	rifampisin+seftriakson	-	-
	<b>Nöro-bruselloz</b>	-	-	5	rifampisin+doksisiklin+seftriakson	2	rifampisin+doksisiklin+seftriakson
		-	-	2	rifampisin+doksisiklin+trimethoprim-sulfamethoksazol	1	rifampisin+doksisiklin+trimethoprim-sulfamethoksazol
<b>Orşit</b>	4	rifampisin+doksisiklin	3	rifampisin+doksisiklin	-	-	

\*: Sayı

Çalışmaya alınan 118 olgunun 12'sinde (%10.2) relaps geliştiği görüldü. Klinik sınıflamaya göre relaps oranları tablo 12'de sunulmuştur. Ortalama relaps gelişme süresinin tedavi kesildikten sonraki 4-6 aylar arasında olduğu belirlendi. Olgular klinik sınıflamaları ve tedavi rejimleri ile relaps gelişimi yönünden değerlendirildiğinde; relaps gelişiminde klinik sınıflama ve tedavi rejiminin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** Relaps gelişen olguların klinik sınıflama ve tedavi rejimlerine göre dağılımı

Olgular		Klinik sınıflama					
		Akut bruselloz		Subakut bruselloz		Kronik bruselloz	
		n*	Tedavi rejimi	n	Tedavi rejimi	n	Tedavi rejimi
Komplikasyonsuz olgular		2	rifampisin+doksisiklin	-	-	-	-
Komplikasyonlu olgular	Spondilodiskit	2	rifampisin+doksisiklin	5	rifampisin+doksisiklin	-	-
		-	-	2	rifampisin+doksisiklin+streptomisin	-	-
	Gebe	-	-	-	-	-	-
	Nörobruselloz	-	-	-	-	-	-
	Orşit	-	-	1	rifampisin+doksisiklin	-	-

\*: Sayı

Toplam 61 akut bruselloz olgusunun 9'unun spondilodiskit, 4'ünün orşit ve 3'ünün sakroileit gelişen olgular olduğu görüldü. Komplikasyonsuz akut bruselloz olgularının 45'ine 45 gün süre ile rifampisin + doksisiklin tedavisinin verildiği ve tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu belirlendi. Akut bruselloz klinik sınıflamasında yer alan dokuz spondilodiskit olgusunun tamamının 6 ay süre ile tedavi aldığı belirlendi. Bu olgulardan beşine rifampisin + doksisiklin; 4'üne 21 gün süre ile rifampisin + doksisiklin + streptomisin, ardından rifampisin + doksisiklin kombinasyonu uygulandığı görüldü. Tüm spondilodiskit olguları tedaviye yanıtı olduğu ve sekelsiz olarak iyileştiği belirlendi. Orşit gelişen olguların tamamına 45 gün süre ile rifampisin + doksisiklin tedavisinin uygulandığı ve tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu görüldü. Orşitli olguların hiçbirinde cerrahi uygulama gereği olmadığı görüldü. Sakroileitli hastaların tamamına 45 gün süre ile rifampisin + doksisiklin tedavisinin verildiği ve tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu görüldü.

Toplam 48 subakut bruselloz olgusunun 27'sinde spondilodiskit, 7'sinde nörobruselloz, 6'sında sakroileit, 3 olguda ise orşit tespit edildi. Olguların beşinde komplikasyon gelişmediği kaydedildi. Subakut bruselloz klinik sınıflamasında yer

alan spondilodiskitli 17 olguya 6 ay süre ile rifampisin + doksisiklin; 9 olguya 21 gün süre ile rifampisin + doksisiklin + streptomisin, ardından rifampisin + doksisiklin kombinasyonu uygulanarak tedavilerin 6 aya tamamlandığı tespit edildi. Subakut brusellozlu gebe, spondilodiskitli bir olguya 6 ay süre ile rifampisin + seftriakson tedavisi uygulandığı görüldü. Subakut bruselloz klinik sınıflamasında yer alan tüm spondilodiskit olgularının tedaviye yanıtı olduğu ve sekelsiz iyileştiği belirlendi.

Nörobruselloz olguları içerisinde meningoensefalit olarak tanı alan olguların 7'si subakut bruselloz klinik sınıflamasında yer aldı. Bu olguların 5'ine rifampisin + doksisiklin + seftriakson tedavisi uygulandığı; 3'ünde tedavinin 6 aya, 2'sinde şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle 9 aya tamamlandığı görüldü. Subakut gruptaki diğer 2 olguda 6 ay süre ile rifampisin + doksisiklin + trimetoprim-sulfamethoksazol tedavisinin verildiği, tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu ve sekelsiz iyileştiği belirlendi.

Subakut bruselloz klinik sınıflamasında yer alan altı sakroileit olgusunun tamamına 45 gün süre ile rifampisin + doksisiklin tedavisi verildiği, tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu ve sekelsiz iyileştiği belirlendi. Yine bu sınıflamada yer alan orşit gelişen 3 olguya 45 gün süre ile rifampisin + doksisiklin tedavisinin verildiği ve tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu görüldü. Bu grupta da orşitli tüm olguların medikal tedaviye cevap verdiği, hiçbir hastaya cerrahi uygulanmadığı ve tüm olguların sekelsiz iyileştiği belirlendi.

Kronik bruselloz klinik sınıflamasında yer alan toplam 9 kronik bruselloz olgusunun 6'sında spondilodiskit, 3'ünde meningoensefalit geliştiği tespit edildi. Spondilodiskitli 4 hastaya 6 ay süre ile rifampisin + doksisiklin; 2 hastaya 21 gün süre ile rifampisin + doksisiklin + streptomisin, ardından rifampisin + doksisiklin verilerek tedavi süresinin 6 aya tamamlandığı tespit edildi. Tüm spondilodiskit olgularının tedaviye yanıtı olduğu ve sekelsiz iyileştiği belirlendi. Meningoensefalit olgularının 2'sine rifampisin + doksisiklin + seftriakson tedavisi verildiği; bir olgunun tedavisinin 6 aya, bir olgunun ise şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle tedavi süresinin 12 aya tamamlandığı tespit edildi. Bir meningoensefalit olgusuna 6 ay süre ile rifampisin + doksisiklin + trimetoprim-sulfamethoksazol tedavisinin verildiği ve tüm olguların tedaviye yanıtı olduğu ve sekelsiz iyileştiği belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm olgularda spesifik tedavi ile ateş kontrolünün ortalama  $4,9 \pm 2,4$  günde sağlandığı belirlendi.

Akut bruselloz olgularının 4'ünde relaps geliştiği görüldü. Bunların hepsinin rifampisin + doksisiklin tedavisinden sonra geliştiği belirlendi. Bu hastaların 2'sinin komplikasyonsuz, 2'sinin ise spondilodiskit komplikasyonu olan hastalar olduğu görüldü.

Subakut bruselloz olgularının 8'sinde relaps geliştiği belirlendi. Bunların 7'sinin spondilodiskitli olgular olduğu; 5'inin rifampisin + doksisiklin, 2'sinin ise rifampisin + doksisiklin + streptomisin tedavisi alan olgular olduğu saptandı. Bu klinik sınıflamada relaps gelişen olgulardan birinin orşitli olgu olduğu; rifampisin + doksisiklin tedavisi sonrası relaps geliştiği belirlendi.

