



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

**ŞANLIURFA İL MERKEZİNDE BRUSELLOZ
PREVALANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur TAVŞAN

DANIŞMANLAR

Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK

Yrd.Doç.Dr. İbrahim KORUK

ŞANLIURFA

2011



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

**ŞANLIURFA İL MERKEZİNDE BRUSELLOZ
PREVALANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur TAVŞAN

DANIŞMANLAR

Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK

Yrd.Doç.Dr. İbrahim KORUK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 860 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanlarım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Süda TEKİN KORUK ile Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. İbrahim KORUK hocalarıma, desteklerini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Hasan KARSEN'e rotasyon programlarında çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlileri ve asistanlarına ve de anabilim dalı eski başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Fatma SIRMATEL'e teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum arkadaşlarım Uzm. Dr. Gökhan UNUTMAZ, Uzm. Dr. Fazilet DUYGU, Uzm. Dr. Leman KARAAĞAÇ, Dr. Melek HAMİDANOĞLU ve Dr. Celal ÇALIŞIR'a ve çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Gülender AYKUTLU, hastane enfeksiyon kontrol komitesi hemşiresi Leyla YILMAZ'a ve servis sorumlu hemşiremiz Gülsüm KÖKTEN'e teşekkür ederim.

Yetişmemde katkıları olan bütün hocalarıma, birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Özellikle; hayatımın her aşamasında karşılık beklemeden arkamda olan ve evlatları olmaktan onur duyduğum rahmetli annem ve değerli babama ve hayatımın tüm aşamalarında bana destek ve güç veren sevgili eşim Hakan'a ve canım kızım Bilge'ye olmak üzere bu süreçte bana destek olan tüm aileme ve yakınlarıma da gönülden teşekkürler.

Dr. Öznur TAVŞAN

Nisan 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Bakteriyolojik Özellikler	14
2.3.1. Bakterinin Türleri	14
2.3.2. Görünüm ve Boyanma Özellikleri	15
2.3.3. Üreme, Biyokimyasal ve Dirençlilik Özellikleri	16
2.3.4. Değişik Ortamlardaki Yaşam Süreleri Ve Antibiyotik Duyarlılıkları	17
2.3.5. Üremeleri İçin Gerekli Besiyerleri ve Özellikleri.....	18
2.3.6. Besiyerlerindeki İnkubasyon Süreleri ve Görünümleri	18
2.3.7. Koloni Morfoloji Özellikleri	19
2.3.8. Antijenik Yapıları.....	20
2.3.9. Outher Membran Proteinleri.....	21
2.3.10. Tür İdentifikasyonu	21
2.3.11. Biotip Düzeyinde İdentifikasyon	22
2.4. Patogenez.....	24
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	26
2.6. Komplikasyonlar	28

2.6.1.	Kas İskelet Sistemi Bulguları	29
2.6.2.	Gastrointestinal Sistem Tutulumu	30
2.6.3.	Hematolojik Bulgular	30
2.6.4.	Nörolojik Bulgular	31
2.6.5.	Kardiyovasküler Sistem Bulguları.....	31
2.6.6.	Genitoüriner Sistem.....	32
2.6.7.	Cilt Bulguları.....	32
2.6.8.	Pulmoner Sistem Bulguları	33
2.6.9.	Okuler Lezyonlar	33
2.6.10.	Atipik Tablolar	33
2.7.	Tanı	34
2.7.1.	Direkt Tanı Testleri.....	34
2.7.2.	İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler).....	38
2.8.	Radyolojik Tetkikler	45
2.9.	Tedavi.....	45
2.9.1.	Nörobruselloz Tedavisi	47
2.9.2.	Lokomotor Sistem Tutulumu Olan Bruselloz Olgularında Tedavi	47
2.9.3.	Endokarditli Bruselloz Olgularında Tedavi	48
2.9.4.	Çocuklarda Bruselloz Tedavisi	48
2.9.5.	Gebelerde Bruselloz Tedavisi.....	48
2.9.6.	Özel Durumlarda Tedavi Yaklaşımı	48
2.10.	Korunma ve Kontrol.....	49
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	51
3.1.	Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	51
3.2.	Örnek Büyüklüğü Tanımlaması.....	53
3.3.	Verilerin Toplanması.....	53
3.4.	Verilerin Değerlendirilmesi	54
3.5.	Antijenler	54
3.5.1.	Rose Bengal Antijeni	54
3.5.2.	Wright Antijeni	55
3.6.	Serolojik Testlerin Uygulanması	55
3.6.1.	Rose Bengal Testi	55

3.6.2. Serum Tüp Aglutinasyon Testi (Wright Testi)	56
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	80
KAYNAKLAR.....	82
EK 1. ANKET FORMU	

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOS	Beyin omurilik sıvısı
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Teşkilatı
GAP	Güneydoğu Anadolu Projesi
H2S	Hidrojen sülfür
Ig A	İmmunglobulin A
Ig G	İmmunglobulin G
Ig M	İmmunglobulin M
KFT	Kompleman fiksasyon testi
LPS	Lipopolisakkarit
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
OIE	Uluslararası Salgın Hastalıklar Ofisi
ONPG	O-Nitrophenyl-Beta-D-galactopyranoside
OMP	Dış membran proteinleri
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RES	Retikülo endodelyal sistem
S-LPS	Somatik-lipopolisakkarit
TMP/SMZ	Trimetoprim/sülfametoksazol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dünyada insan brusellozu insidansı	6
Şekil 2.2. Türkiye’de bruselloz olgularının bölgelere göre dağılımı - 2004	7
Şekil 2.3. Türkiye’de bruselloz insidansı-2004	9
Şekil 2.4. Bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il–2004	10
Şekil 2.5. Bruselloz olgularının aylara göre	11
Şekil 2.6. <i>B. melitensis</i> kolonileri	15
Şekil 2.7. Akut ve kronik bruselloz hastalarında gelişen antikorlar	41
Şekil 2.8. Brucellacapt testinin pozitif ve negatif reaksiyonu	43
Şekil 3.1. Rose bengal testi uygulaması	56
Şekil 3.2. Wright tüp aglütinasyon testi uygulaması	57

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Türkiye’de 1984-1987 yıllarında Bruselloz prevalansı.....	8
Tablo 2.2. Bruselloz olgu ve ölüm sayıları, morbidite hızları, Türkiye, 1970-2005	10
Tablo 2.3 Türkiye’de Brusellozun Olası Bulaş Yolları	13
Tablo 2.4. <i>Brucella</i> türlerinin ayırt edici özellikleri.....	24
Tablo 2.5. <i>Brucella</i> enfeksiyonu sırasında immün cevap	26
Tablo 4.1. Araştırma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı	58
Tablo 4.2. Araştırma grubunun öğrenim durumlarına göre dağılımı	59
Tablo 4.3. Araştırma grubunun meslek gruplarına göre dağılımı	59
Tablo 4.4. Araştırma grubunun sosyal güvence durumuna göre dağılımı.....	60
Tablo 4.5. Rose bengal ve Wright tüp aglütinasyon testlerinin karşılaştırılması	60
Tablo 4.6. Wright tüp aglütinasyon testi titrelerinin dağılımı	61
Tablo 4.7. Araştırma grubunda çeşitli değişkenlere göre seroprevalansın dağılımı	62
Tablo 4.8. Wright tüp aglütinasyon testi sonuçlarının hayvan besleme ve taze peynir tüketimi durumuna göre dağılımı	64
Tablo 4.9. Bruselloz geçirme öyküsüne ve ailede bruselloz hikayesine göre seropozitifliğin dağılımı.....	65
Tablo 4.10. Araştırmaya alınanların son bir yıl içinde bruselloz ile ilgili olabilecek yakınmalarına göre seropozitiflik durumu	65
Tablo 5.1 Türkiye’de brusellozla ilgili çalışmalar	77

ÖZET

ŞANLIURFA İL MERKEZİNDE BRUSELLOZ PREVALANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Öznur TAVŞAN

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Bruselloz mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde endemik olan bu hastalık sıklıkla pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşır. Bruselloz ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın epidemiyolojisiyle ilgili yeterli bilgi yoktur. Hastalığın Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde görülme sıklığı yüksektir. Şanlıurfa, hastalığın en sık görüldüğü ilk on il arasındadır.

Bu çalışma, Şanlıurfa ilinde topluma dayalı bruselloz prevalansı hakkındaki bilgi eksikliğini gidermek amacıyla planlanmış olup; çalışmanın amacı Şanlıurfa il merkezinde bruselloz prevalansı ve ilişkili risk faktörlerini saptamaktır.

Çalışma, Ocak 2010-Nisan 2010 tarihleri arasında, Şanlıurfa il merkezinde yaşayan, küme örnekleme yöntemiyle hesaplanan 18 yaş üstü 1050 kişide yapıldı. Sosyodemografik özellikleri, bruselloza özgü epidemiyolojik özellikleri ve şikayetlerinin sorgulandığı anket formu, her bir katılımcı ile yüz yüze görüşülerek uygulandı. Anket uygulanmasından sonra her bireyden 5 cc venöz kan alındı. Elde edilen serum örneklerine Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Rose bengal aglütinasyon ve Wright tüp aglütinasyon testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde ki kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. P <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 1.050 kişinin %66.9'u (n=702) kadın, %33.1'i (n=348) erkek idi. Yaş ortalaması 35.39 ± 13.46 (yaş aralığı 18-90) yıl olarak bulundu. Rose Bengal testi ile

1050 kişinin %3.7'sinde (n=39), Wright aglutinasyon testi ile %0.9'unda (n=9) seropozitiflik saptandı. Seropozitiflik açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak 21-40 yaş grubunda prevalans yüksek bulundu. Kadınlarda seropozitiflik %1.0 (n=7) iken erkeklerde %0.6 (n=2) ile daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$). Çalışmamızda sosyal güvence durumu, eğitim düzeyi, meslek grupları arasında bruselloz seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ailede bruselloz hikayesi olanlarda, daha önce bruselloz geçirme öyküsü olanlarda ve hayvan teması olanlarda bruselloz seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda taze peynir tüketimi yüksekti ancak taze peynir tüketimi bruselloz açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Seropozitif kişilerde en sık saptanan yakınmalar ateş (%4.1), kalça ağrısı (%1.5), bel ağrısı (%1.1) ve diz ağrısıydı (%0.7). Yakınması olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bölgemizdeki bruselloz seropozitifliği ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda bruselloz prevalansı ülkemizde yapılmış diğer birçok çalışmadan düşük bulunmuş olmasına rağmen bruselloz hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Bu konuda bulaşma yoluyla ve hayvanların aşılmasıyla ilgili koruyucu önlemler alınmalıdır. Prevalans çalışmaları ve Sağlık Bakanlığı verileri karşılaştırıldığında hastalık bildirimlerinin tüm olguları kapsamadığı görülmektedir. Bildirim sistemi daha iyi sonuçlar verinceye dek ülkenin gerçek verilerine ulaşmak amacıyla çok merkezli prevalans çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, prevalans, epidemiyoloji

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF BRUCELLOSIS AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN SANLIURFA CITY CENTER

Öznur TAVŞAN, MD.

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Expertise Thesis

Brucellosis is a zoonotic infection with a low mortality and a high morbidity. Brucellosis is an endemic disease in our country. It is frequently transmitted through the consumption of non-pasteurized milk and dairy products. Despite the fact that brucellosis represents a significant community healthcare issue, no adequate data is available on its epidemiology. The prevalence of the disease in the South-eastern Anatolia Region is high. Sanliurfa is included in the top ten cities with the highest prevalence.

The study was designed to fulfil the requirement for data on community-based brucellosis prevalence in Sanliurfa. The aim of the study was to detect the prevalence and associated risk factors of brucellosis in Sanliurfa city center.

The study was performed between January 2010 and April 2010 in 1.050 patients above 18 years of age living in Sanliurfa city center, using the cluster sampling method for calculation. The survey form inquiring the sociodemographic characteristics, the brucellosis-specific epidemiologic characteristics and the complaints was administered during a face to face interview with each participant. After the administration of the survey, each individual gave 5 cc of venous blood. The samples withdrawn were subject to Rose bengal agglutination and the Wright tube agglutination tests at the Harran University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology laboratory. The data were assessed by Chi-square and Mann-Whitney U test. $P < 0.05$ was considered significant.

A total of 1050 subjects were enrolled; 66.9% (n=702) of them were female and 33.1% (n=348) of them were male, with the mean age 35.39 ± 13.46 (age range: 18-90) years. The Rose bengal test detected positive in 3.7% (n=39) while the Wright agglutination test detected positive in 0.9% (n=9) of the participants. There was no statistically significant

difference in seropositivity status in respect to the age of the groups ($p>0.05$). However, the prevalence was detected to be high in the 21-40 age group. While the rate of seropositivity was 1.0% ($n=7$) in females and 0.6% ($n=2$) in males, the difference was not statistically significant ($p>0.05$). No statistically significant difference was detected between the groups assigned by the social security status, educational status and the occupation with respect to brucellosis seropositivity ($p>0.05$). No statistically significant difference was detected between the subjects with a familial brucellosis history, previous brucellosis history and those with animal contact with respect to brucellosis seropositivity ($p>0.05$). The consumption of fresh cheese was high among our participants however such consumption was not determined to be a risk factor. In the study group, fever (4.1%), hip pain (1.5%), lumbalgia (1.1%) and knee pain (0.7%) were the most common complaints reported by the seropositive individuals. There was no significant difference between those with and without complaints ($p>0.05$).

Few studies have been conducted on the brucellosis seropositivity in our region. Although the prevalence of brucellosis was detected to be lower compared to many other studies conducted in our country, brucellosis still represents a significant community healthcare issue. Measures should be taken in relation to the route of transmission and the vaccination of the animals. Comparing the prevalence studies and the data from the Ministry of Health, the disease reports are observed not to cover all the cases. Multi-center prevalence studies are required to obtain the actual country data until the reporting system yields better results.

Key words: Brucellosis, prevalence, epidemiology.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enfeksiyon hastalıkları, insanlığın var olduğu günden bu yana insan hayatını etkileyen en önemli faktörlerden biri olmuş, koruyucu ve tedavi edici hekimlikteki ilerlemelere rağmen güncelliğini kaybetmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre, 2004 yılında dünyada her beş ölümden biri enfeksiyöz ya da paraziter sebeplerle oluşmuştur. Bu sonuç çarpıcı olmasına rağmen, aslında enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm oranlarını gerçek değerlerinden az göstermektedir. Çünkü ölüme yol açan pek çok enfeksiyöz sebep DSÖ'nün enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar kategorisine dahil edilmemiştir. Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü ve önlenmesi konusundaki kazanımlar dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerinde eşit olarak oluşmamıştır. Afrika'da ölümlerin %53'ü, Amerika'da %7'si, Avrupa'da ise %2'si enfeksiyonla ilişkilidir (1).

Bruselloz, dünyanın pek çok yerinde görülebilen ve bazı ülkelerde endemik olan bir enfeksiyon hastalığıdır. *Brucella* cinsi bakterilerle oluşan bruselloz (ondülan ateş, Akdeniz ateşi, Malta humması, Bang hastalığı) temelde bir hayvan hastalığı olup koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların eti, sütü, idrarı, iyi pişirilmemiş, kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın düşük materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen, titreme ile yükselen ateş, terleme, kaslarda ve eklemlerde ağrılarla seyreden bir zoonozdur (2,3).

Hayvanlarla direkt teması olan veteriner, çiftçi, hayvan yetiştiricisi, kasap, çoban ve mezbaha işçilerinde meslek hastalığı olarak sık görülmektedir. Teşhis ve tedavi alanında büyük ilerlemelere rağmen bu hastalık insan ve hayvanlar için sık görülen bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini korumaktadır. Veteriner hekimlik ve tıp alanında verilen mücadelelerin, süt ve süt ürünleri endüstrisindeki kontrolsüz büyümeyi denetlemeye yetmemesi sonucu süt ve ürünleri ile enfekte gıdaların tüketimi yaygınlaşmaktadır. Bu açıdan bulaş kaynaklarının bulunması ve eradikasyonu bruselloz ile mücadele toplum sağlığı açısından önemlidir. Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir zoonotik hastalıktır. Her yıl binlerce insan bu hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bruselloz bir

yandan da hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda süt verimini azaltırken, hayvan düşükleri, damızlık değerinin kaybolması, kısırılık ile hem yetiştirici hem de ülke açısından ekonomik kayba da yol açmaktadır. Bruselloz ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın epidemiyolojisiyle ilgili yeterli bilgi yoktur. Türkiye’de bruselloz en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde görülür. Şanlıurfa, hastalığın en sık görüldüğü ilk on il arasındadır (4).

Şanlıurfa ilinde 2009 yılı adrese dayalı nüfus kayıt sistemine göre toplam nüfus 1.613.737’dir. Şanlıurfa kent merkezinin nüfusu 468.993 olup bu nüfusun %70’i 15 yaşından büyüktür. 2009 yılı verilerine göre Şanlıurfa ilinde toplam büyükbaş hayvan sayısı 133.904, koyun sayısı 2167.700, keçi sayısı 207.662 olarak saptanmıştır. Şanlıurfa ilinde yıllık 195 bin ton süt üretilmekte olup bu oran ülke üretiminin %1.55’ine denk gelmektedir (5). Türkiye’de hayvanlarda brusellozun prevalansını belirlemek amacıyla yapılan Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Araştırma Projesi ile 1997 yılında 79 ilden tesadüfi örnekleme ile alınan toplam 34.958 adet sığır kan serumu ve 30.433 adet koyun kan serumu incelenmiştir. Hastalığın prevalansı sığırlarda %1.43, koyunlarda ise %1.97 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma bulguları Orta ve Doğu Karadeniz sahil şeridindeki iller dışında, ülke genelinde hastalığın yaygın olduğunu göstermektedir (6).

Bu çalışmada, Şanlıurfa il merkezinde brusella prevalansının ve ilişkili risk faktörlerinin saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Brucella cinsi bakterilerle oluşan bruselloz (Ondülan ateş, Akdeniz ateşi, Malta humması, Mal hastalığı, Bang hastalığı, Cebelitarık ateşi vb.) temelde bir hayvan hastalığı olup koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların eti, sütü, idrarı, iyi pişirilmemiş, kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın düşük materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen, titreme ile yükselen ateş, terleme, kaslarda ve eklemlerde ağrılarla seyreden bir zoonozdur (2,3).

2.1.Tarihçe

Milattan sonra 79 yılında volkanik patlama sonucu harap olan eski bir Roma şehrinin kalıntıları arasında bulunan erişkin iskeletlerinde brusellozun tipik kemik lezyonları bulunmuş olup; gömülü karbonize peynirlerin elektron mikroskopuyla yapılan analizinde *Brucella* spp'ye morfolojik olarak benzeyen kok benzeri formların varlığı tespit edilmiştir (7). Bruselloza benzer klinik durumlar MÖ 450 yıllarında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir ve humma olarak tanımlanmıştır. Ancak brusellozun ilk uygun tarifi 1860 yılında cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır (2,3).

İngiliz ordusunda doktor olarak çalışan Sir David Bruce etkeni ilk kez 1887 yılında, Malta (Melita) adasında hastalıktan ölen İngiliz askerinin dalak dokusundan izole etmiş ve *Micrococcus* (daha sonra *Brucella*) *melitensis* olarak adlandırmıştır (2). Bir söylentiye göre Malta adasına hava yolu ile gelenler yukarıdan aşağıya bakıldığında, Medine adı verilen bölgede, dar sahil şeridi boyunca önde modern villalar, bunların hemen arkasında ise tek katlı çiftlik evlerinin yer aldığını görürlermiş. Bu çiftliklerde genellikle keçi ve sığır beslenir, keçi ve inekler bu lüks villalar önünden geçerken her evin önünde durdurulup sütleri sağılır ve taze

taze içilmiştir. 1895 yılında Danimarkalı veteriner Bang, sığırlardan düşük etkeni olarak *Bacillus abortus*'u izole etmeyi başarmıştır (3).

Wright, 1897 yılında bruselloza yakalanan hastaların ve aşıları hayvanların kanında *B. melitensis*'e karşı aglutininlerin varlığını göstermiş, ayrıca hastalığın tanısı için günümüzde kullanılmakta olan, serum aglutinasyon testini ilk kez gerçekleştirmiştir. 1918 yılında Amerikalı bakteriyolog Alice Evans Malta Ateşi ve Bang hastalığının etkenlerinin birbiriyle yüksek derecede benzer olduğunu göstermiştir. Kısa bir süre sonra bu iki türün morfolojik, kültür ve biyokimyasal özellikleri kıyaslanarak yapılan incelemelerinde bunların aynı cins içinde oldukları belirtilmiş ve Sir David Bruce'un anısına *Brucella* cinsi olarak adlandırılmıştır (8).

Maltalı doktor olan Zammit, 1905 yılında hastalığın rezervuarının keçiler olduğunu ve hastalığın insanlara bulaşmasında taze keçi sütünün rol aldığını belirtmiştir. Pastörize edilmemiş keçi sütlerinin kullanılmasını engelleyerek ordu mensuplarında görülen enfeksiyon ve ölümlerde hızlı bir düşüş sağlanmıştır (9,3).

1914'de Traum Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) İndiana eyaletinde prematüre doğan domuz yavrularının karaciğer, mide ve böbreklerinden *B. suis*'i, 1920'de Bang inek düşük materyalinde *B. abortus*'u, 1966'da Carmichael köpeklerden ve onların eğitimcilerinden *B. canis*'i izole etmişlerdir (3). *B. ovis* 1953'de Avustralya ve Yeni Zelanda'da epididimitli koçlardan, *B. neotomae* 1957'de ABD'nin Utah eyaletinde ratlardan izole edilmiştir ve günümüze kadar bu iki türün insanlarda hastalık yaptığı gösterilememiştir (2).