Olgular ilaç yan etkisi açısından değerlendirildiğinde; L4-5 spondilodiskit, L3 epidural abse tanısı ile rifampisin + doksisiklin + streptomisin başlanan bir olgunun streptomisin tedavisinin 11. gününde sensörinöral işitme kaybı gelişmesi nedeniyle streptomisin tedavisi kesilerek rifampisin + doksisiklin kombinasyonu ile tedavisi tamamlandı. Olgunun takiplerinde işitme kaybında geri dönüşüm olmamıştır. Akut bruselloz tanısı ve rifampisin + doksisiklin kombinasyonu ile izlenen bir olgunun 4 günde ALT-AST değerlerinin yükseldiği, rifampisin kesilerek tedaviye doksisiklin + streptomisin kombinasyonu ile devam edildiği belirlendi. Yukarıda sözü edilen olgular dışında hiçbir olguda ilaç yan etkisi tanımının yapılmadığı belirlendi.

## 5. TARTIŞMA

Bruselloz ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen, ekonomik kayıplara neden olması ve gıda güvenliğini doğrudan etkilemesi nedeniyle önemli halk sağlığı sorunu oluşturan bir zoonozdur (66). Ülkemiz gibi endemik olduğu bölgelerde her yaşta görülebilen, ancak üretken yaş grubunu etkileyen bir hastalıktır. Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir zoonotik hastalıktır (2). Her yıl binlerce insan bu hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fiziki yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Belirti ve bulgularının genellikle nonspesifik olması ve pek çok hastalığı taklit etmesinden dolayı hastanın öyküsü çok önemlidir. Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilen ve çeşitli semptomlarla seyredabilen bir hastalık olması nedeniyle hastalar farklı disiplinlerdeki bölümlere başvurmakta, çoğu kez tanı ve sağaltımdaki gecikmeler sonucu spondilodiskit, meningoensefalit ve endokardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır (2,77).

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde, mesleki risk nedeniyle hastalık erkek cinsiyette daha sık görülmesine karşın endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir (2). Bizim çalışmamızda erkekler daha çok (%64.4) etkilenmiştir ve cinsiyetler arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da cinsiyetler açısından fark olmadığı belirtilmiştir (71,73,77,78). Koşar ve ark.'larının (69) çalışmalarında, kadınlarda daha sık bulunmuş ve bu durum kırsal kesimlerde hayvanlarla daha çok kadınların ilgilenmesine bağlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları ülkemizden bildirilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Erkeklerde daha sık olmasının nedeni, muhtemelen bölgemizde kırsal kesimde erkeklerin hayvanlarla daha sık temas etmesi ile açıklanabilir.

Hastalık hemen her yaş grubunda görülmekle birlikte daha çok genç erişkinleri ve orta yaşlı insanları tutmaktadır. Çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (2). Çalışmamızda olguların yaş ortalaması  $47 \pm 4,2$  idi. Olguların çoğunun 20-60 yaş aralığında olduğu saptandı. Ülkemizden bildirilen değişik çalışmalarda

olgularının daha çok 27-45 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (56,71,72,77,78,81,82). Çalışmamızda saptadığımız yaş ortalaması Türkiye'den bildirilen verilerle uyumludur. Bölgeler arasında farklılıklar olabileceği düşünülse de bölgemizde bruselloz epidemiyolojisi ile ilgili verilerin ülkemizin diğer bölgeleri ile yakın benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Türkiye'de hastalık, yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte ilkbahar ve yaz aylarında insanların kırsal kesime seyahat etmesi, koyunların yavrulama dönemi olması ve taze peynir yapımının ve tüketiminin artması sebebiyle daha sıktır (11). Olgularımızın %72'sinde ilkbahar-yaz aylarında enfeksiyon geliştiği saptanmıştır. Akpınar ve ark.'ları (67) çalışmalarında olguların %77'sinin ilkbahar ve yaz aylarında görüldüğünü bildirmişlerdir. Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarda, Gür ve ark.'larının (11) çalışmalarında vakalarının %68'inin ilkbahar ve yaz aylarında; Savaş ve ark.'larının (68) çalışmalarında ise Temmuz ayında saptandığını bildirmişlerdir. Bizim de çalışmamızda vakaların mevsimlere göre dağılımı literatürle uyumludur.

Bruselloz çiğ süt ve ürünleriyle indirekt yolla bulaşabildiği gibi hayvanlarla direkt temas yoluyla da bulaşabilir. Hayvan yetiştiricileri, veterinerler, kasaplar, deri ile ilgili işlerle çalışanlar ve *Brucella* bakterisi ile uğraşan laboratuvar çalışanları riskli meslek gruplarıdır (71). Olgularımızdan biri mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan laboratuvar görevlisi idi. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok inhalasyon yolu ile bulaş ön plandadır (2,70). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, %21 ile %80 arasında değişen oranlarda çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi, %14.6 ile %70.3 arasında değişen oranlarda ise hayvancılık öyküsüne rastlandığı bildirilmiştir (72,73,74). Olgularımızın %23.7'sinde çiğ süt ürünleri ve özellikle taze peynir tüketimi, %23.7'sinde sadece hayvanlar ile temas, %48.3'ünde hayvanlar ile temas ve çiğ süt ürünleri tüketimi mevcuttu. Olgularımızın %3.4'ünde hastalığın bulaşma kaynağını açıklayacak epidemiyolojik bir neden saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur.

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup, birçok organ ve dokuyu etkileyebilmektedir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Çok farklı klinik semptomlarla ortaya çıkabilir ve birçok



Olgularımızda yakınmaların başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen sürenin bir hafta ile 9 ay arasında değiştiği görüldü. Olguların dosya verileri klinik sınıflama yönünden değerlendirildiğinde, %51.7'sinin akut, %40.7'sinin subakut, %7.6'sinin kronik formda olduğu değerlendirildi. Buzgan ve ark.'larının (77) çalışmalarında %61.6 akut, %21.6 subakut ve %13.6 kronik form, Demiroğlu ve ark.'larının (79) çalışmalarında %66.2 akut, %23.8 subakut ve %9.9 kronik form, Aygen ve ark.'larının (71) çalışmalarında %67.1 akut, %25.2 subakut ve %5 kronik form, İbak ve ark.'larının (78) çalışmalarında %70.1 akut, %27.8 subakut ve %2 kronik form rapor edilmiş. Görüldüğü gibi çalışmamızdaki klinik formlar literatür ile uyumlu olup subakut olguların oranının yüksek olduğu görülmüştür. Bunun muhtemel nedeni; ateş, halsizlik yakınmaları ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastalar kolaylıkla, üst solunum yolu enfeksiyonu, atipik pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi tanılar almakta ve birçoğuna bu nedenle antibiyoterapi başlanmaktadır. Ancak ateşin düşmemesi, semptomların ilerlemesi eklem ağrısı gibi yeni semptomların ortaya çıkması durumunda hasta yeniden başka hekimlere yönelmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı kliniğimizde tanı alan hastaların yarıya yakınının (%48,3) subakut ve kronik olgular olduğunu düşünebiliriz.

Bizim çalışmamızda hastaların %87'sinde ateş öyküsü mevcuttu. Ancak, sadece %37.3'ünde ilk muayenede klinik bulgu olarak ateş tespit edildi. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kökoğlu ve ark.'ları (81) çalışmalarında ateşi şikayet olarak %78.3, klinik bulgu olarak %40.6, Aygen ve ark.'ları (71) ise şikayet olarak %79.8, klinik bulgu olarak %39 olarak rapor etmişlerdir. Literatürde brusellozda ateşin klinik bulgu olarak daha yüksek oranda olduğu çalışmalarda vardır. Bu farklılık hastaların kas ağrılarına bağlı anti-inflamatuvar ilaç kullanımına bağlı olabilir. Bulgularımızın sıklık sırası irdelendiğinde; ateş yüksekliğini, %30.4'lük oranla ikinci sıklıkta osteoartiküler tutulumla bağlı periferik artrit, hareket kısıtlılığının izlediği görülmüştür. Çalışmamızda tespit ettiğimiz klinik bulguların sıklığı ve literatür karşılaştırılması tablo 14'te özetlenmiştir. Ülkemizden bildirilen çalışmaların yer aldığı tablodaki veriler irdelendiğinde birbirine oldukça yakın oranların olduğu görülmektedir.



**Tablo 14.** Değişik çalışmalara göre klinik bulgular (71,72,75,77,78,79,80,82)

Bulgular	Çalışmamız n:118	Aygen ve ark n:480	Mantur ve ark n:495	Mousa ve ark n:379	Buzgan ve ark n:1028	Yüce ve ark. n:55	Ibak ve ark n:201	Demiroğlu ve ark n:151	Kurtaran ve ark n:317
Ateş	37.3	39	84.2		28.4	71	60.6	31.1	69.7
Hepatosplenomegali	21.2					16			
Splenomegali	9.3	14.2	29	42.2	24.8	26	15.9	14.6	12.3
Hepatomegali	21.2	21.3	21.1	36.9	30.9	35	16.4	4.6	15.1
Lenfadenopati			2.4	8.7	2.4	11	3.4		
Osteoartiküler tutulum	30.4	19		36.9	25.3	16.4	2.4	33.7	27.1
SSS tutulumu	4.2	6.5	1.4		5	10.9		6	3.8
Endokardit									
KVS tutulumu		0.4	1.2		0.7				
Deri lezyonu		0.4	1		2.4			0.6	
Peritonit		0.4			0.5			0.6	
GÜS tutulumu	5.9	1	2.2	22	3.7		8.9	5.3	7.4

Bruselloz vücutta herhangi bir organ veya dokuyu tutabilir. Organ tutulumları fokal tutulum ya da komplikasyon olarak tanımlanır. En çok tutulan sistemler lokomotor, gastrointestinal, genitoüriner, hematolojik, kardiyovasküler, respiratuar ve santral sinir sistemidir (2,15). Komplikasyon oranları değişik çalışmalarda %27.7 ile %43.2 arasında bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda vakaların %55.1'inde komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Bu oranın literatüre göre biraz daha yüksek olduğu söylenebilir. Bunun muhtemel nedenleri hastaların tanı alma süresinin uzaması, çalışmanın gerçekleştiği popülasyonun farklı olması olabilir.

Brusellozun en sık komplikasyonu osteoartiküler komplikasyonlar olup prevalansı çeşitli çalışmalarda farklı bildirilmiştir. Özellikle kuşkulunup, duyarlı radyolojik yöntemlerle aranması bu komplikasyonun saptanma olasılığını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, osteoartiküler komplikasyonların %20-85 arasında değişen oranlar ile ilk sırayı aldığı bildirilmiştir (2,15). Tutulum şekli

değişmekle birlikte en sık görülen tutulum spondilodiskit ve sakroileittir. Buzgan ve ark.'larının (77) çalışmalarında osteoartiküler tutulum akut vakaların %21.8'inde, subakutların %34.7'sinde, kronik vakaların %25.7'sinde olmak üzere toplam olguların %25.3'ünde görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda osteoartiküler komplikasyonlar %43.2 ile en sık saptanan komplikasyon olarak dikkat çekmektedir. Saptadığımız osteoartiküler tutulumun %34.7'si spondilodiskit ve %7.6'sı sakroileit idi. Osteoartiküler komplikasyonların klinik sınıflamaya göre sıklığı irdelendiğinde; akut olgularımızın %14.7'sinde, subakut olgularımızın %56.2'sinde ve kronik olgularımızın %66.6'sında tutulum olduğu görülmüştür. Osteoartiküler tutulumların kendi içinde sıklıkları ile ilgili literatür irdelendiğinde bunun çalışmalara göre değişebildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda spondilodiskit daha sık bildirilmişken, bazı çalışmalarda sakroileitin daha sık olarak rapor edildiği görülmektedir (79,81,83,84). Özellikle bel ağrısı olan hastaların çoğunda spondilodiskit saptandığından, brusellozun endemik olduğu yerlerde bel ağrısıyla gelen hastalarda spondilodiskit ön tanı olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızda spondilodiskitli hastaların %79'u 40 yaş üstünde %21'i 40 yaş altındadır. Spondilodiskitli hastaların %61.9'u erkek %38.1'i kadın idi. Sakroileit gelişme sıklığı 40 yaş üstünde %81.8, 40 yaş altında %18.2 idi. Sakroileitli hastaların %66.7'si erkek %33.3'ü kadın olup erkek hastalarda daha sık görüldüğü tespit edildi. Demiroğlu ve ark.'ları (79), Özon ve ark.'ları (85) ile Gilgil ve ark.'larının (86) yaptıkları çalışmalarda; sakroileitin genç yaş grubu ve kadınlarda, spondilodiskitin ise erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sık görüldüğüne dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda, sakroileitin ileri yaş ve erkek hastalarda geliştiğinin saptanması literatür verileri ile çelişiyor gözükmemektedir. Hasta popülasyonumuzun ve özellikle hayvancılıkla uğraşan kesimin orta ve ileri yaş grubunda olması bu farkın nedeni olabilir. Ancak, bölgemizde yapılacak prospektif bir çalışma ile bu farkın irdelenmesi gerekmektedir.

Spondilodiskitli olgularda en sık lomber vertebra tutulumu bildirilmektedir. Servikal ve torakal düzeylerde tutulum vertebral tutulumla göre daha azdır (71). Çalışmamızda %71.3'lük oranla en sık lomber spondilodiskit saptandığı görülmüştür. Buzgan ve ark.'larının (77), Kurtaran ve ark.'larının (82), Özon ve ark.'larının (85) ve Kölgeliler ve ark.'larının (87) çalışmalarında çalışmamızda

saptadığımız gibi en sık lomber vertebra tutulmu bidirilmiştir. Lomber vertebralarda hangisinin daha sık tutulduğu ile ilgili literatür bildirimleri farklı olabilmektedir. Buzgan ve ark.'larının (77) çalışmalarında en sık L5-S1 vertebra tutulumu olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda %26.2'lik oranla en sık L2-3 vertebra tutulumunun olduğu görülmüştür. Değişik çalışmalarda spondilodiskite eşlik eden paravertebral, epidural ve psoas kası tutulumları ile ilgili oranların birbirine yakın olduğu görülmektedir. Olgularımızdan iki hastada psoas absesi, bir hastada paravertebral abse geliştiği tespit edildi.

Brusellozda gelişen osteoartiküler komplikasyonlar ile ilişkili radyolojik bulgular genellikle enfeksiyonun evresi ve radyolojik yöntemlere göre değişiklik göstermektedir. Direkt radyografi, spinal tutulumu değerlendirmede duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Kemik sintigrafisi ve BT erken tanıda yardımcı olmasına rağmen, ayırıcı tanıda yardımcı olmayabilir. Tanıda en duyarlı görüntüleme yöntemi MRG'dir. Ayrıca, erken tanı ve tedaviye yanıt takibinde kullanılmaktadır (87). Çalışmamızda spondilodiskit tanımı klinik ve MRG bulguları ile yapılmıştır.