İngiliz ve Amerikan araştırmacılar 1994 yılında birbirlerinden bağımsız olarak İskoç sahillerindeki deniz memelilerinin leşlerinden ve Kaliforniya'da bir yunus balığından daha önce bilinmeyen bir brusella organizması izole etmişler, bu izolatların 7 ayırıcı metabolik profilleri, boya sensitivite ve faj sensitivite birbirinin aynı bulunmuş ve *B. maris* olarak adlandırılmıştır Ayrıca Sibirya'da geyiklerden *B. rangiferi* türü izole edilmiştir (3).

Ülkemizde ilk insan bruselloz olgusu Birinci Dünya Savaşı sırasında (1915) Dr. Abdülkadir Noyan, Dr. Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın tarafından Kuleli Askeri Hastanesi'nde tedavi edilen bir askerde tespit edilmiştir (9). Koyunlarda *B. melitensis* ilk defa Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında Bandırma Merinos çiftliğinde saptanmıştır Ülkemizde sığırlarda ilk izolasyon 1931-32 yıllarında Zühtü Berke tarafından bildirilmiştir (10). Yine Türkiye'de insan ve hayvanlarda brusellozun serolojik yöntemlerle saptanması

Golem tarafından 1943 yılında yapılmıştır (11). Köylüoğlu ve Aktan ise 1944'de *Brucella* cinsi bakterileri bulmuşlardır (12).

Hastalık ilk olarak Malta adasında saptandığından “Malta Humması” veya “Akdeniz Humması” olarak isimlendirilmiştir. Hastalığa, klinik gidişindeki tipik ateş trasesi nedeni ile “dalgalı humma-ondülan ateş” denmiştir. Ülkemizde bu hastalık; *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle “koyun hastalığı”, hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de “mal hastalığı” gibi isimlerle de anılmaktadır (9). Brusellozun tarihsel isimleri arasında “Bang hastalığı”, “Gibraltar hastalığı”, “Cebelitarık humması” ve “Kıbrıs humması” da yer almaktadır (8).

Brucella melitensis'in neden olduğu 4.000'den fazla olgu bulunan bölgeler hiperendemik olarak tanımlanmakta ve bu ülkelerin başında Latin Amerika'da Peru ve Meksika, Avrupa'da Yunanistan ve İspanya, Ortadoğu'da Irak, İran, Kuveyt gibi ülkeler gelmektedir. Bruselloz insanlarda ve hayvanlarda morbiditesi yüksek bir hastalık olup dünyada her yıl yaklaşık olarak yarım milyon yeni olgu ortaya çıkmaktadır (13).

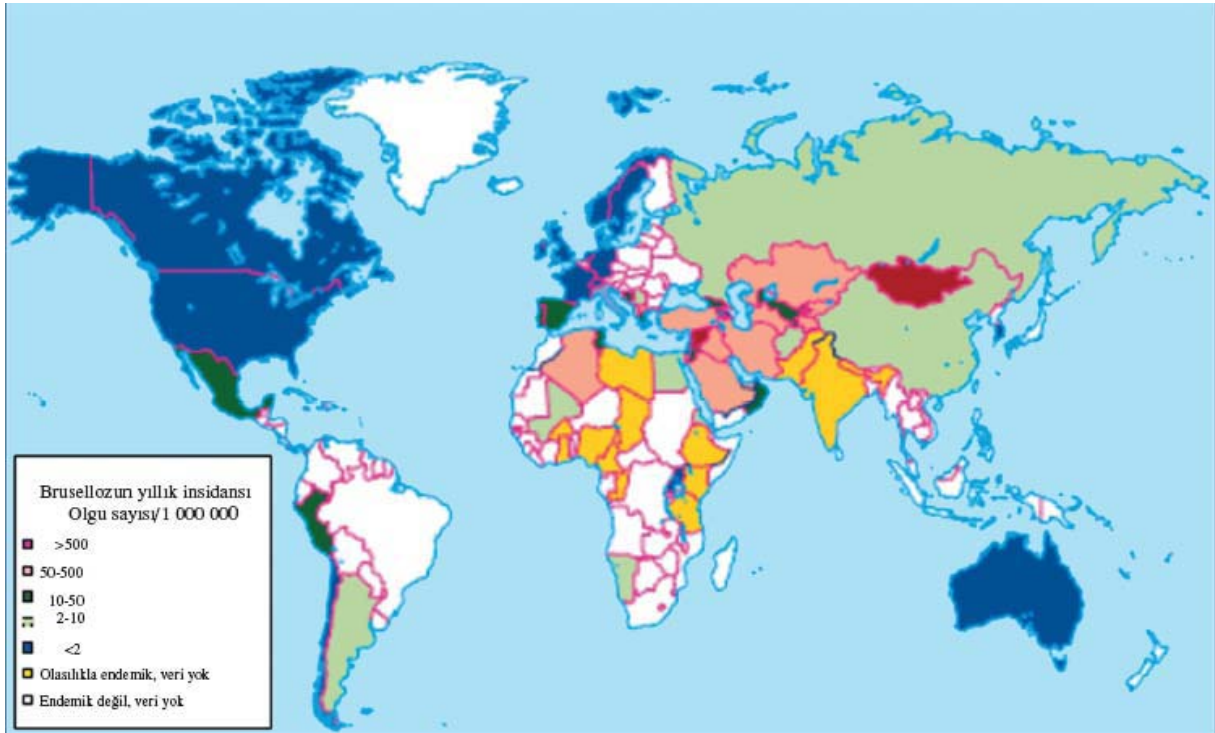
2.2.Epidemiyoloji

Bruselloz Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Teşkilatı (FAO), Uluslararası Salgın Hastalıklar Ofisi (OIE) ve DSÖ tarafından dünyada en yaygın zoonoz olarak kabul edilmektedir. *Brucella* bakterileri hayvanlarda yaşam boyu kalmakta ve kronik enfeksiyona yol açmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonun tamama yakını hayvanlarla direkt veya indirekt temas sonucu bulaşır. Bruselloz, ülkemizde A grubu bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır. Hastalık bildirim ve kayıt sistemleri çoğu ülkede farklı yöntemlerle yapıldığı için insan brusellozunun dünyadaki insidansı tam olarak bilinmemektedir. Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir (3).

Norveç, İsveç, Finlandiya, Danimarka, Yeni Zelanda, Kanada, İngiltere ve Avustralya gibi bazı ülkelerde bruselloz, yıllar süren yoğun çabalarla eradike edilmiştir. Bu genellikle en az beş yıl boyunca hiçbir vaka bildirimiminin olmaması şeklinde tanımlanır. Endüstrileşmiş bazı ülkelerde hastalık, hayvanlarda kontrol altına alındığı halde, dışarıya seyahat eden veya

güvenli olmayan hayvan ürünlerini tüketen bireyler ve mesleki olarak maruz kalan gruplarda (çiftçiler, veteriner hekimlerler, laboratuvar ve mezbaha çalışanlarında) tek tük vakalar halinde görülmektedir. ABD’nde bile her yıl 200 yeni olgu bildirilmesine karşın olguların ancak %4-10’unun tanı konulup bildirim yapıldığı tahmin edilmektedir (14). ABD’nde 1934’de bruselloz eradikasyon programı yürürlüğe konulmuştur. 1945-50 yılları arasında yılda 5.000’den fazla olgu bildirilmiş, etkili bir eradikasyon programı ile çiftlik hayvanlarından hastalığın eradikasyonuna ve süt ürünlerinin pastörizasyonuna yönelik başlatılan çalışmalar ile bildirilen vaka sayısında azalmalar görülmüştür. 1965-75 yılları arasında yılda bildirilen olgu sayısı 250-300’e indirilmiştir. 1985 ve sonrasında ise yılda yaklaşık 100 olgu bildirilmekte olup bunların çoğunluğu meslek hastalığı şeklindedir (15).

İnsan brusellozu birçok ülkede hem hayvanlarda hem insanlarda bildirim zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, resmi rakamlar gerçek enfekte insan sayısını yansıtmamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sosyal ve ekonomik gelişimi etkileyen, önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Bazı gelişmiş ülkelerde bile gerçek insidans resmi rakamların gösterdiğinden 15-20 kat fazla olabilmektedir. DSÖ verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir (16). Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 2.1’de görülmektedir.

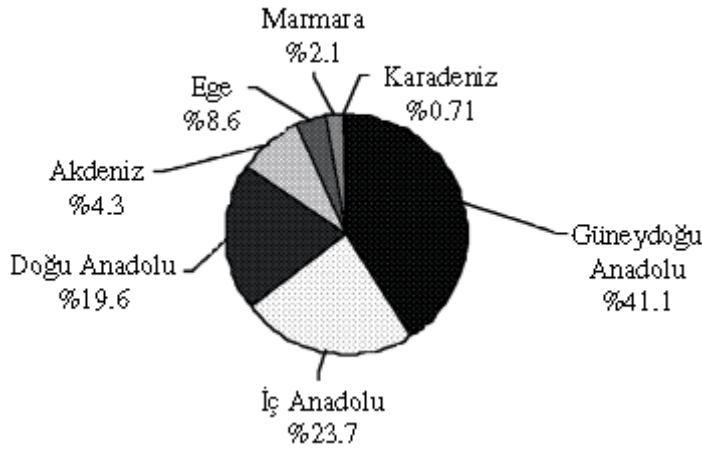


Şekil 2.1. Dünyada insan brusellozu insidansı (17)

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

Enfeksiyonun hayvanlardaki prevalansı, bölgenin coğrafi durumu, bakım ve beslenme şartları, ırk duyarlılığı, koyun ve keçilerin beraber barındırılmaları nedeniyle %50'ye kadar çıkabilmektedir (18). Hayvanlarda yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz; hayvanlarla yakın teması olan insanlarda ve risk altındaki meslek gruplarında (veterinerler, çiftçiler, çobanlar, hayvan bakıcıları, mezbaha işçileri, et paketleyicileri, laboratuvar çalışanları vb.) veya süt ve süt ürünlerini taze tüketenlerde daha sık görülmektedir (19,20).

Bazı gelişmiş ülkelerde bruselloz hayvanlar arasında tamamen eradike edilmiş olmakla birlikte ülkemizde hayvanlar arasında oldukça yaygın bir hastalıktır. Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerindeki hayvanlarda yaygındır. Bulaş yolu dikkate alındığında hastalık en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde (%49.2), Doğu Anadolu Bölgesi'nde (%21.7), İç Anadolu Bölgesi'nde (%19.9), Ege Bölgesi'nde (%5.0) görülürken, bildirilen olguların sadece %0.1'i Karadeniz Bölgesi'nde görülmüştür (21).



Şekil 2.2. Türkiye'de bruselloz olgularının bölgelere göre dağılımı - 2004 (22)

Ülkemizde çeşitli tarihlerde yapılan araştırmalarda bruselloza ait seropozitiflik %2-6 olarak belirtilmiştir. Bildirim sisteminin iyi çalıştırılmaması nedeni ile vaka sayıları az görülmektedir (2,23). Değişik çalışmalarda ülkemizde brusellozun endemik olduğu bölgelerde prevalansın % 0.3-26.7 arasında değiştiğini ortaya konulmuştur. (24,25,26,27,28). Türkiye'de

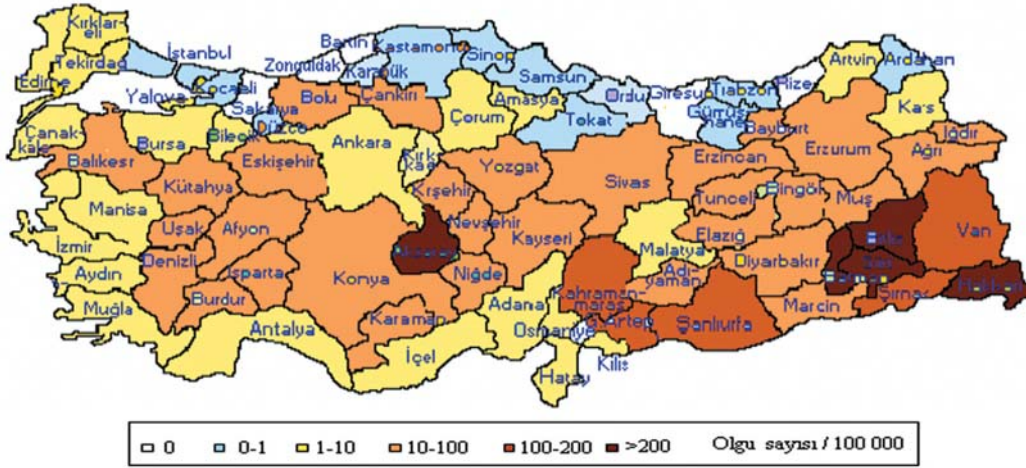
bruselloz epidemiyolojisi konusunda en kapsamlı çalışma Çetin ve arkadaşları tarafından 1984-87 yıllarında yapılmıştır. TÜBİTAK destekli olan bu çok merkezli çalışmada 70.009 serum örneğinin incelendiği, normal popülasyonda %1.8, riskli gruplarda %6.0 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir. Çalışmaya alınan gruplar tablo 2.1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (29).

Tablo 2.1 Türkiye’de 1984-1987 yıllarında bruselloz prevalansı

Grup	Toplam kişi	n	%
Sağlıklı kişiler	41.046	728	1.8
İnfeksiyon dışında hastaneye gelenler	17.663	326	1.8
Risk grubu	3.734	225	6
Semptomlu kişiler	7.568	506	6.7
Toplam	70.009	1.785	2.5

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100.000), 2005 yılına gelindiğinde 14.644’e ulaşmıştır (20.32/100.000) (16). 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. Bruselloz vakalarının coğrafi bölgelere göre dağılımını incelediğimizde, bölgeler arasında farklılıklar olduğu görülmektedir (30). 1991-1995 yıl toplamlarına bakıldığında bildirimlerin %46’sı (16.918 olgu) Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nden yapılmıştır. Güneydoğu Anadolu Bölgesini %25 (8626 olgu) ile İç Anadolu Bölgesi ve %11 (3.917 olgu) ile Ege Bölgesi izlemektedir. Marmara Bölgesi %1 (406 olgu) ve Karadeniz Bölgesi %2 (776 olgu) ile en az bildirim yapan bölgelerdir. Yıllara göre değerlendirme yapıldığında en fazla vaka artış hızı İç Anadolu ve Karadeniz Bölgelerinde olmuştur. İç Anadolu Bölgesi’nde 1991 yılında 780 vaka bildirilmişken yıllar itibariyle vaka sayıları giderek artmış ve 1995 yılında 2.536 vaka bildirilmiştir. Karadeniz Bölgesi’nde 1991 yılında 50 olgu bildirilmiş iken 1994 yılında 261 vaka ve 1995 yılında 2.536 olgu bildirilmiştir. Karadeniz Bölgesi’nde de 1991 yılında 50 olgu bildirilmiş iken 1994 yılında 261 olgu ve 1995 yılında biraz azalarak 176 olgu

bildirilmiştir (15). Sağlık Bakanlığı'na 2003 yılında Giresun, Kastamonu, Ordu, Rize, Sinop ve Düzce illerinden, 2005 yılında Rize ve Bartın illerinden bruselloz olgusu bildirilmemiştir (16). Şanlıurfa ilinde 2006 yılında olgu sayısı 221 (17.4/100.000) olarak bildirilmiştir (31). Türkiye'de illere göre bruselloz insidansı Şekil 2.3'te görülmektedir.



Şekil 2.3. Türkiye'de bruselloz insidansı-2004 (Sağlık Bakanlığı verilerine göre oluşturulmuştur) (22)

Kırsal kesimde daha çok *B. melitensis* enfeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* enfeksiyonuna rastlanır. Ülkemizde *B. suis* enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Türkiye'de insanlardan en sık *B. melitensis* biyotip 3 izole edilmiştir. Ve benzer şekilde bütün dünyadaki en sık etken de yine *B. melitensis*'tir (2,32).

Bruselloza bağlı ölüm, ülkemizde az görülmektedir. Türkiye'de brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01 olarak bildirilmiştir (16). 1991 yılında 4 ölüm vakası, 1993 yılında 2 ölüm vakası, 1995 yılında 9 ölüm vakası, 1999'da 3 ölüm vakası, 2000'de 6 ölüm vakası, 2000-2005 yılları arasında toplam 12 ölüm vakası tespit edilmiştir (33).

Hastalık her yaş grubunda görülmekle beraber tipik olarak genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (3). Ülkemizde bruselloz tanısı alan olguların %50-60'ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar, hastaların %10-15'ini, 65 yaş üzeri olgular %10'unu oluşturmaktadır (34,35). Yaşa özel morbidite hızı incelendiğinde bildirilen olguların çoğu yüz binde 17.46 ile 45-64 yaş grubunda bulunmaktadır. Bunu yüz binde 13.80 ile 25-44 yaş grubu, yüz binde 12.81 ile 15-24 yaş grubu ve yüz binde 1.74 ile 65 yaş ve üzeri yaş grubu izlemektedir. Bruselloz vakaları, 0-4 yaş grubu çocuklarda az bildirilmiştir. 0 yaş

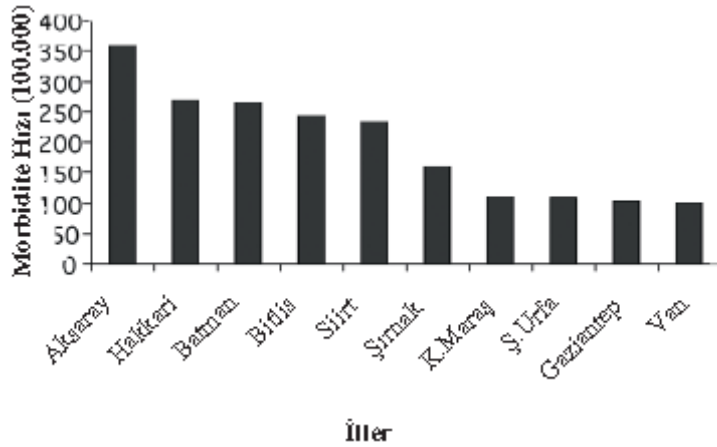
grubunda yüz binde 2.10 ve 1-4 yaş grubunda yüz binde 2.92 morbidite hızı mevcuttur. 1991-1995 yılları arasında bildirilen 15 ölüm vakası yaş gruplarına göre incelendiğinde 0-14 yaş grupları arasında hiçbir ölüm vakası tespit edilmemiştir (15). Tablo 2.2’de 1970-2005 yılları arasında bildirilen bruselloz olgu ve ölüm sayıları, morbidite hızları görülmektedir (16).

Tablo 2.2. Bruselloz olgu ve ölüm sayıları, morbidite hızları, Türkiye, 1970-2005 (16)

Yıllar	Olgu Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı
1970-1979	753	0.18	3
1980-1989	13.103	2.5	6
1990-1999	89.626	13.56	21
2000-2005	91.497	21.63	12

Vaka ve ölüm sayıları rutin bildirim sisteminden elde edilmiştir. Hızların hesaplanmasında kullanılan nüfuslar Türkiye İstatistik Kurumu 2000 yılı nüfus sayımına göre yapılan projeksiyonlardır.

2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray olarak bildirilmiştir (16).

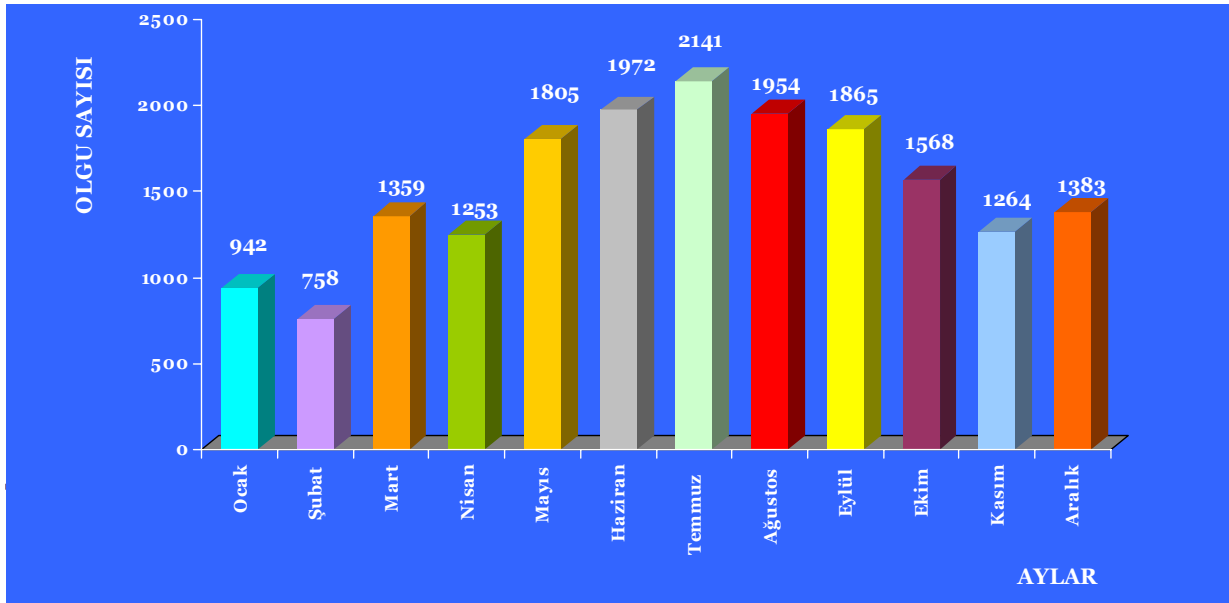


Şekil 2.4. Bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il-2004 (22)

Bruselloz olguları değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında büyük bir fark görülmemiştir (34,35,36,37,38,39). Isparta’da bildirilen olgularda, kadınların %64’lük bir kesimi

oluşturduğu; bunun da kırsal kesimde hayvan bakımı, süt ve süt ürünlerinin hazırlanmasında genellikle kadınların çalışmasına bağlanabileceği belirtilmiştir (40).

Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde, hayvanların yavrulama dönemleri ile peynir yapımının ve hayvan kesimlerinin arttığı, insanların kırsal kesime seyahatlerinin arttığı nisan ayından itibaren artmaya başlamakta ve temmuz ayında pik yapmaktadır. Vaka sayısı daha sonra giderek azalmaya başlayarak aralık, ocak ve şubat aylarında en düşük değerlere inmektedir (15).



Şekil 2.5. Bruselloz olgularının aylara göre (22)

Hastalığın insanlara bulaşmasında üç önemli yol bilinmektedir;

1. Kontamine et, süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması, ülkemizde en sık karşılaşılan bulaş yoludur. Genellikle pastörize edilmemiş, çiğ süttten yapılmış peynirlerin yeterince bekletilmeden yenmesi ile bulaş gerçekleşmektedir. Kaşar peyniri ve yoğurt gibi ısıtılarak veya fermentasyon ile hazırlanan besinlerle ise bulaştırılmazlar. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok temas ve inhalasyon yolu ile bulaşın ön planda olduğu görülmektedir (3,41).
2. Enfekte hayvanın genital salgı, düşük materyali veya idrarının bütünlüğü bozulmuş deri veya konjunktivaya direkt teması.

3. Enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile bulaş olabileceği düşünülmekte ve 10-100 bakterinin alınması bile hastalığa neden olmaktadır (2,42).

Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ilaveten maya (yoğurt) sütü asidifiye eder. Sütün pastörize edilerek tüketildiği yerlerde, direk temasla bulaş daha ön plandadır. Direkt temasta hayvanın genital akıntısı, düşük materyali veya idrarının hasarlı cilt ile teması yoluyla enfeksiyon alınmaktadır. Bruselloz nedeni ile düşük yapmış sığırın plasentası uterusu yapışıktır. Plasentayı çıkartmak için veteriner veya hayvan bakıcısının eli ile müdahale etmesi sırasında direkt temas ile bulaş meydana gelebilir. İnhalasyon yolu ile de bulaş söz konusudur. Fransa'da yapılan bir araştırmada bruselloz olgularının %60'ının bu yolla olduğu saptanmıştır (43). Bruselloz laboratuvarından kazanılmış en sık etkenlerden biridir ve bruselloz vakalarının %2'sinin laboratuvar kaynaklı olduğu belirtilmektedir. Bulaşma genelde örneklerin korunmasız olarak tutulması, besiyerlerinin koklanması, ağızla pipetleme veya enfekte aerosollerin göz, burun veya ağıza temasıyla olmaktadır (42). Canlı brusella aşılı ile kaza inokülasyonları veteriner hekimlerde bulaşa neden olabilir. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiş ve spermde bakteri üretilebilmiştir (44). Literatürde intrauterin geçtiği tahmin edilen bir olgu bildirilmiştir. Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (45,46). Enfekte hayvan gübresi kullanılan toprakta yetişen taze sebzelerle de hastalığın bulaşabildiği bildirilmektedir. Genelde çiğ tüketilmediğinden ve kas dokusunda bakteri sayısı az olduğundan et ürünleri nadiren enfeksiyon kaynağı olmaktadır. Enfekte hayvanın etinin, özellikle dalak, karaciğer gibi organlarının yeterince pişirilmeden yenmesi ile enfeksiyon alınabilir (3,2).

Elazığ'da yapılan, çiğ köfte tüketim alışkanlığı olanlarda bruselloz seroprevalansının değerlendirildiği bir çalışmada, kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (47).

Tablo 2.3 Türkiye’de Brusellozun Olası Bulaş Yolları (48, 35, 40, 49, 34, 50)

Bulaş Yolu (%)	Hatipoğlu	Taşova	Koşar	Taşbakan	Gür	Demirdağ
	Ankara (n=202)	Adana (n=238)	Isparta (n=280)	İzmir (n=109)	Diyarbakır (n=283)	Elazığ (n= 146)
Çiğ süt ve süt ürünü kullanımı	94.6	53	30	67.9	72	76.7
Hayvancılık, mesleksel temas	70.3	31	90	29.4	47	-
Laboratuvar teması	-	-	1	3.3	6	-
Bilinmeyen	2.4	16	13	-	36	-

Neden olduğu hastalığın ciddiyeti ve insanlar için uygun aşının yokluğundan dolayı biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilir. Biyoterörizm kavramı, 11 Eylül 2001 tarihini takiben ABD’nde posta kaynaklı şarbon vakalarının görülmesiyle günlük hayatımıza girmiştir. Klasik olarak “Biyolojik Silahlar” sadece yaşayan canlılara kitlesel zarar veren patojen (bakteri, virüs, mantar) veya doğada patojen olmayan ancak genetik olarak değiştirilmiş mikroorganizmalar ile bu etkenlerin toksinleri olarak tanımlanmaktadır. Bulaşıcılığı yüksek, kolay ve hızlı üretilen, aşı ve tedavisi kullanıcı tarafından kolaylıkla kendi yandaşlarına uygulanabilen hemen hemen tüm mikroorganizmalar biyolojik saldırı amaçlı kullanılabilir (51).

Günümüzde 43 mikroorganizma biyolojik silah adayı olarak kullanılabilir olmakla birlikte, bunlar arasında en önemlileri; şarbon, brusella, veba, Q ateşi, tularemi, viral ensefalit, viral hemorajik ateş, botulizm toksini ve stafilokoksik enterotoksin B'dir. Bombalara konarak veya teorik olarak kuru aerosol şeklinde dağıtılabilecekleri öngörülmektedir. Bazı *brucella* suşlarının B kategorisi biyoterörizm ajanı olarak dikkate alınmasından dolayı hastalığın saptanmasında hızlı ve uygun tanı araçları üzerinde yoğun ilgi vardır (52,53).

2.3.Bakteriyolojik Özellikler

2.3.1. Bakterinin Türleri

B. melitensis (3 biyotip), esas olarak koyun ve keçilerde; *B. abortus* (9 biyotip) sığır ve mandalarda; *B. suis* (5 biyotip) domuzlarda enfeksiyon yapmaktadır. *B. canis* köpeklerde enfeksiyon yapmakta olup, insanlarda nadiren hastalık yapar. *B. neotoma* ratlarda enfeksiyon yapar. *B. ovis* koyunlardan izole edilmiştir. *B. neotomae* ve *B. ovis* insanda patojen değildir ve birer biyotipi mevcuttur (12). Deniz memelilerinden izole edilen *B. maris* henüz sınıflandırmada yerini almamıştır (54).

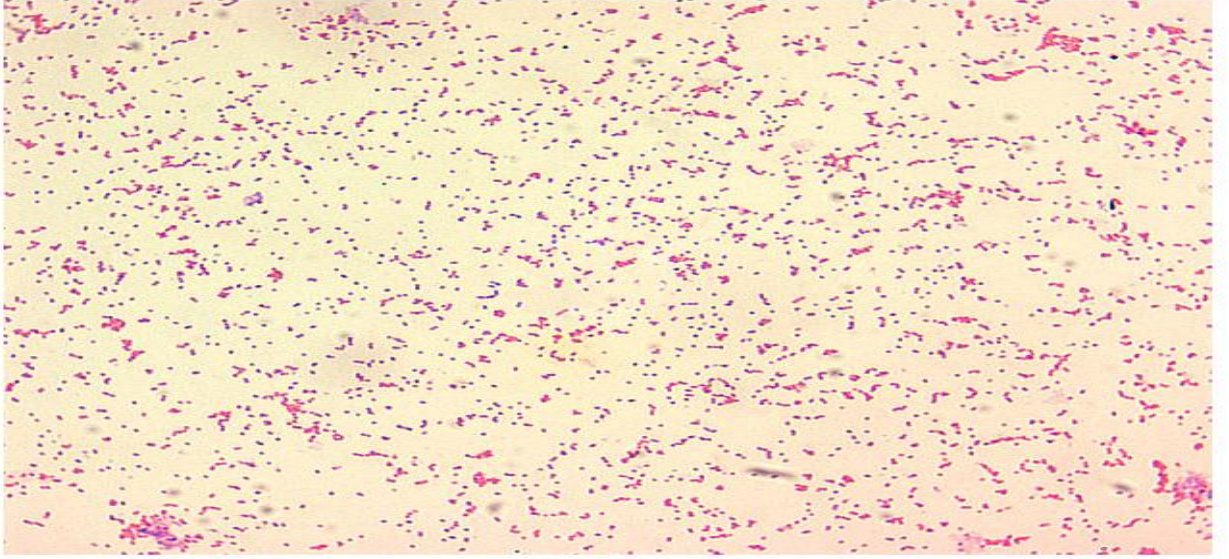
İnsanlarda hastalık etkeni olan türler *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*'tir. Dünya genelinde olguların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan *B. melitensis* sorumludur. Patojenite yönünden *B. melitensis*'i *B. suis* izlemektedir. *B. abortus* ise insanlarda *B. melitensis* ve *B. suis*'e göre daha hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır (55). İnsanlarda *B. neotomae*, *B. ovis* ve *B. suis* biyotip 2'ye bağlı hiçbir enfeksiyon bildirilmemiştir. Ayrıca insanlarda *B. canis* ve *B. abortus* biyotip 5 ile enfeksiyon nadir görülmektedir (56).

Brusella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları için başlıca 4 ana test uygulanmaktadır. Bunlar karbondioksit (CO₂) gereksinimi, hidrojen sülfür (H₂S) üretimi, bazik fuksin ve tiyonin boyaları ile inhibisyona duyarlılık ve monospesifik A, M ve R serumları ile aglütinasyondur (32).

Filogenetik olarak *Brucella* cinsi; bakterilerin *Rhizobiaceae* ailesine aittir. Ayrıca *Proteobacteria* sınıfının α -2 alt sınıfında yer almaktadır ve bu sınıf ise *Bartonella*, *Rochalimaea*, *Ochrobacterium* ve *Agrobacterium* ile yakın ilişkilidir (42). DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları; bilinen 6 *Brucella* türü arasında %90'dan fazla benzerliği ortaya koymaktadır (57).

2.3.2. Görünüm ve Boyanma Özellikleri

Brusella türleri 0.5-0.7 µm eninde, 0.6-1.5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde gram negatif bakterilerdir. Sporsuz ve hareketsizdirler. Küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (Braunien hareket) (12). Kapsülsüzdürler ancak S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve R koloni şekillerinde, bu kapsül kaybolur. *Brucella* bakterileri aerop ve mikroaerofil bakteriler olup respiratuvar tipte hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonileri, eski kültürlerde, esmer renkte görülebilir (32,58). Çomaklar genellikle tek, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde görülür (2).



Şekil 2.6. *B. melitensis* kolonileri (59)

Gerçek asit-fast olmadıkları halde zayıf asitlerle dekolorizasyona dirençli olduklarından modifiye Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile kırmızı renkte boyanırlar. Kültürlerde tek tek rastlanmasına karşın dokulardan yapılan imprintlerde kümeler halinde görülürler. Bipolar boyanma özelliği göstermezler (60).

2.3.3. Üreme, Biyokimyasal ve Dirençlilik Özellikleri

Brucella cinsi bakteriler, genel kullanım besiyerlerinde üremede güçlük gösterirler ve bir çok aminoasiti içeren kompleks besiyerlerine ihtiyaç gösterirler. Tiamin, nikotinamid, biyotin üremeleri için esastır (12).

Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler. Besiyerleri olarak; Brain-Heart İnfüzyon yarıkatı besiyeri, karaciğer infüzyon agar, trypticase soya agarı, *Brucella* buyyonu ve agarı gibi besiyerleri kullanılabilir. *Brucella* cinsi bakteriler insanlarda hastalığa neden olan diğer bakterilere göre daha uzun bir bölünme zamanına (2,5-3,5 saat) sahiptirler ve klinik örneklerden izolasyon için uzun süre (30 gün veya daha fazla) gerekmektedir (3,61).

Optimal üreme ısısı 37°C (20-40°C arasında üreyebilirler) ve optimal pH 6.6-7.4 arasındadır (62).

Serum dekstroz agar veya diğer saydam besiyerlerinde 48 saatten sonra küçük, şeffaf, yüzeyden kabarık, yuvarlak ve düzgün kenarlı, nemli, parlak yüzeyli, şebnem tanesine benzeyen S koloniler oluştururlar. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapabilen türler de (*B. canis* ve *B. ovis*) vardır. Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonileri, zamanla esmer-kahverengi bir renk alır (2,63,64).

Tüm *Brucella* türleri katalaz pozitifler, *B. ovis*, *B. neotomae* ve *B. abortus*'un bazı suşları hariç tüm *Brucella* türleri oksidaz pozitifdir, eritrositleri lizise uğratmazlar, indol ve asetil metil karbinol (Voges Proskauer) oluşturmazlar, O-Nitrophenyl-Beta-D-galactopyranoside (ONPG) negatiftirler, sitratlı besiyerlerinde üremezler. Metil kırmızısı testi olumsuzdur. *B. neotomae* dışında, besiyerlerinde karbonhidratlardan asit ve gaz oluşturmamakla beraber glikozu az miktarda kullanırlar. *B. ovis* hariç diğer türler nitratları indirgerler. Üreaz aktiviteleri değişken olup *B. suis* 15-20 dakikada, *B. abortus* 2 saatten sonra üreaz etkinliği göstererek besiyerinin rengini kızartırlar. *B. melitensis* saatler sonra veya olumsuz sonuç verir (12,65).

Organik kükürtlü bileşikleri parçalama sonucunda *Brucella* mikroorganizmalarının her üç türü de H₂S oluştururlar. Ancak bunlar arasında *B. suis* en çok ve en uzun süre *B. abortus* daha az ve *B. melitensis* en az ve kısa süre H₂S oluştururlar (64).

Brucella cinsi mikroorganizmalarda, bugüne kadar bir plazmidin varlığı saptanmamıştır. Bakteride pilus bulunmamaktadır ve dolayısıyla konjugasyonda bildirilmemiştir. *Brucella* türleri faj enfeksiyonunu takiben bazı antibiyotiklere direnç geliştirdiklerinden transdüksiyon yaptıkları kabul edilmektedir. Doğal koşullar altında, nadir de görülse, etkenlerin transformasyona uğradıkları bildirilmiştir (66).

2.3.4. Değişik Ortamlardaki Yaşam Süreleri Ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Brucella bakterileri ısıtmaya, iyonizan radyasyona ve dezenfektanlara dayanıksızdırlar. İyonize radyasyon ve sık kullanılan dezenfektanlar bakterileri öldürmede yeterlidir. Pastörizasyon esnasında ölmelerinin epidemiyolojik değeri vardır. Bakteriler canlılıklarını 56°C de yitirirler. 60°C de ısıtmakta 10 dakikada, %1 fenol eriyiğinde ise 15 dakikada ölürler. Sterilizasyon için 85°C gerekir. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Süt içinde 17 gün, tuzlanmış domuz etinde 3 hafta, dondurmada 1 ay, tereyağında 142 gün yaşar. İnsan idrarında en az 7 gün, çeşme suyunda 8°C de 57 gün, 25°C de ise 10 gün canlılığını koruduğu bilinmektedir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, hayvan dışkısında 100 gün, toprakta 10 hafta, ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay, gübrede 2 yıldan daha uzun süre canlılıklarını sürdürebildiği bildirilmiştir. %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içerende ise 1 ay yaşayabilir. Bu nedenle salamura peynirlerin yapılış tarihleri tenekelerin üzerinde yazılı olmalı ve tuz oranına dikkat edilmelidir. Oda ısısındaki peynirde 2 ayda ölmektedir. Keçi sütünden yapılmış peynirde soğukta 6 ay kadar canlı kalabilmektedir. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği için, yoğurt ise asiditesi fazla olduğundan hastalığı bulaştırmazlar (2,3,12,67).

Brucella türlerinin çoğu gentamisin, tetrasiklin ve rifampisine 3. kuşak sefalosporinler ve trimetoprim/sülfametoksazol'e (TMP/SMZ) duyarlıdır. Birçok brusella suşu penisilin, polimiksin, sefalosporin, basitrasin, linkomisin ve nistatine dirençlidir (2,12).

2.3.5. Üremeleri İçin Gerekli Besiyerleri ve Özellikleri

Genellikle yavaş ve güç üreyen brusellaların genel kullanım besiyerlerinde üremeleri zordur. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerine gereksinim duyarlar. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler (62). *B. abortus* biyotip 2 ve *B. ovis*, üremeleri için besiyerine %5-10 oranında katılmış seruma ihtiyaç gösterirler (66).

Brucella türlerinin izolasyonunda bugüne kadar birçok besiyeri geliştirilmiştir. Organizmaların üretilmesinde en çok kullanılan temel besiyerleri serum-dextrose agar, serum-tryptose agar ve serum-tyrticase agardır. Bunların her biri ayrıca kullanılan selektif besiyerlerine temel teşkil ederler. Brusellaların kontamine materyallerden izolasyonunda diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe etmek amacıyla temel besiyerlerine çeşitli antibiyotiklerin ve boyaların katılması ile birçok selektif besiyerleri geliştirilmiştir (12,68). Morgan; temel besiyerine %0.5 oranında katılan Tween-40'ın, *B. abortus* biyotip 2'nin üretiminde serumun yerini alacağını bildirmiş ve basitrasin, polimiksin ve aktidion eklenen serum dekstroz agarın (SDA) bütün brusella türlerinin üremesini teşvik eden en ideal besiyeri olduğunu bildirmiştir (69).

2.3.6. Besiyerlerindeki İnkubasyon Süreleri ve Görünümleri

Brucella cinsi bakteriler insanlarda hastalığa neden olan diğer bakterilere göre daha uzun bir bölünme zamanına (2.5-3.5 saat) sahiptirler ve klinik örneklerden izolasyon için uzun süre (30 gün veya daha fazla) gerekmektedir (3,61). Brusella kolonileri uygun katı besiyerlerine ekilmelerinden itibaren yaklaşık 3 günlük bir inkubasyondan sonra gözle görünür hale gelirler. Selektif besiyerlerine ekim üremeyi bir süre geciktirebilir. Koloni oluşumu dördüncü günde gözlenmez ise kültürlerin negatif olarak değerlendirilmesinden önce 8-10 günlük bir inkubasyona bırakılması önerilmektedir. Koloniler 3-4 günlük inkubasyon sonrasında indirekt güneş ışığında incelendiklerinde 1-2 mm çapında, sarı bal renginde, şeffaf,

düz kenarlı ve şebnem tanesi görünümündedir. Zamanla daha koyu bir renk alarak büyürler, ancak şeffaftırlar. Kolonilere yukarıdan bakıldığında konveks ve inci beyazı rengindedir (12,56).

Gram boyamada, gram negatif kokobasiller veya kısa çomaklar şeklinde görülen bakterilerin kolonilerinden brusellaya özgü antiserumlarla lam aglutinasyon testi uygulanır. Pozitif aglutinasyon testi, izolatin brusella olduğunun ilk kanıtıdır. Bundan sonra yapılacak işlemler tür ve biyotip tanısına yöneliktir (12,68).

2.3.7. Koloni Morfoloji Özellikleri

“Smooth” *Brucella* türleri üreme sürecinde çoğu zaman dissosiye olma eğilimi gösterirler. Bir kültürün koloni morfolojisindeki değişiklik, antijenitesindeki ve infeksiyon oluşturma kabiliyetindeki değişikliklerle yakından ilişkilidir. İzole edilen suşların tür ve biyotip tanısında kültürün koloni morfolojisi son derece önemlidir. Her zaman “non-smooth” koloni yapısına sahip *B.ovis* ve *B.canis* dışında, diğer türler taze olarak izole edildiklerinde genellikle “smooth” koloni yapısına sahiptir. “Non-smooth” kültürleri monospesifik A ve M antiserumları ve “smooth” brusella fajları ile tiplendirmek mümkün olmadığından, tiplendirme için “smooth” koloniler seçilmesi gerekmektedir (70). Non-“smooth” koloniler “rough”(R), mukoid (M) ve intermedier (I) koloni tipleri olarak ayrılırlar. I kolonileri S kolonilerinden ayırmak zordur ancak hafifçe opaktır ve akriflavinle aglutinasyon reaksiyonlarında çok ince granüller oluştururlar. M kolonilerine öze ile dokunulduğunda ipliksi bir uzama gösterirler, koloniler şeffaf ve grimsi renktedirler. R kolonileri kuru, opak ve granüler görünümündedir ve sarımsı bir renge sahiptirler. Disosiyasyon derecesine göre tuzlu suda otoaglutinasyon gösterirler (68). “Non-smooth” brusella organizmaları nötral PH değerlerinin altında kolayca otoaglutine olurlarken alkali pH değerlerinde stabil kalırlar (66). *Brucella* cinsi mikroorganizmalarda disosiyasyon değişik metotlarla saptanmaktadır. Bunlardan en basit olanı %0.1’lik akriflavin solüsyonunda kolonilerin emulsifiye edilmeleridir. S koloniler homojen bir emulsiyon gösterirlerken, “non-smooth” koloniler derhal aglutine olurlar. Bir diğer metod da kolonilerin kristal viyole boya solüsyonu ile boyanmalarıdır. S koloniler bu metodla boya almazlar buna karşın, dissosiye koloniler kırmızı

ve morun çeşitli tonlarında boyanırlar ve yüzeyleri radial çatlaklar gösterir. Disosiyasyon kontrolünde koloniler ayrıca stereoskopik mikroskopta, 45 derecelik açı ile oblik ışıkta mavi-yeşil refle verirler, disosiye koloniler ise donuk sarı bir renk gösterirler (66).

2.3.8. Antijenik Yapıları

Brucella cinsi mikroorganizmaların antijenik yapılarına ve bunların serolojik tanıda, çapraz reaksiyonlarda, virulans mekanizmasında ve koruyucu bağışıklıktaki rollerine ilişkin son 50 yıldır çok sayıda araştırma yapılmıştır. Diğer birçok gram negatif bakterilerin aksine *Brucella* spp.'nin hücre duvarında pilus, fimbria ve kapsül gibi kompleks yapılar bulunmaz. Dış membran, virulans faktörler olarak tanımlanan lipopolisakkarit (LPS) ve dış membran proteinleri (OMPs)'ni içermektedir (71). Somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri ve dış membran proteinleri hariç brusella antijenleri tüm suşlarda ortaktır (72).

Aglütinin absorpsiyon ve jel difüzyon tekniği ile yapılan incelemelerde brusellalarda somatik A ve M antijenleriyle bir yüzeyel L zarf antijeni bulunduğu gösterilmiştir. *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis*'in hücre duvarı lipopolisakkarit komplekslerinde bulunan bu iki majör A ve M yüzey antijeni ısıya dayanıklıdır ve aglütinasyon reaksiyonlarından sorumludur. *B. abortus* ve *B. suis*'de A antijeni fazla, M antijeni az *B. melitensis*'de ise M antijeni fazla A antijeni az miktarlardadır. Bu miktarlar oran olarak ifade edildiğinde *B. abortus* ve *B. suis*'de A'nın M' ye oranı 20/1 iken, *B. melitensis*'de bu oran 1/20 dir. Bu nedenle serolojik metodlar ile *B. melitensis*'i *B. abortus* ve *B. suis*'den ayırmak mümkün olmakta, fakat *B. abortus*'u *B. suis*'den ayırt etmek olası görülmemektedir (12). Daha çok *B. abortus* kökenlerinde bulunmuş olan L antijeni; organizmadan yeni ayrılan bakterilerde var olup onların immun serumlarla aglütinasyonuna engel olmakta ancak 100 °C'de 30 dakika ısıtıldıktan sonra ortadan kalkmaktadırlar. Bu özelliği ile Salmonella'lardaki Vi Ag'ye benzemektedir (3,64).

Brucella spp. ile *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* 0116 ve 0157, Salmonella Kaufmann-White grup N, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis* gibi bakteriler arasındaki çapraz reaksiyonların sebebi bu bakterilerin LPS tabakalarındaki N-formil perosamin'lerin birbirine olan benzerlikleridir. Brusellaların,

Escherichia coli'nin "Outer membrane protein" F (OmpF) ve "Outer membrane protein" A (OmpA) dış membran proteinlerine benzer proteinlere de sahip olduğu bilinmektedir (66,73,74,75).

2.3.9. Outher Membran Proteinleri

Brucella türlerinin diğer önemli virülans faktörleri OMP'ler grup 1 (88-94 kDa), grup 2 (35-40 kDa) ve grup 3 (25-30 kDa) olmak üzere 3 guruba ayrılmışlardır. Grup 2 proteinleri aynı zamanda porin proteinleri olarak da bilinmektedir. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tersine *Brucella* türlerinin dış membranı fosfotidiletanolamin yerine fosfotidilkolinden zengindir. Bu özellik nedeni ile bakterinin LPS tabakasının polimiksin gibi antibiyotiklere bağlanamadığı ve dolayısı ile söz konusu antibiyotiklere karşı bakteride direnç geliştiği ileri sürülmektedir (76).

2.3.10. Tür İdentifikasyonu

Tür identifikasyonu başlıca iki ana yöntemle tayin edilir. Bunlardan ilki Tibilisi fajı ile lizisdir. İkinci yöntem ise, monometrik metotlarla izolatin 14 çeşit aminoasit ve karbonhidratı oksidasyon ile metabolize etme kabiliyetlerinin incelenmesidir. Oksidatif metabolik testler zaman alıcı, yetişmiş elemene ihtiyaç gösteren ve pahalı testler olduğundan ancak referans laboratuvarlarında taksonomik amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadır (77). Bu güne kadar çalışılan tüm brusella fajları DNA fajları olup *Pedoviridae* ailesine aittir ve konakçı afinitesine göre 6 gruba ayrılmışlardır. Grup 1: Tbilisi (Tb), Grup 2: Firenze (Fi), Grup 3: Weybridge (Wb), Grup 4: Berkeley (BK0, BK1, BK2), Grup 5: R, R/O, R/C, Grup 6: İzatnagar (Iz). (62) Rusya'nın Tbilisi eyaletinde izole edilip Tbilisi (Tb) adı verilen faj son derece stabil olduğundan referans faj olarak tür tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tb fajı rutin test dilüsyonunda (RTD) yani tam bir lizisin görüldüğü minimal faj

konsantrasyonunda sadece *B. abortus*'un S kültürlerini lizise uğrattır. Fakat *B. suis* ve *B. melitensis* kültürleri etkilenmez. *B. suis* RTD'nin 10^4 katı konsantrasyonda kısmen lizise uğramasına rağmen *B. melitensis* Tb fajı ile hiçbir şekilde lizise uğramaz. Tb, Fi, Wb ve Berkeley fajları R formundaki Brusella bakterileri için litik değildir. R/C fajı S formundaki Brusella türleri ile *B. melitensis* ve *B. suis* dahil bazı Brusella türlerinin R kolonilerine de litik etki göstermektedir (32,58,62).

2.3.11. Biotip Düzeyinde İdentifikasyon

Brucella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları başlıca dört temel test ile yapılmaktadır. Bunlar; A) CO₂ gereksinimi, H₂S üretimi, B) bazik fuksin ve tiyonin boyaları ile inhibisyona duyarlılık ve C) monospesifik A, M ve R anti-serumları ile aglutinasyondur (56,66).

2.3.11.1.CO₂ Gereksinimi ve H₂S Üretimi:

B. abortus'un bazı biyotipleri genellikle ilk izolasyonlarında ve *B. ovis* her zaman üremeleri için %5-10 CO₂'e ihtiyaç gösterirler (67). Yeni izole edilen suşların kültür pasajlarına başlamadan önce CO₂'e olan ihtiyacının kontrol edilmesi, aksi halde takip eden pasajlarda bu gazı olan ihtiyacın yitirilebileceği ve H₂S testinin de ilk pasajlarda uygulanmasını ve kurşun asetatlı kağıtların dört gün süreyle her gün değiştirilerek kontrol edilmesi gerektiği bildirilmektedir (12,78).

2.3.11.2. Bazik Fuksin ve Tiyonin Boyaları ile İnhibisyona Duyarlılıkları:

Temel besiyerlerine 1/50.000 konsantrasyonunda katılan bazik fuksin ve tiyonin'in varlığında *Brucella* türlerinin üreme kabiliyetlerinin belirlenmesi, biyotiplendirmede kullanılan testlerdendir (12,68). Bu boyalar, kömür katranından elde edilmekte; bakterilerin bu maddelerle doğada karşılaşmaları pek mümkün olmamakta ve muhtemelen bu boyaların kimyasal yapılarının memeli dokularında bulunan bazı maddelere benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (56). Esendal ve arkadaşları Tiyonin 40, 20 ve 10 mikrog/ml ve bazik fuksinin 20 ve 10 mikrog/ml konsantrasyonundaki solusyonlarına emdirilmiş disklerin kullanımının, *Brucella* spp. üzerinde bu boyaların bakteriyostatik etkilerinin incelenmesinde güvenilir bir metod olduğunu bildirmişlerdir (79).

2.3.11.3. Antiserumlarla Aglutinasyonları:

Tüm "smooth" brusella suşları anti-A, anti-M veya her iki monospesifik anti-serum ile aglutine olurlar. Bu iki yüzey antijeninin "smooth" suşlarda dağılımının kantitatif bir farklılık göstermesi, A ve M monospesifik antiserumların biyotiplendirmede kullanımının temelini oluşturmuştur. A ve M antijenleri türlere ve biyotiplere göre farklı orandadırlar. *B. abortus*'un biyotip 1, 2, 3 ve 6; *B. suis*'in biyotip 1, 2, 3; *B. melitensis*'in biyotip 2 ve *B. neotomae*'nin A antijeni dominant iken *B. abortus*'un biyotip 4, 5, 9; *B. suis*'in biyotip 5 ve *B. melitensis*'in biyotip 1 inde M antijeni dominanttır (78).

Tablo 2.4. *Brucella* türlerinin ayırt edici özellikleri

Tür	Biovar	CO ₂ ihtiyacı	Üreaz etkinliği	H ₂ S üretimi	Boyalarda Üreme					Aglütinasyon			Tb fajı eritme		
					Tiyonin			Bazık fuksin		Anti A	Anti M	Anti R	RTD	10000xRTD	
					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	-	+	+	+	-	±	-	-	+	-	-	

2.4. Patogenez

Brucella bakterisi hayvanlarda akut enfeksiyona neden olur veya bunları göstermeden septisemiye yol açar. Mikroorganizmalar lenf nodülleri, dalak ve karaciğerin retikuloendotelial hücrelerine ve ürogenital sisteme yerleşir. Hayvanların sütü ve genital akıntısı ile bakteriler bol miktarda dışarı çıkar. Hastalık sığırlar arasında da yayılabilir. Bir keçi yaklaşık 6-7 ay kadar sürekli bakteri saçmaktadır. Koyunlar, keçilere oranla etrafa daha kısa süreyle bakteri yayarlar. Ayrıca hayvanın fetüs zarlarında brusellalar için bir gelişme faktörü olan eritritol yapısında bir madde saptanmış olup, gebe hayvanların brusellalara karşı duyarlı olmaları bu şekilde açıklanmaktadır. İnsan plasentasında eritritol bulunmaz. Bundan dolayı insanlarda genellikle, brucella enfeksiyonlarına bağlı abortuslara rastlanmaz (12).

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. Bakterinin oral yoldan alınmasında mide asidinin yetersizliği veya herhangi bir ilaçla ya da diyetle nötralize edilmiş olması, bakterinin geçişini

kolaylaştırır. Bu durumda *B. abortus* daha fazla saptanabilir (3). Daha sonra hematojen yolla retikulo endotelial sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Yerleştiği başlıca organlar; karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlerdir. *Brusella* cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Bakterilerin hücre içinde canlı kalabilmeleri, nötrofillerde myeloperoksidaz- hidrojen peroksit sistemini baskılayan, makrofajlarda fagozom- lizozom füzyonunu engelleyen ve oksidatif hasara karşı koruyan bazı maddeler ve enzimler sentez etmelerine bağlıdır. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Karakteristik doku yanıtı olarak granümatöz reaksiyonlar ortaya çıkar. Enfekte olmuş dokuda, sınırları belirsiz, 0,2-2 mm çapında ufak nodül şeklinde granülomlar oluşur. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epiteloid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. Çoğu zaman granülomlar fibrozis, mikroorganizmaların ölümü, çoğu zaman da kalsifikasyon ile iyileşir İntrasellüler mekanizmalar ile öldürülemeyen bakteriler yerleştiği RES organlarını büyütür. Brusellozda karaciğer hemen daima tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle düşük düzeydedir. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Bu nedenle tedavinin uzun sürmesi gerekmektedir (63,80,81).

Brusella enfekte ettiği konakta hem hücresel hem de humoral immun yanıt meydana getirir. Hücresel immüniteye klasik patolojik yanıt granülomlardır. Humoral immünite reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hücresel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. Hastalığın 7-10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, intrasellüler mikroorganizma öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir (82).

Akut enfeksiyonda ilk olarak immünglobulin M (IgM) artar ve ilk hafta (veya haftalar) içinde tanımlanan tek immünglobulin olabilir. IgM antikorları hastalığın başlangıcından sonraki 3 ay civarında en yüksek seviyeye ulaşır ve daha sonra giderek düşmeye başlar. Bazı vakalarda düşük titredeki IgM'ler aktif enfeksiyon olmaksızın aylar ya da yıllarca devam eder. İmmünglobulin G (IgG) antikor seviyesi ise genellikle hastalığın ikinci haftasında

artmaya başlar, 6-8. haftada en yüksek seviyeye ulaşırlar ve tedavi edilmemiş hastalarda en az 1 yıl yüksek kalır. İmmünglobulin A (IgA) antikorlar IgG den sonra tanımlananabilir fakat tanıda değeri yoktur. Yeterli tedavi edilmemiş hastalarda brusellaya spesifik IgG'lar genellikle görülmez veya başlangıçtan sonraki 6 ay içinde çok düşük seviyelere iner. Tedaviye yanıt veren olgularda ise tedavi başlangıcından itibaren 6. aya doğru kaybolurlar. Ancak kronik enfeksiyonlarda ve lokalize apselerde 1-5 yıl arası düşük düzeylerde kalabilirler. IgG antikorlarının titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Etkenle sürekli temas edenlerde bu titreler yüksek kalabilir (63,53). Reenfeksiyon veya eksaserbasyonda IgG ve muhtemelen de IgM titrelerinde yükselme olur. Bununla birlikte bruselloz relapsında IgM antikorlarının yüksek seviyede kalması tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bruselloz relapsı olan hastalarda IgG de artışı görülmesine rağmen IgM de artış görülmemiştir. Bazı hastalarda RF ve ANA pozitifliği saptandığı için, akut bruselloz sıklıkla immün kompleks hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen esasında mikroorganizmanın kendisinin neden olduğu enfeksiyona bağlıdır (55,83,84,85).

Tablo 2.5. Brucella enfeksiyonu sırasında immün cevap (86)

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

2.5.Klinik Belirti ve Bulgular

Bruselloz sistemik bir hastalık olup çok geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Genelde semptomlar nonspesifiktir. Yaklaşık 2-3 haftalık inkübasyon periyodunu takiben akut hastalık semptomları ortaya çıkar. Bu süre alınan bakteri sayısı ve vücuda giriş yoluna bağlı olarak 1 haftadan 3 aya kadar değişebilir (3,84). Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer

enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Belirti ve bulgular nonspesifiktir, herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, kas-eklem ağrıları ve subfebril ateşle, yani genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Hastalık tablosu altta yatan hastalık olup olmamasına, kişinin immun durumuna ve bakterinin türüne bağlı olarak değişir (2,3,84).

Hastalarda yorgunluk, halsizlik bulguları ile birlikte intermittan veya remittan ateş olur. Ateş üşüme, titreme ile 40-41°C'a kadar yükselebilir. Ateş genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C'a dek iner. Üç-beş günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateşin tekrar yükseldiği görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, bruselloz için tipik ondülan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondülan ateşe sık rastlanmamaktadır. Brusellozda ateş genellikle remittan veya intermittan olarak seyreder (3,2).

Fizik muayenede, hastalarda %12-21 oranında servikal ve axiller lenfadenopati (LAP), %20 oranında hepatomegali ve %20-30 oranında da splenomegali izlenir. Belirli bir organ tutulumu ön planda ise hastalık fokal veya lokalizedir (63).

Klinik olarak subklinik, akut, subakut ve kronik seyir gösterebilir (63).

1. Subklinik form: Subklinik brusellozda semptomlar olmadığı ya da klinik bulgular tam ortaya çıkmadığı halde serolojik bulgular pozitif bulunabilir. Bu seyir özellikle enfekte hayvanlarla yakın temasta olan mezbaha çalışanları, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülür. Mezbaha çalışanlarının yaklaşık %50'sinde geçirilmiş hastalık öyküsü olmamasına karşın yüksek titrede serolojik pozitiflik saptanmıştır. Benzer şekilde yüksek titrede serolojik pozitiflik saptanan veteriner hekimlerin üçte birinde hastalık öyküsü bulunmamaktadır (87).

2. Akut form: Bu tipik form olup, semptomlar 8 haftadan kısa sürelidir. Özellikle geceleri yükselen ateş, halsizlik, baş ağrısı, kilo kaybı, artralji, myalji, kabızlık, iştahsızlık, sırt ağrısı görülebilir. Hastalık hafiften çok ağır seyirli toksik bir tabloya kadar değişik bir spektrum gösterebilir. Vakaların yaklaşık %50'si ani başlangıç gösterir (88). Fizik muayenede ateş (%95), hepatomegali (%20), splenomegali (%20-30), servikoaksiller bölgede hafif lenfadenopati (%12-20) vardır. Hastalarda genellikle lökositoz görülmez. Olguların üçte birinde lökopeni görülür. Bazı olgularda anemi, trombositopeni görülebilir. Sedimentasyon artışı hastaların %25'inde saptanabilir. Bu devrede kan kültüründe izolasyon sıktır (3,13,89).

3. Subakut form (Ondülan tip): Semptomların süresi 8-52 hafta arasındadır. Bu gruba tedavi almamış, yetersiz tedavi almış ya da doğru olmayan tedavi almış hastalar girmektedir. Semptomlar hafif olup artrit daha sıktır. Genç erkek hastalarda orşit ve epididimit sık görülür. Sıklıkla hepatomegali vardır (13,89).

4. Kronik form: Hastaların şikayetlerinin 1 yıldan fazla (52 haftadan uzun) sürdüğü devre olup nüks ve komplikasyonların izlendiği dönemdir. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla değildir. Bu nedenle hastalığın tanısı oldukça güçtür. Kronik seyirli vakaların %85'i asemptomatiktir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz kas ağrıları bel baş ağrısı gibi depresif belirtiler ön plandadır. Oküler hasar (episklerit, üveit) ve spondilit izlenebilir. Bu dönemde bakterinin izolasyonu kemik iliğinden yapılabilir; ayrıca düşük oranda kan kültüründen de izole edilebilir (13,89,90).

Tedavi sonrası birkaç ay içinde yeniden ortaya çıkan brusella enfeksiyonları nüks (relaps) ya da reenfeksiyona bağlıdır. Olguların %5'inden fazlasında relaps görülür. Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Genellikle viral bir hastalık veya travma sonrası ortaya çıkar. Relapsın sebebi bakterilerin fagositler içinde, granülomlarda ve süpüratif odaklarda bulunmasıdır. Yüksek ateş ve daha şiddetli semptomlarla seyredebilir ve reenfeksiyondan ayrılması güçtür (2).

2.6.Komplikasyonlar

Brusella enfeksiyonları akut sistemik belirtilerin yanı sıra veya bunlar olmadan lokalize organ tutulumlarıyla 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 (3).

2.6.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

Ateşle birlikte en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Kemik ve eklem lezyonları artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit, bursit ve paraspinal absedir. Türkiye'nin farklı bölgelerinden yapılan çalışmalarda kemik-eklem sistemi tutulum sıklığı %10-85 oranında bildirilmiştir. İleri görüntüleme yöntemleri ve sintigrafinin kemik eklem sistemi tutulumunu tanımasında konvansiyonel yöntemlere göre daha duyarlı olduğu; kemik-eklem sistemi tutulumunun özellikle arandığında daha yüksek oranda saptandığı bildirilmektedir. (91,92,93,94,95,96,97).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, hareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların non spesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Hastaların bir kısmı nörotik olduğu düşünülerek psikiyatri kliniklerine dahi gönderilebilirler. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ayak bileklerini tutar. Çoğu vakada tutulum monoartikülerdir, hastalarda sıklıkla gece ağrıları vardır. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en sıktır. Spontan ağrı dışında hareketlede duyarlılık artar. Tedaviye başlandıktan sonra kısa süre içinde şikayetler azalır veya kaybolur. Tedavinin erken kesildiği veya yeterli dozda uygulanmadığı durumlarda şikayetler tekrar ortaya çıkabilir (3).

Artrit ve sakroiliit akut hastalıkta ve pediatrik hastalarda daha sık görülürken; spondilit, vertebral osteomyelit ve paravertebral abse sıklıkla kronik hastalıkta ve yaşlı hastalarda görülür. Spondilitli olgularda en sık lomber vertebranın tutulumu bildirilmekle beraber, servikal ve torakal düzeylerde de tutulum saptandığı görülmektedir. Paravertebral apse gelişiminin, torakal ve servikal vertebra tutulumlarında daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir (98,99)

Spondilit genellikle hastalığın 1-2. ayında ortaya çıkar, ateşle ilgili değildir. Spondilit brusellozlu hastaların %10-65 inde görülür. Hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet, abseleşmeye neden olabilir. Spondilitle beraber sakroiliit, nörobruselloz, genç erişkin hastalarda orşit, epididimit görülebilir. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma %90 vakada

saptanabilir. Spinal kord basısı, radikülopati, spinal instabilite varlığında cerrahi girişim, antimikrobiyal tedavi sonrasında rehabilitasyon uygulamaları gereklidir (100).

Brusella artritinde eklem sıvısı incelendiğinde mononükleer hücrelerde artış vardır ve vakaların yarısında bakteri tespit edilebilmektedir. Bazı hastalarda ise dolaşan immün komplekslere bağlı reaktif postenfeksiyöz spondiloartropati meydana gelebilir (3).

2.6.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Hastaların %70'inde gastrointestinal sistem semptomları bulunmaktadır. Bunlar arasında, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal veya kabızlık, kilo kaybı yer alır (2,3). *B. melitensis*'in yol açtığı kolit ve ileit olguları bildirilmiştir. Brusellozlu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. *B. abortus* granülomatöz hepatit yaparken, *B. melitensis* enfeksiyonunda periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülebilir. Bununla beraber karaciğer fonksiyon testlerindeki artış yüksek değildir. Akut veya kronik seyirli vakaların %30-60'da karaciğer fonksiyon testlerinde 1.5-2 kat artış vardır. Hastaların %15-60'ında yumuşak hassas hepatomegali bulunur (3,101,102).