Brusellozun genitoüriner sistem tutulumu %2-10 arasında rapor edilmiştir (2,15). En sık tutulum epididimoorşit şeklinde olup genellikle tek taraflıdır. Buzgan ve ark.'larının (77) çalışmalarında akut vakaların %3.8'inde, subakutların %4.5'inde, kroniklerin %0,7'sinde epididimoorşit gözlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda epididimoorşit literatürle uyumlu olarak %5.9 oranında tespit edilmiştir. Olgularımızın %87'si tek taraflıdır. Akut olguların %6.5'inde, subakut olguların %6.2'sinde epididimoorşit olgusu belirlendi. Kronik olgularda epididimoorşit saptanmadığı görüldü. Kronik olgularda epididimoorşit görülmemesi nedeni olgu sayımızın (7 olgu) azlığı ile açıklanabilir. Hastaların tümü medikal tedaviye yanıt vermiş olup cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Epididimoorşit genellikle medikal tedaviye yanıtlıdır. Bazen cerrahi gerekebilmektedir. Afşar ve ark.'larının (88) çalışmalarında bruselloz nedeniyle oluşan epididimoorşitli üç hastaya orşiektomi uygulandığını bildirmişlerdir. Colmenero ve ark.'larının (76) çalışmalarında ise hastaların hiçbirinde cerrahi tedavi gerekmediğini bildirmişlerdir.

Bruselloz hastalarda MSS tutulumu %5'den azdır. Nörobruselloz sıklıkla akut veya kronik menenjit, meningoensefalit şeklinde görülür. Bruselloza bağlı kronik menenjit diğer kronik menenjitlere göre daha selim seyirli olmasına karşın

ciddi nörolojik sekeller rapor edilmiştir (76). Literatürde, vakaların %1.3-2 gibi az bir kısmında etken izole edildiği bildirilmektedir (56,76,77). Brusellozda nörolojik komplikasyonlar ülkemizde yapılan çalışmalarda %0.5-10.9 oranında bildirilmiştir (69,71,77,78,79,81). Çalışmamızda %16.9 oranında nörolojik tutulum olduğu saptanmış olup %8.5'i meningoensefalit, %8.5'i epidural abse şeklinde idi. Klinik bulgular, STA, BOS'un biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesi ile meningoensefalit tanısı konulan 10 olgunun ikisinde BOS kültüründe üreme olması, bir hastanın da BOS tüp aglutinasyon testi (+) olması ile tanının kesinleştirildiği görüldü. Epidural abse tespit edilen olguların dokuzunda lomber, birinde torokal vertebra seviyesinde spondilodiskit geliştiği saptandı. Colmenero ve ark.'ları (76) çalışmalarında 38 spondilodiskitli hastanın 8'inde epidural veya paravertebral abse geliştiğini bildirmişlerdir. Colmenero ve ark.'ları (76), Özön ve ark.'ları (85) çalışmalarında servikal ve torokal spondilodiskitli olgularda epidural ve paravertebral abse sıklığını lomber spondilodiskitli olgulara göre yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, nörobruselloz sıklığının; nörobruselloz olgularındaki etken izolasyonu ve klinik sendromların literatür ile benzer olduğu görülmektedir.

Retikuloendotelial sistem tutulumu ile ilişkili hematolojik ve diğer laboratuvar değişiklikler brusellozda sık görülmesine karşın tanı koydurucu özellik taşımaz ve tedavi ile kolayca düzelir. Çalık ve ark.'ları (83) çalışmalarında hematolojik tutulumun osteoartiküler tutulumdan sonra %33.2 ile 2. en sık tutulum olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anemi %17-61, trombositopeni %2-37, lökopeni %6-21, lökositoz %4-16, pansitopeni %1-8, KCFT yüksekliği %15-43, CRP yüksekliği %36-86 ve sedim yüksekliği %58-82 oranlarında bildirilmiştir (69,71,72,77,78,79,81,85). Çalışmamızda anemi %35.6, trombositopeni 14.4, lökopeni %22.9, lökositoz %6.8, pansitopeni %5.1, KCFT yüksekliği %50, CRP yüksekliği %87.3 ve sedim yüksekliği %74.6 olarak tespit edildi. *Brucella* fakültatif hücre içi yerleşim gösteren ve retikuloendotelial sistemi etkileyen bir patojen olduğundan karaciğer tutulumu siktir. Buna karşın, karaciğer enzimleri normal ya da orta derecede yükselmektedir (2). Hastalarımızda KCFT yüksekliği olan olguların oranının literatüre göre yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızın verilerine göre olası nedeni açıklayabilecek bulgularımız mevcut

değildir. Kliniğimizde yapılacak prospektif çalışma ile olası nedenlerin araştırılması uygun olacaktır.

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişebilmektedir. Tedavide yer alan rifampisin, doksisisiklin gibi ajanların olası hepatotoksik etkileri nedeniyle, kullanımları bazen kısıtlanabilmekte ve nadiren de sağaltım sorunlarına yol açabilmektedir. Olgularımızdan birinde rifampisin + doksisisiklin tedavisinin dördüncü gününde KCFT yüksekliği nedeniyle rifampisin tedavisi sonlandırılarak doksisisiklin + streptomisin tedavisi ile devam edilmiştir.

Çalışmamızda en sık hematolojik komplikasyon %35.6 ile anemi olduğu görülmüştür. Anemi ve diğer hematolojik komplikasyonların antimikrobiyal tedavi sonrası düzeldiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Brusellozun endemik olduğu ülkemizde pansitopeni etyolojisi araştırılan hastalarda bruselloz akla getirilmelidir.

Hastalarımızın %87.3'ünde CRP yüksekliği olup bu oran literatürle benzerlik göstermektedir. Ancak, hastalarımızın %52'sinde CRP yüksekliği 0.5-5 mg/dL arasında olup çok yükselmediği görülmektedir. Bruselloz olgularında CRP değerinin çok yüksek olmadığı veya CRP'nin düşük olabileceği bilinmektedir. Klinik formlar arasında CRP değerleri yönünde yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. CRP değeri tanıdan çok olguların izlenmesinde katkı yapmaktadır.

Bruselloz tanısı en kolay şekli ile genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin 1/160 titrede pozitif olmasıyla konulmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda STA pozitifliğinin %88-98 gibi yüksek oranlarda bulunduğu bildirilmiştir (69,71,77,78,79,81). Çalışmamızda da STA pozitifliği %96.6 idi. STA (-) saptanan hastalarımızın birinde BOS kültüründe diğer 3'ünde kan kültüründe üreme tespit edilerek tanı kesinleştirilmiştir.

Bruselloz tanısında altın standart etkenin kan, kemik iliği veya diğer doku ve vücut sıvılarından izolasyonudur. Ancak, her zaman etkeni üretmek mümkün olmamaktadır. Literatürde, kullanılan metoda göre bakteri izolasyon oranının %15 ile %90 arasında olduğu bildirilmiş (2,15). Kronik vakalardaki antibiyotik kullanımı bakterinin kan kültüründen izole edilme olasılığını ciddi bir şekilde düşürmektedir (71). Önceden antibiyotik kullanan hastaların değerlendirilmesinde, kemik iliği kültürü daha yüksek duyarlılık, daha verimli ve hızlı kültür zamanına sahip olmasıyla

kan kültüründen üstün olabilir (89,90). Çalışmamızda kan kültür pozitifliği %56.5 olarak bulunmuştur. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda bu oranın %21-73 arasında değiştiği görülmektedir. Olgularımızın altısında kan haricinde diğer dokulardan örnek alınmış olup üçünde üreme saptandığı görülmüştür. Çalık ve ark.'ları (83) çalışmalarında kültür pozitifliğini %31.1 oranında saptadıklarını bildirmişlerdir. Kültür pozitifliğinin hastalığın klinik formuna, antibiyotik kullanıp kullanmama durumuna ve kültür vasatına göre değişebileceği bilinmektedir. Olgularımızın %51.7'sinin akut, %40.7'sinin subakut, %7.6'sinin kronik formda olduğu dikkate alındığında subakut ve kronik formdaki olguların, tüm olguların yaklaşık yarısını oluşturduğu görülmektedir. Çalışmamızda tüm olgular için saptadığımız kan kültür pozitifliğinin %56.5 gibi düşük sayılabilecek bir oranda saptanması subakut ve kronik olguların çokluğu ile bir ölçüde açıklanabilir. Nitekim klinik formlar arasında; akut bruselloz olguların %72.1'inde, subakut bruselloz olgularının %31'inde, kronik bruselloz olgularının %60'ında kan kültüründe üreme olduğu tespit edildi. Klinik sınıflama ile kültürde *Brucella sp* üremesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ). Buzgan ve ark.'ları (77) ile Yüce ve ark.'ları (72) çalışmalarında kültür pozitifliğinin benzer şekilde akut vakalarda diğer klinik formlardan daha yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kan kültürü pozitifliği ile STA titresini arasındaki ilişki irdelendiğinde, STA titresini  $> 1/640$  olgulardaki üremenin STA titresini  $\leq 1/640$  olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ( $p: 0,009$ ). Demiroğlu ve ark.'ları (79) çalışmalarında STA titresini  $\geq 1/1280$  hastaların %57.3'ünde kan kültüründe üreme olduğunu ve STA testi ile kan kültürü pozitifliği ile arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Olası bruselloz tanısı konulan olgularda kan kültürü yapılmasının tanıyı kesinleştireceği, ancak tedavi seçeneğini ve süresini etkilemeyeceği bilinmektedir. Nitekim antibiyotik duyarlılık testleri gerekli olmadığı için mikroorganizmanın izole edilmesi tedavide katkı sağlamayacaktır. Bununla birlikte, moleküler epidemiyolojik çalışmalar, enfeksiyonun klinik formlarının tanımlanması ve ayırıcı tanıda katkı sağlayacaktır.

*Brucella* türleri fagolizozomun asidik ortamına direnç gösterebilen hücre (makrofaj-monosit sistemi) içine yerleşen bakterilerdir (47,48). Bu nedenle direnç gelişimini önlemek, tedaviye yanıtızsızlık ve yüksek nüks oranlarını düşürmek için,

tedavide hücre içinde yüksek yoğunluk oluşturabilen antibiyotiklerin kombine edilerek verilmesi önerilmektedir. Tetrasiklin, doksisisiklin, streptomisin, rifampisin, kotrimoksazol, florokinolonlar (özellikle ofloksasin ve siprofloksasin ) ve seftriakson gibi antibiyotikler hücre içi yerleşimli bakterilerin tedavisinde kullanılabilir. Bu ilaçların tek başına kullanılması yüksek nüks oranına neden olduğundan önerilmemektedir (47,92).

Bruselloz tedavisinde amaç, hastalığı kontrol altına almanın yanı sıra komplikasyon ve relapsların önlenmesidir. Bu amaçla kombine tedavi esastır. Özellikle nörobruselloz ve endokarditte en az üç antibiyotiğin uzun süre kullanımı gerekmektedir (92). Olgularımızın tedavisinde; komplikasyon gelişmeyen olgulara standart tedavi olan 45 gün süre ile doksisisiklin + rifampisin uygulandığı görüldü. Bu hastaların %3.4'ünde relaps geliştiği saptandı. Osteoartiküler komplikasyon gelişen hastalara 6 ay süreyle doksisisiklin + rifampisin veya doksisisiklin + rifampisin + streptomisin tedavisi uygulanmış ve %21'inde relaps gelişmiştir. Bu hastaların %16.6'sı doksisisiklin + rifampisin, %4.7'si ise doksisisiklin + rifampisin + streptomisin tedavisi almakta idi. Nörobruselloz gelişen hastalara ortalama 6-9ay süre ile doksisisiklin + rifampisin + Seftriakson veya doksisisiklin + rifampisin + TMP-SMZ tedavisi uygulanmış ve hastalarda relaps görülmediği görülmüştür. Orşit gelişen yedi hastaya doksisisiklin + rifampisin tedavisi uygulanmış bir hastada relaps geliştiği görülmüştür. Sonuçlarımıza göre komplikasyonlu olgularda relaps gelişiminin komplikasyonsuz olgulara göre daha sık olduğu bunun antibiyotik kombinasyonu ile ilişkili olmadığı söylenebilir. Gerek aynı gerekse farklı klinik sınıflama içerisinde yer alan olgularda tedavi rejimleri ile klinik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Ülkemizde yapılan çalışmalarda klasik sağaltım şemaları ile bildirilen relaps oranları %3.4-13.9 arasındadır (11,56,60,72). Buzgan ve ark.'ları (77) çalışmalarında doksisisiklin + rifampisin verilen hastalarda %4.2 relaps bildirirken, doksisisiklin + streptomisin verilen grupta %3.5 relaps geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada; doksisisiklin + rifampisin tedavisine seftiakson veya TMP-SMZ veya streptomisin eklenerek 12-24 hafta tedavi verilen 49 nörobrusellozlu hastanın takiplerinde relaps gözlenmediği; osteoartiküler tutulumu olan hasta grubunda doksisisiklin + rifampisin verilen hastalarda %11.4, doksisisiklin + streptomisin verilen grupta %7.3 relaps görüldüğü bildirilmiş. Aygen ve ark.'ları (71)

çalışmalarında en düşük relaps oranının doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu alan grupta gözlendiğini bildirmişlerdir. Demiroğlu ve ark.'ları (79) çalışmalarında olguların %45'ine doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu uygulandığını, %11.7'sinde relaps geliştiğini bildirmişlerdir. Turan ve ark.'ları (53) çalışmalarında osteoartiküler tutulumu olan 94 hastada en az 3 ay süren ikili veya üçlü tedavi ile %3.2 olguda relaps geliştiğini, tedavi rejimleri arasında anlamı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, hastaların %10.2'sinde tedavi kesildikten ortalama 4-6 ay sonra relaps geliştiği görülmektedir. Relaps gelişiminin klinik sınıflama ve tedavi rejimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

Brusellozun tedavisinde kullanılan antibiyotikler yan etki açısından sorunlu antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması zorunluluğu yan etki gelişimi açısından diğer bir sorundur. Özellikle streptomisine bağlı ototoksisite bu antibiyotiğin kullanımını kısıtlayan ve yeni antibakteriyel ajan arayışlarına yol açan bir yan etkidir. Olgularımızın, biri rifampisin diğeri streptomisine olmak üzere yalnızca ikisinde (%1.6) yan etki görülmüştür. Bu oran oldukça düşük bir orandır. Çalışmamızda streptomisin için ototoksisite oranı %0,8'dir. Bu oran Yüce ve ark.'larının (72) çalışmalarında %9.1, Tülek ve ark.'larının (91) çalışmalarında %2.3 oranında bildirilmiştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ocak 2007-Nisan 2013 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile Kliniğimize yatırılarak izlenen 118 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar ve bunlara paralel olarak öneriler aşağıda sunulmuştur.

### SONUÇLAR

**1.** Olguların epidemiyolojik özellikleri irdelendiğinde;

- a. Olguların %64.4'ünün erkek, %35.6'sının kadın ve yaş ortalamasının  $47\pm 4.2$  olduğu,
- b. İlkbahar ve yaz aylarında enfeksiyonun görülme sıklığının daha yüksek olduğu (sırasıyla %33 ve %39),
- c. Kliniğimize başvuruların daha çok Trabzon ve ilçelerinde yaşayan kişiler olduğu,
- d. Etkenin kazanım yolu için olguların %95.8'inde olası, %0.8'inde kesin kaynak tanımlanmıştır. Olası kaynakların çiğ süt ürünleri tüketimi ve hayvanlar ile temas olduğu görüldü.