2.6.3. Hematolojik Bulgular

Hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni oluşabilir; lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir. Bruselloz olguları oluşturduğu hematolojik tablolar nedeniyle bazen hematolojik ve onkolojik hastalık ön tanısı ile hematoloji ve onkoloji servislerine yatırılabilirler. Anemi ve lökopeni oldukça sık izlenirken, trombositopeni, pansitopeni, bisitopeni, akut hemoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon daha az izlenmektedir. En sık ve en ciddi hematolojik anormallik yapan brusella türü *B. melitensis*'dir

(103). Hematolojik anormallikler genellikle geçici olup başarılı bir antimikrobiyal tedaviden sonra normale dönmektedir (3).

2.6.4. Nörolojik Bulgular

Brusellozda her ne kadar depresyon ve mental bozukluklar görülse de, santral sinir sistemine direkt invazyon olguların %3-17.2'sinde bildirilmiştir (104,95,105). Sinir sistemi komplikasyonları arasında; menenjit, ensefalit, miyelit-radikülönörit, beyin absesi, epidural abse, demyelinizan sendrom ve meningovasküler sendromlar yer almaktadır. Bunlar içinde en sık akut veya kronik menenjit görülür. Hastalıkta ilk belirti olabileceği gibi geç dönemde de ortaya çıkabilir. Vakaların %50'sinden azında ense sertliği meydana gelir (3,106,89). Nörobrusellozda tanı, klinik bulguları olan hastalarda serumda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) aglütinasyon testinin pozitifliği, BOS glukozunun azalması, protein artışı, pleositoz varlığı ile konmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu tanısı konan hastaların BOS'larından etken izole edilme oranı %0-30 arasında değişmektedir (3).

2.6.5. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Brusella endokarditinde daha çok aort ve mitral kapaklar tutulur. Olguların %2'den azında endokardit gelişebilir ancak mortalite yüksektir. Endokardit şüphesi olan vakalarda ekokardiyografi ile valvüllerin durumu incelenmelidir. Bu vakalarda antimikrobik tedavi yetersiz kalabileceğinden, cerrahi girişim gerekebilir. Diğer kardiyovasküler sistem bulguları arasında miyokardit ve perikarditte sayılabilir. Akut brusellozda nadiren derin ven trombozu da görülebilir (3).

2.6.6. Genitoüriner Sistem

Renal tutulum olgularda nadir görülür. İnterstisyel nefrit, piyelonefrit, eksudatif glomerulonefrit ve IgA nefropatisi bildirilmiştir. Orşit brusellozlu erkeklerin %20'sinden fazlasında görülebilir. Orşit tablosuyla gelen hastaların zaman zaman tümör ön tanısıyla opere edildiği bildirilmektedir (107). Antibiyoterapi ile düzelebilen bir tablo olması nedeniyle cerrahi girişim öncesinde epidemiyolojik öykü sorgulanarak hastaların bruselloz yönünden incelenmeleri gerekmektedir. Tedavi sonrası relaps ya da oligospermi, aspermi gelişebilir. Bayanlarda genitoüriner sistem tutulumu daha nadir görülmekle beraber salpenjit, servisit ve pelvik abse gelişebilir (3,108).

Brusella hayvanlarda plasentanın koryoamniyotik zarına yerleşerek (eritriol varlığı nedeniyle) düşüklere neden olmaktadır. İnsan plasentasında eritriol bulunmaması nedeniyle insanlarda bruselloza bağlı düşük riski, diğer bakteriyel enfeksiyonların seyrinde görülebilecek düşük riskinden fazla değildir (2).

2.6.7. Cilt Bulguları

Deri lezyonları brusellozlu hastaların yaklaşık %5'inde görülebilir (3). Kutanöz bulgular ilk defa 1940 yılında tanımlanmıştır (109). Brusellozda cilt bulguları; direk inokülasyon, hipersensitivite reaksiyonu, immün kompleks birikimi ve hematojen yayılım sonucu mikroorganizmaların cilde invazyonu sonucu gelişir (110,111). Bruselloz hastalarındaki karakteristik cilt lezyonları; makülopapüler erüpsiyon, eritema nodosum benzeri lezyonlar, psoriasiform lezyonlar, palmar eritem, palmar egzema ve malar erüpsiyonlardır (85).

2.6.8. Pulmoner Sistem Bulguları

Brusellozda pulmoner enfeksiyon hematogen yayılım veya direkt inhalasyon yolu ile mikroorganizmanın alınmasına bağlı gelişir. İnhalasyon yolu ile enfeksiyonun alınan vakalarda; bronşit, bronkopnömoni, akciğerde soliter ve multipl nodül, akciğer absesi, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon, ampiyem meydana gelebilir. Yapılan balgam kültürlerinde *Brucella* spp. identifikasyonu nadirdir (3).

2.6.9. Okuler Lezyonlar

Brusellozlu hastalarda çok çeşitli göz bulguları bildirilmiştir. Üveit genellikle geç komplikasyondur. Kronik iridosiklit, numuler keratit, multifokal choroidit ve optik nörit diğer bulgulardır. Brusella üveiti bir non-enfeksiyöz immün yanıttır ve sistemik kortikosteroidlere iyi yanıt verir (3).

2.6.10. Atipik Tablolar

Bruselloz tüm sistemleri tutabilmesi nedeniyle çok çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Bu nedenle hastalığın endemik olduğu ülkemizde, özellikle ateşin eşlik ettiği her durumda bruselloz akla getirilmelidir. Tiroidit, pankreatit, kolesistit, perikardit tabloları ile seyreden bruselloz olguları bildirilmiştir (112).

Memede apse oluşumu, mezenter lenf bezi büyümesine bağlı akut batın tablosu, disk hernisini taklit eden testis tümörü kliniği ile bulgu veren olgulara rastlanmaktadır (113,114,115,116). Tablonun çeşitliliği nedeniyle ülkemizde her hastanın değerlendirilmesi sırasında, özellikle ateşin eşlik ettiği her durumda bruselloz yönünden epidemiyolojik öykünün sorgulanması doğru ve erken tanı açısından önemlidir (4).

2.7.Tanı

Hastalığın belirti ve bulguları özgün olmadığı için hastadan kapsamlı bir öykünün alınması önem taşımaktadır. Tanı; hastanın hikayesi, fizik muayenesi, radyolojik bulgular ve laboratuvar verileri ile konulur. Rutin laboratuvar testlerinde lökosit sayısı genellikle normaldir veya azalmıştır. Nadiren $10.000/mm^3$ 'ün üstüne çıkar. Hastanın lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Bazı vakalarda anemi ve trombositopeni de görülebilir. Eritosit 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 (12). İnsan brusellozun tanısında en uygun örnekler kültür için kan ve kemik iliği, serolojik testler için ise serumdur. Etken en sık olarak kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilir. Dalak, karaciğer biopsi materyalleri, abseler, eklem sıvısı, BOS gibi örneklerden de etkeni izole etmek olasıdır. En uygun sonucu almak için ateşli dönemlerde birden fazla kan kültürü ve mümkünse antibiyotik kullanımından önce alınmalıdır. Alındıktan sonra 1 saat içinde işlenmeyecek örnekler buzdolabında saklanmalıdır. Akut faz serum örnekleri semptomların başlangıcından hemen sonra; konvelesan faz serum örnekleri ise 14-21 gün sonra alınmalıdır. Serum örneklerinin saklanması durumunda dondurulmalıdır. Eğer dondurma işlemi mümkün değilse serumun her ml'sine %1'lik 10 µl merthiolat eklenir (8).

2.7.1. Direkt Tanı Testleri

Bruselloza neden olan suşun kültürden izolasyonu ya da antijenlerinin ve nükleer materyallerinin moleküler tekniklerle gösterilmesi temeline dayanan testlerdir.

2.7.1.1.Kültür

Altın standart kabul edilen mikroorganizmanın izolasyonudur. Kültür için solid (katı) ve sıvı besiyerleri kullanılır. *Brucella* spp. Kanlı agar, çikolata agar, tripticase soy agarda ürer (42).

2.7.1.1.1.Manuel kültür metotları:

1. Monofazik kan kültür metodu; klasik bir yöntem olup *Brucella* spp.'nin üremesi için 30 gün uzun gibi bir süresi gerektirebilir. Tüm ekimler çift yapılarak biri %5-10 CO₂'li ortamda 37 °C'de enkübe edilmelidir. Üremenin saptanması amacı ile 3-5 günde bir katı besiyerlerine pasaj yapmak gerektirmektedir. Bu durum iş yükünü arttırdığı gibi kontaminasyona da yol açabilir. Ortalama üç haftada üreme saptanır (3,117).
2. Bifazik kültür metodu; Tekrarlayan pasajlarla kontaminasyondan kaçınmak için Castenada tarafından geliştirilmiş katı ve sıvı besiyerleri aynı şişede olduğu kültür ortamlarıdır. Bu şişeler %10 CO₂ eklenmiş havanın karışımı yerleştirilmiştir ve sıvı katı besiyeri katı besiyerinin üzerinden akar ve inkübasyondan sonra her 3 günde bir muayene edilir. Katı besiyerinde her hangi bir koloni görüldüğünde subkültür yapılır, eğer koloni yoksa inkübasyona ve 3 günde bir kontrole devam edilir. Bu metot genellikle bir haftada üreme saptanır. Ortalama 10 günde üreme saptanır.

2.7.1.1.2.Otomatik kan kültür sistemleri:

Sisteme ait yöntemle sistem otomatik olarak üremeyi bildirir. Bu yöntemle 2-3 gün gibi kısa sürelerde üreme saptanır. Bakteriyemi bütün hastalarda görülmediği için üreme saptanmayabilir (117). Bakteri izolasyon süresini kısaltmak için lizis konsantrasyon yöntemi uygulanmakta ve bu yöntemin Castaneda (bifazik besiyeri)'ya göre %20 daha başarılı olduğu bildirilmektedir. Bu yöntemde hücre içi bakterilerin açığa çıkması sağlanır. Santrifügasyonla yoğunlaştırılan bakteri süspansiyonu agar içeren besiyerine ekilir (61). İzolasyonda kısa sürede sonuç alabilmek amacıyla ticari otomatik kan kültür sistemlerinden de yararlanılabilir. Otomatik sistemlerin üreme uyarı sistemleri mevcuttur. BACTEC (Becton Dickinson), BACT/ALERT (Bio-Merieux) brusella türlerinin üretilmesi için yeterli özelliklere sahiptir (118,119).

Brusellaların üretiminde %5 koyun kanlı agar, triptoz agar, triptikaz soy agar, serumlu dekstroz agar, gliserol dekstroz agar ve kan kültür şişeleri kullanılan besiyerlerinden bazılarıdır. Tüm temel ortamlar brusella dışındaki organizmaların üremesini engellemek için

antibiyotik eklenerek seçici hale getirilebilir. Bu amaçla belirli oranlarda Polimiksin B, basitrasin, sikloheksimid, nalidiksik asit, nistatin, vankomisin içeren antimikrobik komplekslerin kullanılması uygun olmaktadır. Etkenin direkt izolasyonu için genelde katı besiyerleri tercih edilmektedir. Bu besiyerlerinin en önemli avantajlarından birisi gelişen bakteri kolonilerinin morfolojilerinin incelenmesiyle tanıya katkı sağlamasıdır. Kanlı agar plağında 48 saatlik inkübasyondan sonra nokta şeklinde, renksiz, nonhemolitik koloniler şeklinde görülürler ve mikroskopide ince, solgun boyanan gram negatif kokobasiller görülür (120). *Brucella* spp. morfolojik, kültürel ve serolojik özelliklerine göre tiplendirilir. Ancak doğrulama oksidatif metabolizma, faj tiplemesi veya genotipleme işlemlerini gerektirir. Hızlı bakteriyel identifikasyon sistemlerinde yanlış identifikasyonlar olabilir (örneğin API'de), *Moraxella phenylpyruvica* olarak değerlendirilebilir (42).

Kronik brusellozlu vakalarda kan kültürleri her zaman olumlu sonuç vermeyebilir. Böyle subakut ve kronik bruselloz vakalarında etkenin üretilmesi için kemik iliği kültürü önerilir. Menenjitli olgularda BOS'dan hepatit belirtileri ile seyreden vakalarda karaciğerden alınan kültürle etkeni üretme olasılığı vardır. Brusellozlu hastaların kan kültürlerinden bakteriyi izole etme oranı % 53.4-90 arasında değişmektedir ve kronik hastalarda duyarlılık oldukça düşüktür (61,121).

Kemik iliği kültürlerinden pozitif sonuç alma süresi kan kültürüne oranla daha kısa olmaktadır. Bakterilerin kültürden izolasyonunu sınırlayan en önemli faktörlerin başında antibiyotik kullanımı gelmekte ve antibiyotik kullananlarda kan kültürlerinden önemli ölçüde hatalı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Antibiyotik kullananlardan kemik iliği kültürlerinin yapılması durumunda daha olumlu sonuçlar alınmaktadır (61).

2.7.1.1.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Brusella bakterilerine disk difüzyon testi uygulanmamalıdır. Çünkü in vitro olarak çok geniş bir yelpazede duyarlılık göstermelerine rağmen in vivo etkinlik çok azdır. Bu da intrasellüler yerleşimi ile açıklanır (122,123).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2007 yılında yayımladığı dökümanda sıvı dilüsyon yöntemini önermiş ve sadece dört antimikrobik ilaç için sınır değer belirlenmiştir (124).

Tetrasiklin: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı)

Doksisiklin: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı)

Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX): $\leq 2/38 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı)

Streptomisin: $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ (Duyarlı)

Yine bu standartlarda duyarlılık testlerinin en az 'Biyogüvenlik Seviye 2' önlemleri altında yapılması önerilmekte, bu sistemden yoksun olan laboratuvarların suşları referans merkeze göndermeleri gerektiği vurgulanmaktadır. Dilüsyon yöntemleri zaman alıcı, kolay olmayan yöntemlerdir. Son yıllarda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) tayini yapabilen E test (AB Biodisk; Sonla, İsveç) antibiyotik duyarlılık testi, başarıyla kullanılan yöntemlerden biri olmuştur (124).

2.7.1.1.4.E-Test Yöntemi (AB Biodisk, İsveç)

Yayılım temeline dayanan, plastik stripler üzerinde bulunan antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği bir duyarlılık yöntemidir. Stripin bir tarafında ilaç, belirli ve sürekli bir konsantrasyon değişimi olacak şekilde bulunur. Diğer yüzünde de antimikrobiyal ajanın stripin ucundan olan uzaklığa karşılık gelen konsantrasyonları bir cetvel gibi sıralanmıştır. Standart bakteri inokulumu, test için uygun katı besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra stripler yerleştirilir. İnkübasyon süresi sonunda elips şeklindeki inhibisyon alanının stripi kestiği konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenir. E-test stripleri -20°C 'de saklanır. Kullanımdan 30 dakika önce çıkarılıp oda sıcaklığına ulaşması sağlanır (124).

2.7.1.2.Moleküler Testler

2.7.1.2.1.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Brusellozun tanısında 1990 yılından itibaren kullanılmakta olan PCR duyarlılığının yüksek olması, hızlı olması, herhangi bir vücut dokusunda uygulanabilmesi ve bulaştan 10 gün sonra bile pozitif sonuç vermesi açısından önemli bir gelişme olmuştur. Fakat hastalık geçtikten 5 ay sonra da PCR'ın pozitif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (125,126,127). Brusella teşhisinde PCR spesifik ve yüksek sensitif bir tanı aracı olarak kabul edilmiştir (128). Tanı amaçlı kullanılabileceği gibi, tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. DNA düzeyinde *Brucella*'ya en yakın bakteri *Ochrobacterum*'dır, çapraz reaksiyon olabilir ancak çok nadirdir, ayrıca bu bakteri ile enfeksiyon da çok nadirdir (129).

2.7.1.2.2.Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)

Türe özel RFLP, genusun üyelerini ayırmada kullanılabilir molekül testlerinden biridir (42).

2.7.2. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler)

Bu yöntemler hastalığa neden olan mikroorganizma ya da bu mikroorganizmanın antijenlerine organizmanın verdiği bağışık yanıt sonucu oluşan antikorların serolojik olarak belirlenmesi; antijenlere karşı organizmada ortaya çıkan aşırı duyarlılığın ‘deri testleri’ ile araştırılması ile yapılan tanı yöntemleridir. Tanıda kullanılan serolojik testlerin birçoğu diğer bakterilerle çapraz reaksiyon veren antilipopolisakkarit antikorların tespitine dayanmaktadır (130).

2.7.2.1.Hızlı Aglütinasyon Testleri

Bu testlerde bakterinin konsantrasyonu belli değildir. Alınan pozitif sonuçların serum tüp aglütinasyon testi ile doğrulanması gerekir (42).

1. **Rose Bengal Testi:** Wright tüp aglütinasyon testi ile oldukça uyumlu sonuçların alındığı tamponlanmış reaktifler ile düşük pH’da (pH:3.65) aglütinasyon temeline dayanan tarama testidir. Ticari olarak kullanılan kitlerde *B. abortus* antijeni kullanılmaktadır. Total IgG ve IgM antikorlarını saptar. Standardize edilmiş en hızlı ve duyarlı tarama testidir. Aktif enfeksiyonda duyarlılık yüksek iken (%96-100) kronik enfeksiyonda bu oran düşer (%33-50). Endemik bölgelerde tüm ateşli hastalara uygulanmalıdır. *Y.enterocolitica O:9* suşuyla verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitifliklere yol açabilir (3,86,120,131).

2. **Lam Aglütinasyon Testi:** Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon deneyi (SPOT testi) özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan kan ile bir ön deney olarak kullanılır (86).

3. **Mikroaglutinasyon Testi:** Değişik boyalarla boyanmış Brucella antijenleri ile mikropleytler kullanılarak yapılır ve STA'dan az antijen ve daha kısa inkübasyon zamanı gerektirir (132).

4. **Kart Test:** Esas olarak hayvan serumunu test etmek için hazırlanmış, tamponlanmış, boyanmış bakteri süspansiyonunun kullanıldığı makroskobik bir aglutinasyon testidir (86).

2.7.2.2. Tüp Aglutinasyon Testleri

1. **Serum Tüp Aglutinasyon Testi (Wright Testi):** Serumda total IgG ve IgM antikorlarını ölçer. Üç haftalık bir hastalık süresinden sonra, hastaların %97'sinden fazlasında enfeksiyon serolojik olarak saptanabilir. Test titresinin 1/160 ve üstü olması aktif enfeksiyon için önemli bir kanıt olarak düşünülmektedir (131).

Wright testinin avantajları basit, genellikle ilk pozitifleşen test olması, akut enfeksiyonda yüksek duyarlılık ve özgüllükte olması, tekrarlanabilir ve güvenilir olmasıdır. Hastalık evresini saptayamaması, uzun süre yüksek titrede antikor varlığı, çapraz reaksiyon vermesi, prozon fenomeni nedeni ile yanlış negatif sonuç vermesi ise dezavantajlarıdır. Uygun antibiyotik tedavisine karşın olguların %5-72'sinde anlamlı Wright testi titrasyonları iki yıla kadar yüksek kalabilmektedir (133) Diğer bir dezavantajı ise bu testin *B. canis* enfeksiyonu tanısında kullanılmamasıdır (121).

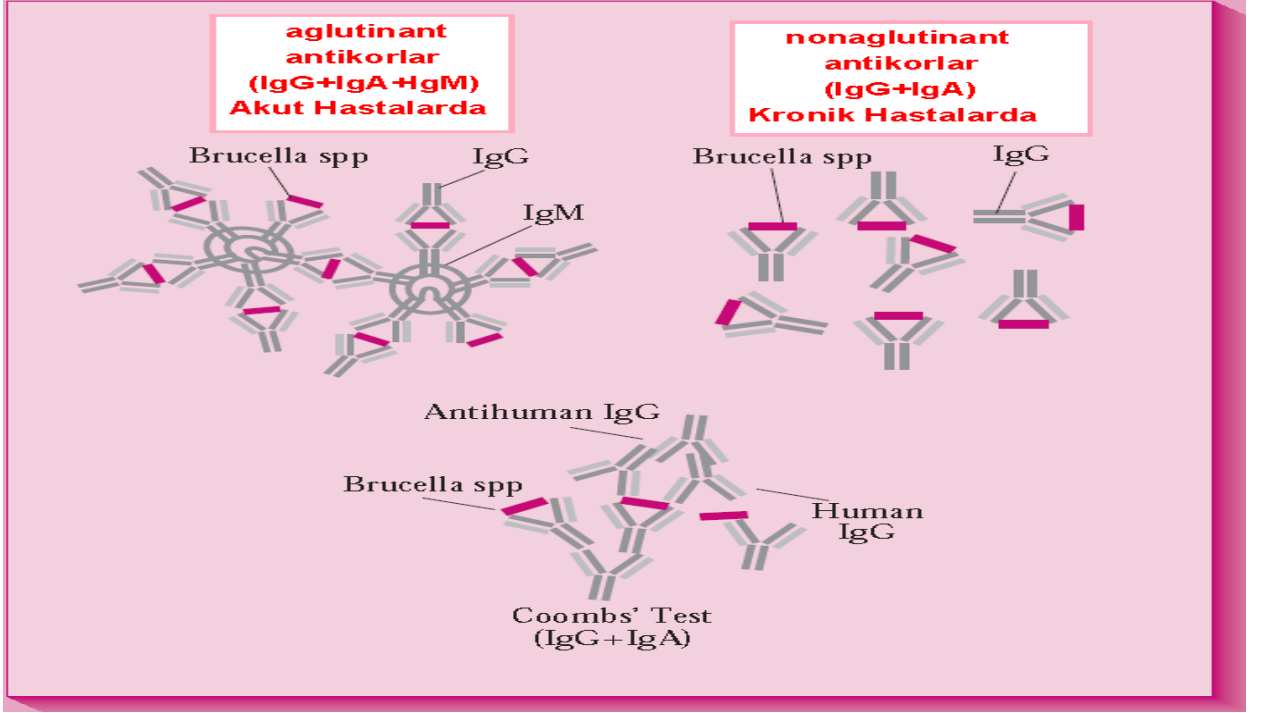
Bu testte yalancı negatiflik sonuçları; prozon fenomeni, hastalığın erken döneminde olması ve blokan antikor varlığında gözlenebilir. Prozon etki, aglutinasyonun, serumun düşük dilüsyonunda ve özellikle serumun yüksek titrede antikor içerdiği zaman maskelenmesidir. Sıklıkla 1/20 dilüsyonda görülür 1/80 veya üstü dilüsyonlarada nadirdir (42). Blokan antikorlar, Griffiths tarafından 1947 de tanımlanmıştır. Smooth LPS'ye karşı oluşan antikorlardır ve IgG1 ve IgG2 izotipleridir. Blokan antikorların varlığı coombs testi ile saptanabilir (64).

Yalancı pozitif sonuçlar ise *Francisella tularensis*, *Escherichia coli O116 ve O157*, *Salmonella enterica* serovar *urbana*, *Yersinia enterocolitica O:9*, *Vibrio cholerae*, *Xanthomonas maltophilia* ve *Afipia chevelandensis*'e karşı oluşan antikorlar ile çapraz

reaksiyona bağılıdır. Yalancı pozitif ve negatif sonuçlar dilüsyonların 1/320'den daha fazla yapılmasıyla önlenabilir (3,133).

2. **Rivanol (Diamino 6,9 Etoxy Acridin) ve 2-Mercapto Ethanol'ü Aglütinasyon Testi:** Bu testler; IgM pentamerinin disülfid bağlarının indirgenmesini temel alır ve serumun bu maddeler ile muamelesi sonucu Ig M aglütinasyon yeteneğini kaybederken IgG etkilenmeden kalır. Wright testi aglütinasyon yapan antikörlerin (IgG ve IgM) total miktarını belirlerken bu testler IgG miktarını tespit için kullanılır (120). Bu maddelerle işlem görmüş serumlarla yapılan aglütinasyon deneylerinin yine olumlu bulunması Ig G antikörlerine bağlı olup hastalığın kronikleştiği anlamını taşır (134). Wright testi ile bu testin birlikte kullanımı akut olguların ayırt edilmesinde ve takibinde önemlidir (135).

3. **Coombs Testi:** Bazen subakut bruselloz olgularında klinik olarak bruselloz düşünülmeyle birlikte brusella aglütinasyon testi yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Ayrıca kronik enfeksiyonlarda, relapslarda ve endemik bölgelerde Brusella'ya karşı oluşan antikör seviyeleri artar. Bu olgularda artan antikörlerin çoğu aglütinasyon göstermeyen IgG antikörleridir (blokan antikörler, inkomplet antikörler). Bu hastaların serumları blokan antikörler açısından araştırılmalıdır. Aglütinasyon deneyinde aglütinasyon vermeyen tüplerdeki bakteriler tuzlu su ile üç kez yıkanıp küçük tüplerde yeniden süspansiyon hazırlandıktan sonra her tüpün üzerine birer damla Coombs serumu (anti insan serum globulini) damlatılır. Tekrar etüve kaldırılarak 24 saat sonra yeniden değerlendirilir. Bu test IgG ve IgA tipindeki antikörleri saptar. Bu metod ile prozon olayının hemen hemen tamamını elimine edilir (133).



Şekil 2.7. Akut ve kronik bruselloz hastalarında gelişen antikorlar

2.7.2.3.ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Akut ve kronik bruselloz tanısında immünglobulin sınıflarının profilini veren hızlı, yüksek duyarlılıklı, özgül ve güvenilir bir yöntemdir (117). Nörobruselloz vakalarında, BOS'ta antikor aramak için ELISA testi uygun bir yöntemdir (118). Hastalığın seyri sırasında IgG, IgM, IgA antikor titrelerindeki değişiklikler ELISA yöntemiyle klasik serolojik testlerden daha iyi tespit edilir ve bu test kronik bruselloz tanısında iyi bir seçenektir (136,137). Wright testinden farklı olarak immünglobülinlerin farklı sınıflarını ve titrelerini tayin etmek mümkündür (138). Son zamanlarda geliştirilen 'Competitive Enzyme Immunoassay (CELISA)' testinin özgüllüğü %96.5-100 duyarlılığı ise %94.8-100 arasında bulunmuştur. İnsan brusellozunun tanısında uygun bir test olduğu ve bir doğrulama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (139).

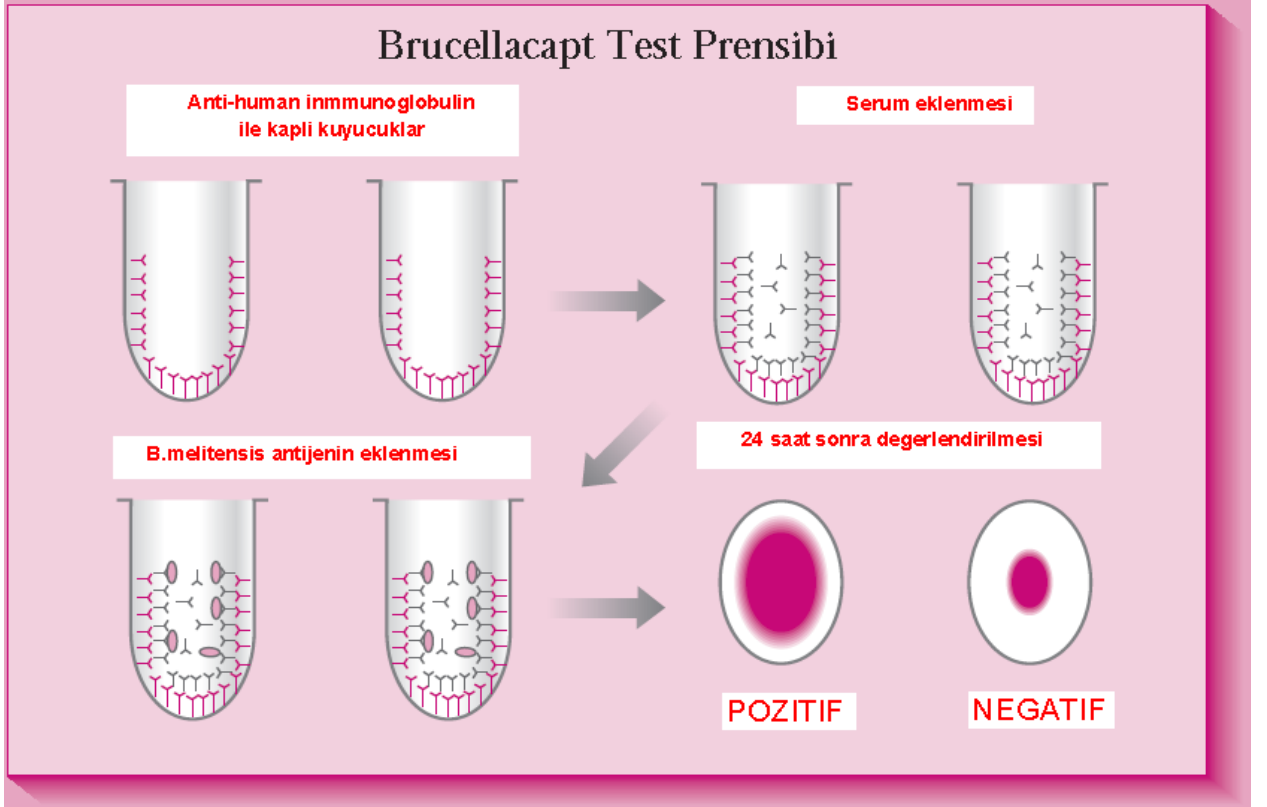
2.7.2.4.Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

Wright testi sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi geç kronik dönem veya aşılmalarda KFT önemli bir tanı yöntemidir. Bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir (3)

Antikomplementer aktivitenin ortaya çıkması, kompleman gibi kararsız reaktiflerin kullanılması, hastalığın başlangıç dönemlerinde kompleman fiksasyonuna yanıtın tespit edilmesindeki yetersizlik ve teknik gereksinimler gibi dezavantajlara sahiptir (120,140).

2.7.2.5.Brucellacapt (Wright Testi+Coombs)

Brucellacapt, kuyucuklarda gerçekleşen ve Coombs antiserumu ile yapılan brusella aglütinasyon testidir. Brucellacapt yönteminde kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgA ve IgM antikörlerine karşı antikörlerle (Coombs antikörleri) kaplı olduğundan brusellaya karşı oluşan 3 antikoru da tespit eder. Brucellacapt Rose bengal veya Wright testi ile pozitif bulunan vakalar için bir doğrulama testi değildir. Bu testler ile yakalanamayan bruselloz vakalarını tespit eder. Wright testi ve Coombs testi için pozitiflik sınırı 1/160 ve üstü, Brucellacapt için ise 1/320 ve üstü olarak alınmıştır. Coombs testi ile IgA ve IgG antikörleri, Brucellacapt ile ise IgG, IgA ve IgM total antikörler tespit edildiği için Brucellacapt titrasyonları Coombs'lu tüp aglütinasyon testine göre daha yüksek çıkmaktadır. Tanısal etkinliği Coombs testine eşittir. Rose bengal testi veya dipstick test gibi hızlı testlerin yerini alamaz. Pahalı, kompleks ve zaman alıcıdır. Coombs testi gibi ikinci seviye bir testtir (141,142,143).



Şekil 2.8. Brucellacapt testinin pozitif ve negatif reaksiyonu

2.7.2.6.Brucella Dipstick Test

Brucella spesifik IgM antikorlarının araştırılması için yararlıdır. Uygun laboratuvar şartları olmayan yerlerde ve kırsal bölgede hızlı tanı testi olarak kullanılabilir (144). Dipstick ısıya direçli antijeni; *B. abortus* 1119-2'nin sıvı kültürünün yıkanmış hücrelerinin 95°C'de ısıtılmasını takiben hücre kalıntılarının santrifügasyon ile kaldırılmasıyla hazırlanır. Hazırlanan bu preparat nitroselüloz banda belli bir çizgi olarak nitroselülozu kaplayarak uygulanmıştır. Testin sensitivitesi hastalığın ilk 2 ayında %89 ve hastalığın 2-4 aylarında %83.1 olarak bulunmuştur. Testin hesaplanan spesifitesi ise %98.6 olarak bulunmuştur. Testin uygulanmasının kolay oluşu, özel ve çok fazla deneyimli personel gerektirmemesinden dolayı saha kullanımı için uygun olduğu belirtilmiştir (145).

2.7.2.7.Floresan Polarizasyon Deneyi

Floresan polarizasyon deneyinin sığır, domuz, koyun, keçi ve bizon gibi hayvanların brusellozunun serolojik tanısında uygun olduğu kabul edilmektedir (146).

2.7.2.8.Immünfloresan Test (IFT)

Konvansiyonel metodlarla karşılaştırıldığında farklı antikör sınıflarını saptamada kullanılır (133).

2.7.2.9.Deri Testleri

Geç tip aşırı duyarlılık testleri bruselloz tanısında yardımcı olmakta, özellikle geviş getiren hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsanlarda da kullanılan bu testlerde; antijen olarak öldürülmüş *Brucella* bakterileri, saflaştırılmış bakterilerin 21 günlük kültür süzüntüleri ve ticari olarak hazırlanmış saflaştırılmış rekombinant bakteri proteinleri kullanılmaktadır. Testte kullanılan antijenlerin lipopolisakkarit içermemesi gerekmektedir. Aksi halde diğer gram negatif bakteri enfeksiyonlarda çapraz reaksiyonlar alınması nedeniyle testin tanısız değeri olmaz. Brusellin allerjik deri testleri; tarama testi veya tamamlayıcı test olarak yardımcı olmaktadır. Brusellozun allerjik tanısında en sık kullanılan test 'Brucellergen' deri testidir. Brucellergen bir nükleoprotein kompleksi olup deri içine enjekte edildikten sonra 24 saat içinde injeksiyon yerinde kızarıklık, ödem ve sertlik meydana gelmesi durumunda kişinin *Brucella* bakterilerine karşı aşırı duyarlı olduğuna karar verilir (120).

2.7.2.10.Radio Immuno Assay (RIA)

Testte kullanılan anti-human antikörler ¹²⁵Iodine ile işaretlenir ve *Brucella*'ya karşı oluşan antikörler saptanır. Bu testin duyarlılığının yüksek olmasına rağmen kompleks olması ve radyoaktif madde kullanılması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (126,131).

2.8.Radyolojik Tetkikler

İskelet sistemi tutulumu olan olgularda direkt grafiler yararlıdır. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma %90 olguda saptanabilir. Vertebral osteomyelit, sakroiliit veya artrit şüphelenilen olgularda ilgili bölge bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans 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 Akciğer grafisi çoğunlukla normaldir (13,97).

2.9.Tedavi

Brusella türlerinin intrasellüler yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide problemler yaratmaktadır. İn vitro çalışmalarda birçok antibiyotığın brusella suşlarına etkili olmasının belirlenmesine karşın, bu bakterilerin makrofaj ve retikuloendotelial sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle in vivo tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır. Bu nedenle verilen antibiyotığın 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. Antibakteriyel ajanlar brusellozun tedavisinde semptomların süresini kısaltır ve komplikasyonların insidansını azaltır (3,89,147). 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, streptomisin, rifampisin ve florokinolonlardır (148). İn vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler

in vivo tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır (3,149). Streptomisin yerine gentamisin (5 mg/kg/gün) veya netilmisin (10-14gün) kullanılabilir. Tobramisine in vitro direnç vardır (3,89,150,151).

Ko-trimaksazol, bruselloz tedavisinde başta monoterapi şeklinde uygulanmış, ancak yüksek relaps oranları nedeniyle terkedilmiştir. Ko-trimaksazol, rifampisin veya aminoglikozidlerle kombine edilerek 8 yaşından küçük çocuklarda, gebelerde, emziren annelerde ve tetrasiklin türevlerine intoleran hastalarda kullanılabilir (3,151,63).

Kinolonlar, hücre içinde geçişlerinin iyi olması nedeniyle bruselloz tedavisinde monoterapi olarak denenmiş, fazla relaps görülmesi üzerine kombine tedavi rejimleri içinde kullanımına başlanmıştır (3,151). Makrolitlerden azitromisin, brusella tedavisinde tek başına veya streptomisin ile kombine tedavileri hayvan çalışmalarında denenmiş, ancak standart tedavi rejimleri kadar başarılı bulunmamıştır (151,148).

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. Tedavide en etkin ajanlar tetrasiklinlerdir. İlk seçilecek tedavi rejimi, doksisisiklin 2x100mg, oral (6 hafta) + streptomisin 1gr/gün, İM (3 hafta) kombinasyonudur. Bu kombinasyon relaps oranı en düşük tedavi rejimidir. İkinci seçilecek tedavi rejimi, doksisisiklin (2x100mg)+ rifampisin(1x600-900mg, 6 hafta)süreyle kombine kullanımındır (3,89,150,151).

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 (3). 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 rifampisinin tek doz 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir (152).

2.9.1. Nörobruselloz Tedavisi

Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS'a iyi geçebilmeli ve tercihen bakterisid 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 (63,153). Brusella menenjitisi tedavisinde, bakterinin duyarlı olduğu belirlenen III. kuşak sefalosporinler, BOS'a iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler (3).

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 $100/\text{mm}^3$ ve altına ininceye, ayrıca BOS'da antikor titresi azalmaya başlayıncaya kadar tedaviye devam edilir (154,155).

2.9.2. Lokomotor Sistem Tutulumu Olan Bruselloz Olgularında Tedavi

Osteoartiküler tutulum gösteren olgularda tedavi süresi uzun olmalıdır (en az 8-12 hafta). Spondilitte cerrahi tedavi spinal instabilite, 'cauda equina' sendromu, ekstradural inflamatuvar basıya bağlı ağır kas güçsüzlüğü veya vertebra cisminde kollaps durumunda uygulanmalıdır (2).

2.9.3. Endokarditli Bruselloz Olgularında Tedavi

Brusella endokarditinin tedavisinde doksisisiklin ile birlikte iki farklı ajanın kombine kullanılması gereklidir. Doksisisiklin + rifampisin ± ko-trimaksazol kullanılabilir. Çoğu olgu medikal tedaviye ilaveten cerrahi girişim de gerektirir. Tedavi süresi 6-9 ay olabilir (3,89).

2.9.4. Çocuklarda Bruselloz Tedavisi

Sekiz yaşından küçük çocukların tedavisinde rifampisin + ko-rimaksazol (4-6 hafta) veya rifampisin(4-6) hafta + gentamisin (5 mg/kg/gün, 5-10 gün) verilebilir (3,89).

2.9.5. Gebelerde Bruselloz Tedavisi

Gebelik ve emzirme döneminde rifampisin + ko-trimaksazol veya rifampisin + gentamisin veya seftriakson kombinasyonları tercih edilmelidir (3,89).

2.9.6. Özel Durumlarda Tedavi Yaklaşımı

Hepatik, splenik, paraspinal veya diğer yerleşimli brusellar apselerin tedavisinde medikal tedaviye ilaveten apsenin cerrahi drenajı sağlanmalıdır. Bu olgularda da tedavi süresi hastaya göre ayarlanmalıdır (89,148).

2.10.Korunma ve Kontrol

İnsanlarda brusellozun önlenmesi, evcil hayvanlarda brusellozun kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır. Bu açıdan veteriner hekimlerin tıp doktorlarıyla işbirliği halinde çalışması önem taşır. Brusellozun korunma ve kontrolünde; kuzu ve oğlaklar 4-5 aylık iken *B. melitensis* Rev-1 aşısı ile aşılanmaktadır. *B.melitensis* Rev-1 suşundan hazırlanan canlı, attenuue, liyofilize bir aşıdır. Her bir doz aşı $1-3 \times 10^9$ mikroorganizma içerir. Rev-1 aşısı ile aşılanan koyunlarda ikinci veya üçüncü gebeliğin sonuna kadar korunma sağlanmaktadır. Gebe hayvanlarda abortlar meydana getirdiği için ergin hayvanlara uygulanmaz. Ergin dişi hayvanlara *B. melitensis* Rev. 1 Ergin aşısı uygulanır. Sığırlarda bruselloza karşı bağışıklık oluşturmak için *B. abortus* S-19 aşısı 4-8 aylık danalara uygulanmakta olup, bu aşı hayvanları 4.-5. gebeliğe kadar korumaktadır. Son yıllarada *B. abortus* biyotip-1'in rough kültüründen elde edilen RB-51 suşunun aşı suşu olarak kullanılması önerilmektedir (3,148,156). *B. suis* veya *B. canis*'e karşı aşı yoktur. Hayvanlara etkili olan adı geçen aşılar insanlara karşı patojeniktir ve insanlarda bruselloza neden olabilir. İnsanlar için güvenli ve etkili bir aşı yoktur. Brucella türlerinin biyolojik silah olarak kullanılabileceğinden aşı getirilmesine ihtiyaç vardır (2).

Özellikle kırsal kesimde yaşayan halkın bilinçlendirilmesi tüketilen süt ve süt ürünlerinin kaynatılarak veya pastörize edilerek hazırlanması sağlanmalıdır. Toplumda çiğ süt tüketilmemelidir (3). Çiğ süttten peynir ve yağ yapımı önlenmelidir. Sütün pastörize edilerek tüketilmesi, peynirlerin salamura yapılıp teneke üzerinde ve satış yerlerinde yapılış tarihlerinin belirtilmesi, enfeksiyonun epidemik olduğu yörelerde kaşar ve tulum peynirinin tüketilmesi önerilir (14).

Risk altındaki meslek gruplarının (mezbaha işçileri, et paketleyicileri, veterinerler, hayvan bakıcıları, laboratuvar çalışanları vb.) eldiven ve tüm kollarını örten giysiler giymeleri, gözlük takmaları alınacak önlemlerdendir. Laboratuvar kaynaklı brusellozdan korunmak için brusella ile ilgili işlemler bakteriyolojik emniyet kabiniinde yapılmalı; kültür plakları koklanmamalıdır (2,84).

Brusellozlu olguların Sağlık Bakanlığı'na mutlaka bildirim yapılmalıdır. Aynı süt ve süt ürünlerini yemek-içmek ve hasta hayvan ile temas etmek aile içi bulaşa neden olmaktadır.

Bu nedenle bruselloz tanısı alan kişilerin aile bireyleri taranmalı ve gerekirse tedavi önlemleri alınmalıdır. Ayrıca etler iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir (2,3,148).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışmanın gerçekleştirildiği Şanlıurfa ili, Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yer almaktadır. Şanlıurfa doğuda Mardin, batıda Gaziantep, kuzeybatıda Adıyaman, kuzeydoğuda Diyarbakır illeriyle çevrilidir. İlin güneyinde 789 km'lik Türkiye-Suriye sınırı uzanır. Yüzölçümü 19.020 km² olup 774.815 km² olan Türkiye yüzölçümünün %3'ünü oluşturmaktadır (157). Ova görünümünde olan il merkezinin rakımı 518 m'dir. Türkiye toplam nüfusu 2000 yılı genel nüfus sayım sonuçlarına göre 67.803.927 kişi olup Türkiye sıralamasında nüfus bakımından Şanlıurfa 9. sıradadır. Şanlıurfa ilinde 2009 yılı adrese dayalı nüfus kayıt sistemine göre toplam nüfus 1.613.737'dir. Şanlıurfa kent merkezinin nüfusu 468.993 olup bu nüfusun %70'i 15 yaşından büyüktür (5,158,159). Şanlıurfa ili ve merkez ilçe nüfuslarının %40'tan fazlası 0-14 yaş grubudur. 65 yaş üstü nüfusa (%3.5) bakıldığında ise Türkiye ortalamasının (%5.6) çok altında olduğu gözlenmektedir. Bu çerçevede Şanlıurfa görece genç bir nüfusa sahiptir. Yıllık nüfus artış hızlarına göre Şanlıurfa ili (%36.1) Türkiye ortalamasının (%18.3) üzerinde değerlere sahiptir (5). Şanlıurfa ilinde ortalama hane halkı nüfusu (6.7) Türkiye ortalama hane halkı nüfusu (4.5) ile karşılaştırıldığında yüksektir (157).