**2.** Semptomların başlamasından hekime başvuruncaya kadar geçen sürede;

- a. Semptomların sıklık sırasının halsizlik (%94), ateş (%87), eklem ağrısı (%80), iştahsızlık (%77), gece terlemesi (%71.2) ve kas ağrısı (%56.8) olduğu,
- b. Olguların yakınmaların başlaması ile kliniğe başvuru arasında geçen sürenin bir hafta ile 9 ay arasında değiştiği görüldü.

**3.** Olguların en sık saptanan fizik muayene bulgusu ateş (%37.3) olup diğer en sık saptanan bulgular hepatomegali (%21.2), hepatosplenomegali (%21.2) ve splenomegali (%9.3) idi.

4. Komplikasyon gelişme oranı %55.1 olarak saptandı. En sık kas iskelet sistemi tutulumu [%43.2 (%35.6 spondilodiskit, %7.6 sakroileit)] görülürken, genitoüriner sistem tutulumu olarak yalnızca orşit kaydedildiği belirlendi. Nörolojik tutulum %16.9 olguda (%8.5 meningoensefalit, %8,5 epidural abse olduğu) görüldü.
5. Nonspesifik laboratuvar testleri ve akut faz cevabı testleri; anemi %35.6, trombositopeni %14.4, lökopeni %22.9, lökositoz %6.8, pansitopeni %5.1, KCFT yüksekliği %50, CRP yüksekliği %87.3 ve sedim yüksekliği %74.6 şeklinde idi. CRP düzeyi ile klinik sınıflama (akut, subakut ve kronik bruselloz) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
6. Spesifik testlerde STA titresi olguların %96.6'sında  $>1/160$ , %1.7'sinde  $<1/160$  iken %1.7'sinde STA negatif olarak saptanmıştır. Kültür pozitifliği %56.5 idi. Kan kültüründe üreme ortalama 4. günde tanımlandı. BOS kültüründe üreme %20 olarak belirlendi.
7. Olguların %52.5'i kesin, %47.5'i olası bruselloz olgusu olarak tanımlandı.
8. Klinik sınıflama ile kültürde *Brucella* spp üremesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ). Kan kültüründe üreme ile STA titresi ile  $> 1/640$  olgularda kan kültüründe üremenin STA titresi  $\leq 1/640$  olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ( $p:0,009$ ).
9. Tüm olgular tıbbi tedavi ile tedavi edildi. Cerrahi tedavi hiçbir hastada uygulanmadı.
10. Olguların spesifik antibiyotik tedavi kombinasyonları ve süreleri aşağıda belirtildiği gibidir;
- Komplikasyonsuz akut bruselloz olguları için rifampisin + doksisisiklin 6 hafta süre ile,
  - Osteoartiküler komplikasyon gelişen hastalar için rifampisin + doksisisiklin veya rifampisin + doksisisiklin + streptomisin, 6 ay süre ile
  - Nörobruselloz olguları için rifampisin + doksisisiklin + seftriakson veya rifampisin + doksisisiklin + TMP-SMZ, 6-9 ay süre ile
  - Orşit olguları için rifampisin + doksisisiklin 6 hafta süre ile
11. Tüm olgularda spesifik tedavi ile ateş kontrolünün ortalama  $4,9 \pm 2,4$  günde sağlandığı belirlendi.

**12.** Gerek aynı gerekse farklı klinik sınıflama içerisinde yer alan olgularda tedavi rejimleri ile klinik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

**13.** Olguların %10.2'sinde tedavi kesildikten ortalama 4-6 ay sonra relaps geliştiği tespit edildi. Relaps gelişiminde klinik sınıflama ve tedavi rejiminin rolünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

**14.** Olgular relaps yönünden değerlendirildiğinde;

- a. Komplikasyon gelişmeyen olguların %3,4'ünde,
- b. Osteoartiküler komplikasyon gelişen olguların %21'inde ,
- c. Orşitli olguların %14.3'ünde relaps görüldüğü,
- d. Nörobrusellozlu hastalarda relaps gelişmediği belirlendi.

**15.** Olgular ilaç yan etkisi açısından değerlendirildiğinde; olgularımızın %0,8'inde streptomisine bağlı ototoksisite, %0,8'inde rifampisine bağlı hepatotoksisite belirlendi.

## ÖNERİLER

**1.** Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen zoonotik bir hastalıktır. Her yaş grubunda, her iki cinste ve her mevsim görülebilmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi sonucunda enfeksiyonun geliştiği görülmektedir. Kültür ve alışkanlıklarımızın etkenin kazanılmasını kolaylaştırdığı, uzun süre bruselloz olgularının endemik düzeyde ülkemizde görülebileceği bilinmelidir.

**2.** Bruselloz olgularında tanı konulma sürecinin oldukça değişken olduğu, bu sürenin haftalar ve aylar sürebildiği görülmektedir. Bu durum, hekime başvurmadaki gecikme veya hekime başvuranların nonspesifik tanı alması ile ilişkili olabilir. Halsizlik, ateş, eklem ağrısı, iştahsızlık, gece terlemesi ve kas ağrısı olan hastalarda bruselloz akla getirilmelidir.

**3.** Pratikte olası bruselloz tanısı; klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin  $\geq 1/160$  pozitif olmasıyla konulabilmektedir. Ancak akut enfeksiyonlu olgularda antikor titresinin düşük, nadiren negatif olabileceği unutulmamalıdır.

**4.** Tanının gecikmesiyle komplikasyon sıklığında artış olması, hastalığın kronikleşme eğilimi olması gibi nedenlerden dolayı, ülkemizde ateş, terleme ve eklem ağrısı gibi

yakınmalarla sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda ve nedeni bilinmeyen ateş vakalarında ayırıcı tanıda bruselloz mutlaka düşünülmalıdır.

**5.** Bruselloz olguları kas-iskelet sistemi, genitoüriner sistem ve merkezi sinir sistemi tutulumu yönünden yakın izlenmeli ve relaps yönünden değerlendirilmelidir.

**6.** Brusellozun en sık görülen komplikasyonu olan kas-iskelet sistemi tutulumunda sıklıkla spondilodiskit görülmekte ve en sık lomber bölge etkilenmektedir. Özellikle endemik bölgelerde yaşayanlarda ateş ve bel ağrısı semptomları varlığında bruselloz ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalar mutlaka paravertebral ve epidural abse açısından araştırılmalıdır. Bu vakalar nüks oranlarının yüksek olması ve norolojik defisitlerin gelişebilmesi nedeniyle yakından izlenmelidir.

**7.** Brusellozun endemik olduğu ülkemizde, çeşitli nörolojik tablolarla başvuran hastalarda nörobruselloz mutlaka akla gelmeli, BOS'ta buna uygun serolojik incelemeler yapılmalıdır. Çünkü hastalığın prognozu erken tanı ve tedavi ile etkilenebilmektedir. Tedavide BOS'a geçişi iyi olan ajanlar en az üç ay süreyle uygulanmalı, hastanın klinik cevabına göre bu süre gerekirse 6-9 aya uzatılmalıdır.

**8.** Bölgemizde brusellozun endemik bir hastalık olması nedeni ile pansitopeni veya bisitopeni nedeni ile başvuran hastalarda bruselloz yönünden aile öyküsünün alınması ve çiğ süt ve/veya süt ürünü tüketiminin olup olmadığının sorgulanması tanısal değerlendirme açısından büyük değer taşımaktadır.