Şanlıurfa ilinin içinde bulunduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesi doğurganlık hızının çok yüksek olduğu (toplam doğurganlık hızı 4.19 ve 15-49 yaş arası doğurgan kadın oranı 6.61), eğitim düzeyinin son derece düşük olduğu (kadınların %63.3'ü ve erkeklerin %36.7'si okur yazar değil), sağlık hizmet ve kullanımının sınırlı olduğu (evde doğum oranı %45.9 ve bebek ölüm hızı 1000 canlı doğumda 38) bir bölgedir (160). Şanlıurfa ilinde okuryazarlık oranı çok düşüktür. Hiç eğitim görmeyen nüfus ülke genelinde nüfusun %19.2'sini oluştururken bu oran Şanlıurfa ilinde %44.2'dir. Kadınlarda okuryazarlık oranı Şanlıurfa ilinde %52'dir, yaklaşık her iki kadından biri okuma yazma bilmemektedir. Bu oran

Türkiye'deki %80 olan okuryazarlık oranına göre oldukça geridedir. Bu duruma göre Şanlıurfa ili eğitim seviyesine göre Türkiye'nin çok gerisinde bulunmaktadır (161).

Şanlıurfa ilinde işsizlik oranı 2000 yılı verilerine göre %14.5'tir ve bu oran Türkiye'nin diğer illerine kıyasla yüksektir. İşsizlik oranı erkeklerde %19.6 iken, kadınlarda %5.5'tir (5). Aynı zamanda Şanlıurfa mevsimlik tarım işçiliği nedeniyle göçün en fazla görüldüğü ildir. Nüfusun %25'i mevsimlik tarım işçisi olarak çalışmaktadır ve Güneydoğu Anadolu sulama projesinin (GAP) gelişmesine sekonder olarak bu bölgedeki mevsimlik tarım işçisinin artması beklenmektedir (162). GAP bölgesel yaşam standartlarını ve yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen suya dayalı ve insan merkezli bir çevresel kalkınma projesidir. Türkiye nüfusunun %9.7'si GAP bölgesi sınırları içinde yaşamaktadır. GAP bölgesi içinde en büyük nüfusa %21.8 ile Şanlıurfa ili sahiptir. Göç eden ailelerin yaklaşık üçte biri mayıs ayında yine yaklaşık üçte biri ise haziran ayında göç etmektedir. Burada dikkat çekici nokta söz konusu aylarda milli eğitime bağlı ilköğretim okullarında eğitim-öğretimin devam ediyor olmasıdır (163).

Şanlıurfa ilinde konut ve barınma koşulları çok iyi değildir. İl genelinde hanelerin %19'u oda başına üç ve daha fazla kişi düşen evlerde yaşamaktadırlar. İl genelinde tuvalet kullanımı konutun dışında olan evler %39, banyo kullanımı konutun dışında olanlar %11, mutfak kullanımı konutun dışında olanlar %13'tür (5).

Şanlıurfa ilinde hayvancılık ağırlıklı olarak koyun ve keçi gibi küçükbaş hayvan yetiştiriciliğine dayanır. 2009 yılı verilerine göre Şanlıurfa ilinde toplam büyükbaş hayvan sayısı 133904, koyun sayısı 2167700, keçi sayısı 207662 olarak saptanmıştır. Ülkemizdeki küçükbaş hayvanların %9.3'ü ve koyun varlığının %10.4'ü gibi önemli bir oranı Şanlıurfa ilinde bulunmaktadır. Şanlıurfa ilinde yıllık 195 bin ton süt üretilmekte olup bu oran ülke üretiminin %1.55'ine denk gelmektedir. Bu üretimin %40'ı büyükbaş, %60'ı küçükbaş hayvanlardan elde edilmektedir. Bölgede inek sütü oranı ülke geneline göre düşük seyrederken koyun sütü oranı yüksektir (5). Şanlıurfa'nın sosyokültürel dağılımına bakıldığında; il merkezinde sadece kentsel yaşam tarzı yaşayanlar değil aynı zamanda kendi ihtiyaçlarını karşılamak amacı ile az sayıda sığır ve koyun besleyenler de yaşamaktadır.

3.2.Örnek Büyüklüğü Tanımlaması

Araştırmanın evrenini Şanlıurfa kent merkezinde yaşayan 18 yaş üstü yaklaşık 328.295 kişi oluşturmuştur. İlk olarak örnek büyüklüğü $p=0.05$ (164) , $C=0.30$ alınarak %95 güven aralığında $n=811$ olarak hesaplanmıştır (165). Daha sonra hesaplanan örnek büyüklüğü 1.29 desen etkisi ile çarpılarak 1.050 örnek büyüklüğü elde edilmiştir (160). Çalışmaya alınan 1.050 kişi, 10'ar kişilik 105 kümeden elde edilmiştir. Kümeler şehir merkezindeki tüm sokakları gösteren listeden rastgele sayılar tablosu kullanılarak seçilmiştir. Örnekleme alınan hane üyelerine herhangi bir nedenle ulaşılamamışsa ya da hane üyeleri görüşme formlarını doldurmayı veya kendilerine brusella tetkiki yaptırmayı reddetmişlerse bir sonraki haneden çalışmaya devam edilmiştir. Küme örnekleme kullanıldığı için örneğe alınan 1.050 kişiye ulaşılmıştır. Çalışma 19 farklı sağlık ocağı bölgesinde yürütülmüştür.

3.3.Verilerin Toplanması

Şanlıurfa İlinde yapılan bu çalışma Ocak 2010-Nisan 2010 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya 18 yaş ve üstü gönüllü kişiler dahil edilmiştir ve her haneden çalışmayı kabul eden sadece bir birey çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınanlar çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmanın etik kurul raporu alınmıştır. Araştırma grubuna alınan kişilere yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, meslek gibi sosyodemografik özelliklerini; hayvan yetiştiriciliği, hayvanla ne sıklıkla uğraştığı, hayvanlarının veteriner kontrolünde olması ve brusella aşısı olup olmadığı, hayvanlarında son bir yıl içinde ölüm ve düşük görülme durumu, süt ve süt ürünleri yapma ve tüketme durumu, kendisinde ve yakın çevresinde bruselloz teşhisi konan kişi varlığı ile son bir yılda brusellozla ilgili olabilecek yakınmaları ile ilgili soruları içeren anket formu, her bir katılımcı ile yüz yüze görüşülerek uygulandı. Anket uygulanmasından sonra her bireyden 5 cc venöz kan alınarak biyokimya tüpüne konuldu. Alınan kan örnekleri 4⁰C'de saklanarak aşı kabıyla 4 saat içinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim

Dalı laboratuvarına ulaştırılarak 3.000 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı ve serolojik testler uygulanıncaya kadar -20°C’de saklandı. Örneklere Rose bengal aglütinasyon ve Wright tüp aglütinasyon testi uygulandı.

Anket uygulamasında yakınmalar kaydedilirken bir haftadan daha uzun görülen yakınmalar var kabul edildi, bir haftadan daha kısa süren yakınmalar üst solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi rahatsızlıklarla karışmaması için yok kabul edildi. Yapımından itibaren iki ay geçmeyen peynir, taze peynir olarak nitelendirildi (166).

“Hayvanlarınız aşılı mı” ve “düşük yapan hayvanınız var mı” soruları, sadece hayvan yetiştiricilerine, “düzenli tedavi aldınız mı” sorusu daha önce bruselloz tanısı almış gönüllülere soruldu.

Çalışmanın fonu Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Kurulu (HÜBAK) tarafından karşılandı.

3.4.Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizi SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Analizde tanımlayıcı istatistikler, ki kare, Mann-Whitney U testi kullanıldı. P <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Tüp aglütinasyon testi gold standart kabul edilerek rose bengal testinin seçiciliği ve duyarlılığı hesaplandı.

3.5.Antijenler

3.5.1. Rose Bengal Antijeni

Rose bengal testinde antijen olarak Rose bengal boyası ile boyanan *Brucella abortus*

bakterilerinin tamponlu tuzlu sudaki standart süspansiyonunu içeren ticari antijen kullanıldı. Antijenler Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara'dan siparişle temin edildi. Her şişe 5 ml olmak üzere 100 testlikti. (RSHM Antijenleri Brucella Rose Bengal)

3.5.2. Wright Antijeni

Wright aglütinasyon testinde uluslararası standart Anti-brucella abortus serumu ile standardize *B. abortus* ve *B. melitensis*'in teşhisinde kullanılan antijen, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara'dan siparişle temin edildi. Her şişe 100 ml'ydı. (RSHM Antijenleri Brucella Abortus Tüp Antijeni)

3.6. Serolojik Testlerin Uygulanması

3.6.1. Rose Bengal Testi

Ön Hazırlık;

- a) Antijen kullanılmadan önce oda ısısında 15 dakika tutuldu.
- b) Temiz ve üzerinde altı adet 2 cm çapında çukur ve yuvarlak çalışma kutucuğu olan plastik plaklar temin edildi. Bu plaklar çalışılan serum örneğindeki numaralara göre numaralandırıldı.
- c) Otomatik pipet ve yeteri kadar pipet ucu temin edildi.

Testin Uygulanışı;

- a) Plak üzerine 0.03 ml hasta serumu damlatıldı.
- b) Üzerine 0.03 ml Rose bengal antijeni eklendi.

- c) Plastik kurdan ile karıştırıldı. 3 dakika beklendi.
- d) Sonuçta iri tanecikli aglütinasyon oluşumu pozitif, homojen görünüm negatif olarak değerlendirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Rose bengal testi uygulaması

3.6.2. Serum Tüp Aglütinasyon Testi (Wright Testi)

Ön Hazırlık;

- Antijen kullanılmadan önce oda ısısında 15 dakika tutuldu.
- Serum dilusyonu için yedişer adet temiz tüp ve birer adet kontrol tüpü (14 x 100ml) hazırlandı.
- Otomatik pipet ve yeteri kadar pipet ucu temin edildi.
- Fizyolojik tuzlu su (%0.9)

Testin Uygulanışı;

- Her serum için 7 adet serolojik tüp ve 1 adet kontrol tüpü ile çalışıldı.
- İlk tüpe 0.9 ml, diğerlerine 0.5 ml fizyolojik tuzlu su konuldu.

- c) İlk tüpe 0.1 ml hasta serumu eklendi. Karıştırıldı. Birinci tüpten 0.5 ml ikinci tüpe ve 2. tüpten 0.5 ml 3. tüpe aktarıldı. Yedinci tüpe kadar işleme devam edildi, 7. tüpten 0.5 ml dışarı atıldı.
- d) Tüplerde serum dilusyonları; 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/ 160, 1/320, 1/640 oldu.
- e) Tüm tüplere 8. kontrol tüpü dahil 0.5 ml standart brucella antijeni ilave edildi. Sonuçta serum dilusyonları 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, oldu.
- f) Tüpler iki el arasında karıştırıldı, 37 °C 'de 18-20 saat inkübe edildi.
- g) İnkübasyon periyodundan sonra tüpler mat siyah bir fon önünde değerlendirildi. Nazikçe çalkalamadan tüpün dibinde aglütinasyon ve süspansiyonda berraklaşma olması pozitif sonuç olarak kabul edildi. En son aglütinasyon görülen tüpün titresini pozitif kabul edildi. Pozitiflik en son tüpte ise üst dilusyonları çalışıldı. Bulanık kalan ve aglütinasyon göstermeyen örnekler negatif olarak kabul edildi (Şekil 3.2). Brusella maruziyeti için 1/80 titrede pozitiflik, bruselloz için 1/160 titrede pozitiflik belirleyici olarak kabul edildiğinden çalışmada 1/80 ve üzeri titrasyonu pozitif olarak kabul edilmiştir (167).



Şekil 3.2. Wright tüp aglütinasyon testi uygulaması

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 1050 kişinin %66.9'u (n=702) kadın, %33.1'i (n=348) erkek idi. Yaş ortalaması 35.39 ± 13.46 (yaş aralığı 18-90) yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınanların %11.2'si (n=118) 20 yaş ve altında, %59.9'u (n=629) 21-40 yaş grubunda, %23.4'ü (n=246) 41-60 yaş grubunda, %5.4'ü (n=57) 61 yaş ve üzerinde idi. Araştırma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Araştırma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Sayı	%
20 yaş ve altı	118	11.2
21-40	629	59.9
41-60	246	23.4
61 yaş ve üstü	57	5.4
Toplam	1050	100.0

Araştırma grubunun %8.3'ü (n=87) Türkçe bilmiyordu, %27.7'si (n=291) okur-yazar değil, %10.7'si (n=112) okur-yazar idi. Gönüllülerin %34.1'i (n=358) ilkokul mezunu, %10.2'si (n=107) ortaokul mezunu, %6.8'i (n=71) lise mezunu %2.3'ü (n=24) yüksek okul mezunu idi. Çalışmamızın yarıdan fazlasını ilkokul mezunları ve okuryazar olmayan bireyler oluşturmaktaydı. Araştırma grubunun öğrenim durumlarına göre dağılımı Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Araştırma grubunun öğrenim durumlarına göre dağılımı

Öğrenim durumu	Sayı	%
Türkçe bilmiyor	87	8.3
Okur-yazar değil	291	27.7
Okur-yazar	112	10.7
İlkokul	358	34.1
Ortaokul	107	10.2
Lise	71	6.8
Yüksekokul	24	2.3
Toplam	1050	100.0

Meslek gruplarına bakıldığında çalışma grubunun %14.9'unu (n=156) göçebe mevsimlik tarım işçisi, %9.0'unu (n=94) esnaf, %7.7'sini (n=81) işsiz, %3.9'unu (n=41) işçi, %2.7'sini (n=28) memur, %1.7'sini (n=18) öğrenci, %0.6'sını (n=6) şoför, %4.8'ini(n=50) diğer meslek grupları oluşturmakta iken ev hanımı olanlar %54.9 olarak bulundu. Kadınların büyük çoğunluğunu (%82.5) ev hanımları oluşturmakta idi. Araştırma grubunun meslek gruplarına göre dağılımı Tablo 4.3'te görülmektedir.

Tablo 4.3. Araştırma grubunun meslek gruplarına göre dağılımı

Meslek	Erkek	Kadın	Toplam	%
Ev hanımı	0	573	576	54.9
Mevsimlik tarım işçisi	50	106	156	14.9
Esnaf	93	1	94	9.0
İşsiz	76	8	81	7.7
İşçi	40	1	41	3.9
Memur	26	2	28	2.7
Öğrenci	13	5	18	1.7
Şoför	6	0	6	0.6
Diğer	44	6	50	4.8
Toplam	348	702	1050	100.0

Çalışmaya alınanların sosyal güvence durumları; %43.5'i (n=455) sosyal güvenlik kurumu güvencesinde, %34.5'i (n=362) yeşil kartlı, %0.4'ü (n=4) de özel sigortalı idi. 229 kişinin (%21.8) herhangi bir sosyal güvencesi yoktu. Sosyal güvence durumu değerlendirildiğinde çalışmanın büyük çoğunluğunu, yeşil kart ve sosyal güvencesi olmayan bireylerin oluşturduğu görülmektedir. Araştırma grubunun sosyal güvence durumlarına göre dağılımı Tablo 4.4'te görülmektedir.

Ailedeki kişi sayısı en az 1, en fazla 25 kişi olmak üzere ortalaması $6.2 \pm$ standart sapma kişi olarak bulundu.

Tablo 4.4. Araştırma grubunun sosyal güvence durumuna göre dağılımı

Sosyal Güvence	Sayı	%
Yok	229	21.8
Yeşilkart	362	34.5
SGK	455	43.3
Özel sigorta	4	0.4
Toplam	1050	100.0

Çalışmaya alınan toplam 1050 kişiye hem Rose bengal lam aglütinasyon testi hem de Wright tüp aglütinasyon testi uygulandı. Tablo 4.5'te görüldüğü gibi araştırma grubunda 39 (%3.7) kişide rose bengal testi pozitif olarak bulundu.

Tablo 4.5. Rose bengal ve Wright tüp aglütinasyon testlerinin karşılaştırılması

Rose-Bengal Lam Aglütinasyon Testi	Wright Tüp Aglütinasyon Testi					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%*	n	%*	n	%**
Pozitif	6	15.4	33	84.6	39	3.7
Negatif	3	0.3	1008	99.7	1011	96.3
Toplam	9	0.9	1041	99.1	1050	100.0

*Satır yüzdesi, **Sütun yüzdesi

Wright tüp aglütinasyon testinde 1/1280 titrede pozitif sonuç veren örnek sayısı 1 (%0.1), 1/640 titrede pozitif sonuç veren örnek sayısı 1 (%0.1), 1/160 titrede pozitif sonuç veren örnek sayısı 1 (%0.1), 1/80 titrede pozitif sonuç veren örnek sayısı 6 (%0.6), 1/40 titrede pozitif sonuç veren örnek sayısı 29 (%2.8), 1/20 titrede pozitif sonuç veren örnek sayısı 14 (%1.3), negatif sonuç veren örnek sayısı 998 (%95.0) olarak tespit edildi. Çalışmamızda Wright tüp aglütinasyonunda 1/80 ve üzeri titreler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4.6. Wright tüp aglütinasyon testi titrelerinin dağılımı

Titre	Sayı	%
Negatif	998	95.0
1/20	14	1.3
1/40	29	2.8
1/80	6	0.6
1/160	0	0.0
1/320	1	0.1
1/640	1	0.1
1/1280	1	0.1
Toplam	1.050	100.0

Bruselloz seropozitifliği %0.9 bulundu. Rose bengal testi pozitif olarak saptanan 39 kişinin 6'sında, rose bengal testi negatif olarak saptananların ise 3'ünde olmak üzere toplam 9 kişide pozitif sonuç bulundu.

Araştırmamızda rose bengal testinin tüp testine göre duyarlılığı %66.6, özgüllüğü %96.8 olarak saptandı.

Seropozitiflik açısından yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak 21-40 yaş grubunda prevalans yüksek bulundu. Çalışmada 21-40 yaş grubu katılımcıların çoğunu da oluşturmaktaydı.

Kadınlarda seropozitiflik oranı %1.0 ($n=7$) iken erkeklerde %0.6 ($n=2$) ile daha düşük olmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$).

Çalışmaya alınanların sosyal güvence durumları analiz yapılırken bireyler sosyal güvencesi olanlarla olmayanlar olarak 2 grupta toplanarak incelendi. Sosyal güvencesi olmayan 229 kişinin hiçbirinde bruselloz saptanmazken, bruselloz tanısı alan 9 kişinin sosyal güvencesi vardı. Sosyal güvencesi olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında bruselloz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Göçebe mevsimlik tarım işçiliğinin etkisini incelemek için çalışmaya alınanlar göçebe mevsimlik tarım işçisi olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Göçebe mevsimlik tarım işçilerinde prevalans %1.3 iken göçebe mevsimlik tarım işçisi olmayanlarda prevalans %0.8 olarak saptanmış olup seropozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda ailede bruselloz hikayesi, ailedeki kişi sayısı ve eğitim düzeyi incelendiğinde bruselloz seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Araştırma grubunda çeşitli değişkenlere göre seroprevalansın dağılımı

Değişkenler	Katılımcılar	Seropozitif	Seroprevalans	p
	n	n	%	
Yaş grupları				
40 yaş altı	748	7	0.9	1.00
40 yaş üstü	302	2	0.7	
Cinsiyet				
Kadın	702	7	0.6	0.72
Erkek	348	2	1.0	
Meslek				
GMTİ*olanlar	156	2	1.3	0.63
GMTİ olmayanlar	894	7	0.8	
Eğitim				
İlkokul altı	490	3	0.6	0.51
İlkokul ve üstü	560	6	1.1	
Sosyal güvence				
Var	821	9	1.1	0.21

Tablo 4.7. Araştırma grubunda çeşitli değişkenlere göre seroprevalansın dağılımı (devamı)

Yok	229	0	0.0	
Aile öyküsü				
Var	195	1	0.5	1.00
Yok	855	8	0.9	

*GMTİ: Göçebe mevsimlik tarım işçisi

Araştırma grubunun %12.4'ünde (n=131) hayvan temas öyküsü vardı. Hayvan teması evde hayvan besleme, sütünü sağma veya arada bir kırsal kesime giderek hayvan bakımı yapma şeklindeydi. Hayvan besleyenlerin %46.9'u (n=65) hayvanlarının brusella aşısı olduğunu, %26.0'sı (n=34) ise hayvanlarında düşük veya ölü doğum olduğunu belirtmişti. Evinde veya köyünde hayvan besleyenlerde ve hayvanlarında düşük yapma öyküsü verenlerde bruselloz saptanmaz iken, bruselloz saptanan 9 kişinin hayvan temas öyküsü bulunmuyordu.

Çalışmaya katılanların %53.4'ünde (n=561) taze peynir tüketme öyküsü varken %2.6'sı (n=27) peynir tüketmediğini belirtmişti. Süt tüketimine bakıldığında katılımcıların %75.0'nın (n=787) pastörize süt, %17.2'sinin (n=181) açık süt, %4.8'inin (n=50) kendi hayvanlarından sağdığı sütü tükettiklerini, %3.0'ı (n=32) ise süt tüketmediklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kendi sağdığı sütü tüketenlerde ve süt tüketmeyenlerde bruselloz saptanmadı. Bruselloz saptanan 9 kişi bazen açıkta satılan sütü bazen de pastörize süt tükettiklerini ifade etmişti.