**9.** Brusellozun tedavisi için önerilen antibiyotik kombinasyonları ve tedavi süreleri henüz optimize edilememiştir. Bu gün için önerilen kombinasyonlara ve sürelerle uyulması konusunda azami dikkat gösterilmelidir. Komplikasyon gelişen olgularda cerrahi endikasyonlar doğru tanımlanmalıdır.

**10.** Bruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, yan etki ve toksisite açısından yakın takip edilmelidir.

**11.** Çalışmamızın sonuçları ülkemizden bildirilen sonuçlar ve bu sonuçlara dayalı önerilere ilave bir katkı sağlamıştır. Uygulamalarımızın ve sonuçlarımızın literatüre uyumlu olduğu görülmüştür. Brusellozun toplam yönetimi konusunda önemli bilgi ve tutum eksikliğinin olduğu bilinmektedir. Bu konularda yapılacak prospektif, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## 7.ÖZET

### **BRUSELLOZ: OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Son 15 yılda dünyada insan brusellozu epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. Klinik tanı, laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Tanıda gecikme veya yanlış tanı, tedavi başarısızlığı, relaps, kronikleşme, fokal komplikasyonlar ve ölüm riskini artırabilir. Hücre içi yerleşim göstermesi ve hücre içi koşullara adapte olma yeteneği nedeniyle, tedavi başarısızlığı ve relaps oranı yüksek olup başarı kombinasyon tedavisi ve hasta uyumuna bağlıdır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, bruselloz olgularının epidemiyolojik ve klinik özellikleri; spesifik ve nonspesifik laboratuvar testleri; sistem tutulumları, komplikasyonlar ve tedavinin etkinliğinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2007-Nisan 2013 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile kliniğimize yatırılarak izlenen 118 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların çoğunda etkenin süt ve süt ürünleri tüketimi ile kazanıldığı belirlendi. En sık semptomun ateş ve eklem ağrısı olduğu görüldü. Olguların %52.5'i kesin, %47.5'i olası bruselloz olgusu olarak tanımlandı. Komplikasyon gelişme oranı %55.1 olarak saptandı. Klinik sınıflama ile kültürde *Brucella* spp üremesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ). Tüm olgular tıbbi tedavi ile tedavi edildi. Cerrahi tedavi hiçbir hastada uygulanmadı. Tüm olgularda spesifik tedavi ile ateş kontrolünün ortalama  $4,9\pm 2,4$  günde sağlandığı belirlendi. Olguların %10.2'sinde tedavi kesildikten ortalama 4-6 ay sonra relaps geliştiği tespit edildi. Relaps gelişiminde klinik sınıflama ve tedavi rejiminin rolünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızın sonuçları ülkemizden bildirilen sonuçlar ve bu sonuçlara dayalı önerilere ilave bir katkı sağlamıştır. Uygulamalarımızın ve sonuçlarımızın literatüre uyumlu olduğu görülmüştür. Brusellozun toplam yönetimi ve bruselloz olgularının yönetimi konusunda henüz önemli bilgi ve tutum eksikliğinin olduğu bilinmektedir. Bu konularda yapılacak prospektif, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## 8.SUMMARY

### BRUCELLOSIS: RETROSPECTIVE EVALUATION OF CASES

In the last 15 years, important changes have been taken place in the epidemiology of human brucellosis. However this clinical diagnosis should be verified with the lab work. Late or mis-diagnosis may increase the probability of failure in treatment, relapsation of disease, development of focal complications, turning of the case into a chronic situation which then leads to increased probability of death. Due to being an intracellular pathogen and its ability to adapt the intracellular conditions, the probability of failure of treatment and relapsation of the disease are high. The success of the treatment depends on the combinatorial therapy and the compliance of the patient. In this retrospective study, it was aimed to understand the clinical and epidemiological properties of the brucellosis's: specific and nonspecific laboratory tests, systemic involvements, complications and effectiveness of the treatment.

Records of 118 patients admitted to our hospital with the diagnosis of brucellosis have been evaluated retrospectively. In most of the cases, milk and dairy products were the primary causes of the infection. Most common symptom was fever and arthralgia. 52.5% of the cases were classified as certain, and 42.5% of the cases were classified as possible brucellosis. Among those cases, probability of development of a complication was 55.1%. There was a strong correlation between the clinical diagnosis and colony formation of the *Brucella spp* in the culture medium ( $p < 0.0001$ ). All cases were treated medically. No surgical treatment was applied to any of the cases. In all cases, with the specific treatment fever control was achieved in  $4.9 \pm 2.4$  days. In 10.2% of the cases, relapsation of the disease was detected within 4-6 month after the termination of the treatment. No statistically significant correlation could be found for the role of clinical diagnosis and treatment regime in the relapsation of the disease.

Our study didn't make novel contribution to the results and related suggestions that have been previously announced in our country. Our applications and results were in parallel to previously reported literature. It is known that there is

a significant lack of knowledge and attitude against the total management of the brucellosis, and brucellosis cases. Controlled and prospective studies are required for these topics.

## 9.KAYNAKLAR

1. Sözen TH. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:636-642.
2. Edward JY. Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE Eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Ed. Philedelphia: Churchill Livingstone, 2010:2921-2925.
3. Sümerkan B. Brucella Türleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2237-2243.
4. 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.
5. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2005).
6. Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm kültüründe Brucella melitensis Üretilen Bir Epididimo-Orşit Bruselloz Olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23: 148-150.
- 7.Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* 2000; 4:55-6.
- 8.Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda nörobruselloz: üç vaka takdimi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 2004; 47 (1): 46-9.
9. Altındiş M. Afyon Bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15: 11-15.
10. Büke ÇA, Çiçeklioğlu M, Erdem İ, et al. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz prevalansı ve brusellozu bilme durumu. *İnfeksiyon dergisi* 2000; 14: 321- 5.
11. Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2003; 44: 33-44.



12. Göktaş P. Erzincan bölgesinde bruselloz olgularında artış. *İnfeksiyon Dergisi* 1990; 4: 475-81.
13. Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 1:S8-11.
14. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. Francisella ve Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA, Eds. *Klinik mikrobiyoloji*. 9. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2009: 815-828.
15. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:897-909.
16. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Tezeren D, et al. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. *J Hosp Infect*. 2004; 56:223-227.
17. 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
18. Eduardo G, Carlos C. Brucella. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR Eds. *Infectious Diseases*. 2nd Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:1837-1845.
19. Madkour MM. *Bruselloz*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
20. Koçoğlu E, Karabay O, İnce N. Bruselloz için serolojik taramanın değeri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008; 38(1):23-26
21. Cengiz AT, Dolapçı Gİ. Brucella'ların özellikleri ve Brusellozda tanı yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1997; 50(1):41-46.
22. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klinik Dergisi* 2005; 3(1):26-29.

23. Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G, et al. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61(3):425-427.
24. Demirdag K, Ozden M, Kalkan A, et al. Serum cytokine levels in patient with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003; 39(2):149-153.
25. Black FT. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly WG, Eds. *Infectious Diseases.* 2nd Ed., St. Louis: Mosby Company, 2004:1665-1667.
26. Edward JY. Brucella species (Brucellosis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG Eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 3rd Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009:855-858.
27. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:283-290.
28. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(5):1241-1249.
29. Çelen MK. Komplike Bruselloz. *ANKEM Derg* 2006; 20(Ek 2):214-218.
30. Kasap B, Ögün N, Soylu A, et al. Kollajen doku hastalığı klinik bulgularını taklit eden bir brusella olgusu. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2006; 28(2):119-124.
31. Cansel N, Savaş AH, Selek S. Deliryum tablosuyla gelen bir bruselloz olgusu. *Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar (RCHP)* 2007; 1(2):51-54.
32. Güray Y, Öztürk S, Boyacı A. Brusella infeksiyonunun nadir bir komplikasyonu: Mitral kapak endokarditi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2008; 36(5):329-331.
33. Bekci TT, Kesli R. Pulmoner tutulum gösteren bruselloz olgusu. *İst Tıp Fak Derg.* 2007; 70:16-18
34. Demirdal T, Demirtürk N, Demirbaş M. Brusella orşiti: Aynı aileden iki olgu sunumu. *ANKEM Derg* 2004; 18(2):117-119.

35. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brusellozis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1172- 1177.
36. Kaptan F, Ural S, El S, et al. Pityriasis Rosea ve Brucella infeksiyonlu bir olgu sunumu. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005; 43(3):145-148.
37. Özden S, Yıldırım C, Çetin ÇB. Üveit ve bruselloz birlikteliği:Olgu sunumu. *T Klin Oftalmoloji* 1999; 8:205-207.
38. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. *Klimik Dergisi* 2003; 16(1):211-213.
39. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. *Klimik Dergisi* 2005; 18(1):102-105.
40. Yagupsky P. Detection of *Brucella melitensis* by BACTEC NR660 Blood Culture System. *J ClinMicrobiol*. 1994; 32(8):1899-1901.
41. Gotuzzo E, Carrillo C, Jorge Guerra J, et al. An Evaluation of Diagnostic Methods for Brusellozis: The Value of Bone Marrow Culture. *The Journal of Infectious Diseases*. 1986; 153(1):122-125.
42. Roiz MP, Peralta FG, Valle R, et al. Microbiological diagnosis of brusellozis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:6,1819.
43. Ruiz J, Lorente I, Perez J, et al. Diagnosis of brusellozis by using blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(9):2417-2418.
44. Newby DT, Hadfield TL, Roberto FF. Real-Time PCR Detection of *Brucella abortus*:a Comperative Study of SYBR Green I,5'-Exonuclease, and Hybridization Probe Assays. *Appl Environ Microbiol*. 2003; 69(8):4753-4759.
45. Korkmaz S, Candan F, Kılıçlı MF, et al. Brusellozlu olgularda tanısai yaklaşım:Olgu sunumu. *C.Ü Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27(2):83-87.

46. Güzelant A, Kurtoğlu MG ,Kaya M, et al. Brusellozis'in tanısında Brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg.* 2009; 25(3):125-131.
47. Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun serolojik tanısında yeni bir yöntem:İmmuncapture aglütinasyon testi *Genel Tıp Derg* 2007; 17(1):9-13
48. Ural O. Bruselloz:Özel vakalarda tedavi sorunları. *Klinik Dergisi* 2005; 18(1):106-108.
49. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Brusellozis. *Güncel Pediatri* 2004; 2:39-43.
50. Alkan BM, Çalap B. Brusella'da kas iskelet sistemi bulguları. *Fiziksel Tıp* 2004; 7(2):99-104.
51. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th Ed., Philadelphia: WB Saunders, 2004: 939-941.
52. Elaldı N. Sorunlu enfeksiyonlar:Tanı ve tedavide yeni yaklaşımlar:Brusella 3. Türkiye EKMUD Kongresi Kongre Kitabı. Ankara 12-16 Mayıs 2010:145-150.
53. Turan H, Serefhanoglu K, Karadeli E, et al. Osteoarticular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia region of Turkey. *Intern Med* 2011. 50, 421-428.
54. Gotuzzo E, Cellillo C. Brucella. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases.* 2nd Editon. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992; 1513-1521.
55. Hall HW: Modern Chemotherapy for Brusellosis in Humans. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12: 1060.
56. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, et al. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1998; 12: 307-12.

57. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 548-51.
58. Cisneros JM, Viciano P, Colmenero J, et al. Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 881-3.
59. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(1):52-9.
60. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007;4(12):e317.
61. Reguera JM, Alarcón A, Miralles F, et al. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(11):647-50.
62. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant woman. *Clin Infect Dis* 2001;32(8): 1172-7.
63. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2008;336(7646):701-4.
64. Shen MW. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a non endemic country. *Pediatrics* 2008;121(5): e1178-83.
65. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji tanı. Beşinci baskı. Barış yayınları, eylül 2009, İzmir, s. 475-478
66. Demiröz K, Çelik M, İyisan AS, et al. Trakya bölgesinde brucellosis'in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2000; 31: 31-4.
67. Akpınar O, Kılıç H. Bruselloz: 382 olgunun geriye dönük irdelenmesi. *S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2012;3;108-113

68. Savaş L, Önlen Y, Savaş N, et al. Prospective evaluation of 140 patient with brucellosis in the southern region of Turkey. *Infect Dis Clin Pract* 2007; 15:83-88
69. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen brucelloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması *İnfeksiyon Derg* 2001; 15(4): 433-7
70. Black TF. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Mosby: Elsevier 2004: 1665-1667.
71. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002; 32(9): 485-493.
72. Yüce A, Alp-Çavuş S, Yapar N, et al. Bruselloz: 55 Olgunun Değerlendirilmesi. *Klinik Derg*, 2006; 19(1):13-17.
73. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, et al. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne Başvuran 40 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2003; 17 (1): 1-4.
74. Geyik M F, Kökoğlu Ö F, Hoşoğlu S, et al. Brusellozlu 154 Hastanın Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Dicle Medical School)*, 2002; 29 : 1-2.
75. Mousa ARM, Elhag KM, Khogali M et al. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis* 1988 10(1):211-7
76. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine* 1996;75(4):195-211.
77. Buzgan T, Karahocagil KK, Irmak H et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 469-478.
78. İbak G, Hamdi S, Onur K et al. Brucellosis: evaluation of 201 cases in an endemic area of Mediterranean Basin. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30: 121

79. Demiroğlu YZ, Turunç T, Çalışkan H et al. *Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features in 151 cases*. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 517-527.
80. Mantur BG, Biradar MS, Bidri RC, et al. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. J Med Microbiol 2006; 55: 897-903.
81. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF et al. *Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in southeast Turkey*. Trop Doct 2006; 36: 49–51
82. Kurtaran B, Candevir A, Inal AS et al. *Clinical appearance of brucellosis in adults: fourteen years of experience*. Turk J Med Sci 2012; 42: 497-505.
83. Çalık ř and Gökengin AD. *Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009*. Turk J Med Sci 2011; 41: 549-555.
84. Demirtürk N, Demirdal T, Erben N, et al. *Brucellosis: a retrospective evaluation of 99 cases and review of brucellosis treatment*. Trop Doct 2008; 38: 59-62.
85. Özon A, Aydemir A, Pişkin N, et al. Brucella infeksiyonuna bağlı spondilit ve sakroiliit olgularının karşılaştırılması. Klimik Derg 2005; 18(3): 99-102.
86. Gilgil E, Bütün B. Brusellozun osteoartiküler komplikasyonları. Romatizma 2002; 17(2): 77-82.
87. Kölgelir S, Demir NA, Akpınar A et al. Bruselloza Bağlı Spondilodiskit Saptanan 55 Olgunun Değerlendirilmesi. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2013;2:4
88. Afşar H, Baydar I, Sirmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis. Br J Urol 1993; 72:104-5.
89. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. Int J Infect Dis 2003;7:173–82.

90. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:775–86.

91. Tülek N, Tuncer Ertem G, fiahan S, et al. Brusellozlu hastalarda farkl tedavi kombinasyonlarına bağlı yan etkilerin irdelenmesi. *Klimik Derg* 2004; 17(3): 205-8

92. Pappas G, Akritidis N, Basilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352(22): 2325-36.