Wright tüp aglütinasyon testi sonuçlarının hayvan besleme ve taze peynir tüketimi durumuna göre dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Wright tüp aglütinasyon testi sonuçlarının hayvan besleme ve taze peynir tüketimi durumuna göre dağılımı

Değişkenler	Wright tüp aglütinasyon testi				Toplam		p
	Pozitif		Negatif				
Hayvan besleme	n	%	n	%*	n	%**	
Var	0	0.0	131	100.0	131	12.4	0.61
Yok	9	1.0	910	99.0	919	87.6	
Hayvanları aşı mı?							
Evet	0	0.0	65	100.0	65	49.6	***
Hayır	0	0.0	66	100.0	66	50.4	
Düşük yapan hayvan							
Evet	0	0.0	34	100.0	34	25.9	***
Hayır	0	0.0	97	100.0	97	74.1	
Taze peynir tüketimi							
Evet	5	0.9	556	99.1	561	55.5	1.00
Hayır	4	0.8	485	99.2	489	44.5	

*sadır yüzdesi ** sütun yüzdesi *** hesaplanamadı

Çalışmaya alınanların %11.1'i (n=117) daha önce bruselloz geçirdiğini, %18.6'sı (n=195) ailesinde daha önce bruselloz geçirme öyküsü olduğunu ifade etti. Daha önce bruselloz geçirenlerin sadece %54.3'ünün (n=63) düzenli tedavi aldığı saptandı. Daha önce bruselloz geçiren 117 kişinin 3 (%2.6)'ünde, bruselloz geçirme öyküsü olmayan 933 kişinin 6 (%0.6)'sında brusella pozitifliği saptandı. Ailesinde bruselloz geçirme öyküsü olan 195 kişinin birinde (%0.5)'inde bruselloz saptanırken, ailesinde bruselloz geçirme öyküsü olmayan 855 kişinin 8'inde (%0.9) bruselloz tespit edildi. Daha önce bruselloz geçirenlerle, ailesinde bruselloz öyküsü olanlarda bruselloz seroprevalansı açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.9. Bruselloz geçirme öyküsüne ve ailede bruselloz hikayesine göre seropozitifliğin dağılımı

Değişken	Sayı	Seropozitif	%	p
Bruselloz geçirme yks				
Var	117	3	2.6	0.06
Yok	933	6	0.6	
Ailede bruselloz yks				
Var	195	1	0.5	1.00
Yok	855	8	0.9	

Araştırmaya alınanların son bir yıl içinde brusellozla ilgili olabilecek ateş, bel ağrısı, diz ağrısı, kalça ağrısı gibi yakınmalarının varlığı sorgulandığında 484 kişide (%46.1) yakınma vardı. Geri kalan 566 kişinin (%53.9) yakınması yoktu. En sık yakınmanın bel ağrısı (%34.0) olduğu ve bel ağrısı olanlarda seroprevalans %1.1 iken herhangi bir yakınması olmayanlarda %0.9 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Araştırmaya alınanların son bir yıl içinde bruselloz ile ilgili olabilecek yakınmalarına göre seropozitiflik durumu

Yakınma	Yakınma var			Yakınma yok			p
	Seropozitif			Seropozitif			
	n	n	%	n	n	%	
Ateş	49	2	4.1	435	2	0.5	0.05
Bel ağrısı	357	4	1.1	126	0	0.0	0.57
Diz ağrısı	269	2	0.7	215	2	0.9	1.00
Kalça ağrısı	67	1	1.5	416	3	0.8	0.45
Yakınması olanlar	484	4	0.8	566	5	0.9	1.00

5. TARTIŞMA

Brucella cinsi bakterilerle oluşan bruselloz, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların eti, sütü, idrarı, iyi pişirilmemiş kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri ve enfekte hayvanın düşük materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen bir zoonozdur (2,3).

Ülkemizde yıllara göre Sağlık Bakanlığı'na bildirilen bruselloz olgu sayıları yıllar geçtikçe artmıştır. Olgu sayılarındaki artışın nedeni bildirim sisteminin daha düzenli çalışmasına bağlanabilir. En son 2009 yılında Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı ulusal verilere göre 2009 yılında erkeklerde 4.379, kadınlarda 4.992 olmak üzere toplam 9.371 bruselloz olgusu bildirilmiştir. Bu çalışmanın yapıldığı Şanlıurfa ilinde 2006 yılında olgu sayısı 221 iken 2009 yılında erkeklerde 49, kadınlarda 51 olmak üzere toplam olgu sayısı 100 olarak bildirilmiştir (31,168).

Çalışmamızın yapıldığı Şanlıurfa ili, brusellozun endemik olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yer almaktadır (4,21). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 NUTS (The Nomenclature of Territorial Units for Statistics) bölge dağılımına göre Güneydoğu Anadolu ve Orta Doğu Anadolu bölgeleri eğitime en düşük katılım oranları ile ön plana çıkmaktadır. Eğitime katılım hanehalkının refah düzeyi ile yakından ilişkilidir; en yoksul refah düzeyindeki hanelerde yer alan erkeklerin yüzde 35'i, kadınların ise yüzde 60'ı ya hiç eğitim almamış ya da ilkokulu bitirmemiştir (169).

Şanlıurfa ilinin sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı incelendiğinde hiç eğitim görmeyen nüfusun %44.2 olduğu, yaklaşık her iki kadından birinin okuma yazma bilmediği, işsizlik oranının Türkiye'nin diğer illerine göre yüksek olduğu, sanayinin gelişmemiş olup kent merkezi nüfusunun dahi %25'inin göçebe mevsimlik tarım işçisi olarak çalıştığı, konut, barınma ve hijyen koşullarının çok iyi olmadığı görülmektedir. Sonuçta ilde sosyoekonomik yapıda çarpıklık olduğu görülmektedir. Ekonomik gerilik tüm gelişmişlik kriterlerini geriletmekte, eğitim, sağlık, hijyen, hayvan bakımı gibi tüm ihtiyaçlar ertelenmekte ve kırsal kesimden batıya ve büyük şehirlere yoğun göçe neden olmaktadır (161).

Bruselloz ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın epidemiyolojisiyle ilgili yeterli bilgi yoktur. Değişik çalışmalarda ülkemizde brusellozun

endemik olduğu bölgelerde prevalansın % 0.3-26.7 arasında değiştiği ortaya konulmuştur (24,25,26,27,28,29,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179). Bruselloz hayvanlarla direkt teması olan veteriner, hayvan yetiştiricisi, kasap, çiftçi, çoban ve mezbaha işçilerinde daha sık olarak görülmektedir (9). Bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalarda veterinerlerde seropozitiflik oranları %20-24 (180,181), hayvancılıkla uğraşanlarda %1.4-13.5 (181,182,183,184), kasaplarda %2.9-21 (20,180,185), mezbaha ve mandıra çalışanlarında %5.7 (174), çiftçilerde %6.2-25 (180,186,187) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda bruselloz seroprevalansı %0.9 sıklığında bulundu. Şanlıurfa ilinde daha önce yapılmış topluma dayalı seroprevalans çalışması yoktur. Bu nedenle çalışmamızın Şanlıurfa ilindeki bruselloz ile ilgili veri eksikliğine ışık tutacağı için değerli olduğunu düşünüyoruz.

Bruselloz ülkemizin batısında daha nadir görülmektedir. Ege bölgesinde yapılan değişik çalışmalarda bruselloz prevalansı genel olarak birbiriyle benzer olarak bulunmuştur. Büke ve arkadaşlarının 2003 yılı Nisan ile Haziran ayları arasında İzmir'in Tire ilçesine bağlı Ovakent beldesinde 15 yaş ve üzeri nüfusta 257 kişiyle yaptıkları çalışmada bruselloz seropozitifliği %7.0 olarak bulunmuştur (188). Demirdal ve arkadaşının Afyonkarahisar ilinde süt ve süt ürünleri üretiminin yoğun olduğu bölgelerde yaptığı bruselloz seroprevalans çalışmasında, 377 serum örneği standart tüp aglütinasyonu ile incelenmiş %4.8 sıklığında seropozitiflik bulduklarını bildirmişlerdir (189). Çetinkaya ve arkadaşları 2003 yılı nisan-mayıs aylarında Afyonkarahisar'ın 7 ilçesinin kırsal kesiminde yaptıkları seroprevalans çalışmasında, 1052 serum örneği incelemişlerdir. Çalışmada 1/80 ve üzeri titreler pozitif kabul edilmiş ve seroprevalans %4.8 olarak saptanmıştır (190). Bu çalışma normal popülasyonda yapılması, benzer sayıda örnekle çalışılması ve kullanılan serolojik kriterler açısından bizim çalışmamıza benzemektedir. Fakat bizim çalışmamıza göre seroprevalans daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin bizim çalışmamızın kent merkezinde, Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasının ise kırsal kesimde yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamız Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yapılmış bir çalışma olmasına rağmen seropozitiflik oranının Ege Bölgesi yapılan çalışmalarda bulunan oranlara göre daha düşük olduğu görülmektedir. Büke ve arkadaşları ile Demirdal ve arkadaşının yaptıkları çalışmalar ülkemizin batı illerinde, risk gruplarında ve kırsal kesimde az sayıda kişiyle yapılmış çalışmalardır. Bu nedenle bizim çalışmamızdan yöntem ve sonuç olarak çok farklıdır ve

toplumda brusellozun gerçek prevalansını yansıtmamaktadırlar. Bizim çalışmamız Şanlıurfa il merkezini temsil eden bir çalışmadır.

Bolu ilinde yapılan iki farklı çalışma değerlendirildiğinde pozitiflik oranları arasında fark olduğu görülmektedir. İlk çalışma 37 haneli ve geçimini hayvancılıkla sağlayan insanların yaşadığı bir köyde yapılmıştır. Bölgede yaşayan, 15 yaş üzerinde olan toplam 67 kişinin 10'unda (%15) Rose bengal testi pozitif, 8'inde (%12) Wright testi pozitif ($\geq 1/160$) bulunmuştur (191). Diğer çalışmada 4084 kentsel ve 1150 kırsal alanda yaşayan toplam 5234 kişi Rose bengal ve tüp aglütinasyon testi ile taranmış ve bruselloz seroprevalansı %1 olarak bulunmuştur. Bu oranın Sağlık Bakanlığı kayıtlarından yüksek olduğu belirtilmiştir (192). Bu çalışma normal popülasyonda yapılması, kent merkezinin de çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle bizim çalışmamıza yöntem olarak benzemektedir. Fakat bu çalışmaya kırsal kesim de dahil edilmiş olmasına rağmen seropozitiflik oranı bizim çalışmamızla benzer olarak bulunmuştur.

Şenler ve arkadaşı Adana Doğankent Sağlık Ocağı bölgesinde 20 yaş üzeri erişkinlerde bruselloz prevalansının ölçülmesi amacıyla 301 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada, serolojik olarak bruselloz prevalansı Rose bengal testi ile %11.0, standart tüp aglütinasyonu % 0.3 olarak saptanmıştır (193). Şenler ve arkadaşının çalışması kesitsel bir çalışma olması, prevalans çalışması olması ve seropozitiflik açısından bizim çalışmamıza benzemektedir. Fakat bizim çalışmamıza göre daha az kişiyle yapılmıştır.

Ünsal ve arkadaşları Eskişehir iline bağlı toplam 54 köyde 2602 kişide, Rose bengal testi ile bruselloz prevalansını %18.9 olarak bulmuşlardır ve Eskişehir'in Sivrihisar ilçesinde ve bağlı köylerde brusellozun yaygın görüldüğünü belirtmişlerdir (179). Çetinkaya ve arkadaşları Ocak 2000- Temmuz 2001 tarihleri arasında Kayseri'de 9 farklı kırsal kesiminde, 15 yaş ve üzeri 1850 katılımcı ile yaptıkları araştırmada, serum örneklerine sadece Rose bengal lam aglütinasyon testi uygulanmışlar ve seropozitiflik oranını %3.4 olarak bulmuşlardır. En yüksek seropozitifliğin %19.6 oranla Gömürgen kırsalında elde edildiğini bildirmişlerdir (194). Ünsal ve arkadaşları ile Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar seroprevalans çalışması gibi görünmekle beraber, çalışmada Rose bengal testi kullanılmıştır. Rose bengal testi bir tarama testidir. Brusellozun tanısı genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında Wright testinin pozitif olmasıyla ($\geq 1/160$) konulmaktadır. Bu nedenle Ünsal ve arkadaşları ile Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmalarının fazla sayıda kişiyle yapılmasına rağmen toplumun gerçek verilerini yansıtmadığını düşünmekteyiz.

Göktaş 1988 –1989 yıllarında Erzincan’da SSK Hastanesi ve özel laboratuara başvuran bruselloz ön tanılı 2700 olguyu incelemiş ve 419 hastada (%15.5) bruselloz saptamıştır (195). Erzincan’da il merkezi ve kırsalında 2002-2004 yılları arasında yapılan 1715 kişinin değerlendirildiği bir başka çalışmada brusella seroprevalansı %4.83 olarak bulunmuştur. Merkez ile kırsal kesim arasında yaklaşık iki katına varan seropozitiflik farkı olduğu belirtilmiştir (%3.64, %7.11) (196). Göktaş’ın çalışmasında bruselloz ön tanısı olan hastalar araştırıldığı için, diğer çalışmada ise kırsal kesim de çalışmaya dahil edildiği için bizim çalışmamızdan daha yüksek oranlar elde edilmiştir. Ayrıca aynı ilde, farklı zamanlarda yapılan çalışmalar arasında da farklı oranların elde edilebileceği görülmektedir.

Tok ve arkadaşının 2002-2004 yılları arasında Ağrı ilinde özel bir sağlık merkezine bruselloz şüphesi ile başvuran 520 hastanın laboratuvar sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirdiği çalışmada Rose bengal testi ile seropozitiflik oranı %7.5, Wright aglütinasyon testi ile %3.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların çoğunun (%87) uğraş alanı tarım ve hayvancılık ile ilgili işler olduğu belirtilmiştir (197).

Ceylan ve arkadaşları Haziran 2002 - Eylül 2002 tarihleri arasında Van iline bağlı beş köyde besicilik yapan 558 insan ile bunların yetiştirdikleri 336 koyun, 51 keçi ve 129 sığırdaki bruselloz prevalans çalışması yapmışlardır. Çalışmalarında 1/20 ve üzeri titreler pozitif kabul edilmiştir. Bruselloz seropozitifliğini insanlarda Rose bengal ile %26.7, Wright tüp aglütinasyonu ile % 27.2; koyunlarda Rose bengal ile % 9.6, Wright testi ile % 22.9; keçilerde Rose bengal ile %21.5, Wright testi ile %21.5; sığırlarda Rose bengal ile %20.9, Wright testi ile %21.7 sıklığında saptamışlardır (171) . Ceylan ve arkadaşlarının buldukları sonuçlar 1/20 ve üzeri değerleri pozitif olarak kabul ettikleri için ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan çok yüksektir.

Türkiye’de bruselloz seroepidemiolojisi konusunda yapılan en kapsamlı çalışma 1987 yılında başlatılan Çetin ve arkadaşlarının yürüttüğü bir TÜBİTAK projesidir (29). Onüç ayrı çalışma grubunun yürüttüğü ve 70.009 serum örneğinin brusella antikoru açısından incelendiği çalışmada, A grubunda (kırsal bölgelerde yaşayanlar, askerler, öğrenciler, hastanelere infeksiyon hastalığı dışındaki yakınmalarla başvuranlar) bulunan 41.046 kişide %1.8; B grubunda (poliklinik laboratuvarlarına enfeksiyon hastalığı dışında belirtilerle başvuran) yer alan 17.661 kişide %1.8; meslekleri gereği riskli (veterinerler, mezbaha işçileri, Et-Balık çalışanları, deri, konserve ve yün sanayi işçileri, kasaplar, süt endüstrisi çalışanları) 3.734 kişilik C grubunda %6 ve D grubundaki (hastanelere ara sıra gelen ateş, halsizlik, eklem

ağrıları gibi yakınmaları olan ancak ilk anda bruselloz olabilecekleri düşünülmeyen) 7.568 kişide %6.7 oranında brusella antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre normal popülasyonda seropozitiflik %1.8, risk gruplarında ise %6.0 olarak ortaya çıkmaktadır. Brusella bakterileri ile temas etmiş spesifik antikor taşıyan kişi sayısı 1.750.000 olarak tahmin edilmiştir. Ayrıca en yüksek seropozitifliğin sırasıyla Diyarbakır, Konya ve Antalya’da olduğu rapor edilmiştir.

Araştırmamızda bruselloz sıklığının diğer birçok çalışmaya göre düşük bulunmasının ve ilişkili risk faktörlerinin ülkemizdeki diğer birçok çalışmalardan farklı bulunmasının nedeni, diğer çalışmaların hayvancılık uğraşısının yoğun olduğu bölgelerde yapılmış olması; besiciler, kasaplar, mezbaha çalışanları, süt toplayıcıları, süt ürünleri imalathanelerinde çalışanlar ve veterinerler gibi risk gruplarında yapılmış olması ve bruselloz bildirimlerinin fazla olduğu kırsal yörelerde yapılmış olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamız Şanlıurfa il merkezinin genelini ve hemen hemen bütün meslek ve yaş gruplarını kapsamaktadır. Şanlıurfa ilinde bruselloz sıklığının düşük çıkmasında, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı’nca 1983 yılında hazırlanan ve resmi olarak 1984 yılında yürürlüğe konulan ve 26 yıl sürmesi planlanan “Türkiye Bruselloz Mücadele Projesi”nin rolü olduğu düşünülebilir. Bu programa göre, Türkiye beş bölgeye ayrılmış olup bu bölgelerde 4-8 aylık danalar ile 3-8 aylık kuzu ve oğlakların aşılmasına başlanmış ve yine bu proje kapsamında 1991 yılından itibaren, özellikle hastalık saptanan bölgelerde ergin hayvanların da azaltılmış dozla aşılmasına geçilmiştir (198). Ülke çapında yapılan serolojik surveyans çalışmalarında bruselloz prevalansı 1989 yılında sığırlarda %3.56, koyunlarda %1.26, 1990 yılında sığırlarda %1.2, koyunlarda %2.08, 1991 yılında sığırlarda %1.01, koyunlarda %1.83 olarak saptanmıştır (199). Söz konusu mücadele programında, sığırlarda brusellozla mücadelede koyun ve keçilere göre daha başarılı olduğu belirtilmektedir (200).

Sağlık Bakanlığı’na 2009 yılında Şanlıurfa ilinden 100 bruselloz olgusu bildirilmiştir. Bizim araştırmamızda elde edilen prevalansa göre kent merkezinde (kent merkezi nüfusu 550.000 alınırsa) beklenen hasta sayısı en az 495 olmalıdır. Bu da bildirimler ve tespitler konusunda ciddi sorunlar yaşandığını ortaya koymaktadır.

Şanlıurfa ilinde risk gruplarında yapılmış bir seroprevalans çalışması mevcuttur. Çalışma grubunu oluşturan 107 kişinin Rose bengal testiyle 19’unda (%17.7), Wright testi+Coombs testiyle 17’sinde (%15.8) ve ELISA testiyle 18’inde (%16.8) pozitiflik saptanırken seropozitifliğin meslek grupları içinde farklı dağılım gösterdiği bulunmuş.

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde mezbahada çalışanlarda %19.1, kasaplarda %18.7, veterinerlerde %18.1 ve çiftçilerde %9.0 sıklığında seropozitiflik saptanmış. Mezbaha işçilerinde ve kasaplarda seropozitifliğin diğer meslek gruplarından daha yüksek çıkmasının nedeni mezbahada çalışanlarının enfeksiyonun bulaşma şekli ve korunma yöntemleri konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları olarak değerlendirilmiş. Ayrıca çalışmada seropozitiflik açısından yaş gruplarında istatistiksel yönden anlamlı farklılık tespit edilememiş (201).

Literatür incelendiğinde bruselloz seroprevalansı için yapılan çalışmaların çoğu hayvan ve hayvan ürünleri ile uğraşan meslek gruplarında veya kırsal kesimde yaşayanlarda yapılmıştır. İl genelini yansıtacak çalışmalar çok az sayıdadır. Bizim çalışmamız bu açıdan diğer çalışmalardan farklılık göstermesi açısından önemlidir.

Yurt dışı yayınlarda brusellozun yaygınlığını belirlemeye yönelik çalışmalarda değişik oranlar bildirilmektedir. Hamzic ve arkadaşları Bosna'da ülkenin farklı bölgelerinden hastaların %20.6'sında serolojik olarak kanıtlanmış bruselloz olduğunu tespit etmişlerdir (202). Salari ve arkadaşları İran'da bruselloz şüpheli ateşli 792 hasta serumunda en yüksek pozitiflik oranının % 39.5 ile yaz aylarında görüldüğünü bildirmişlerdir (203). Moreno Orta Amerika'da bazı çiftlik hayvanlarında %45'e varan oranlarda seropozitiflik bildirmektedir (204). Agasthya ve arkadaşları Hindistan'ın Karnataka eyaletinde risk grubu olan 618 kişiyi inceledikleri çalışmada bruselloz prevalansını aktif çalışan veterinerlerde %41.23, veteriner asistanlarda %30.92, ofiste çalışan veterinerlerde %12.37, süperviser veterinerlerde %6.18, çobanlarda %2.6 ve kasaplarda %1.03 olarak saptanmıştır (205). Dimitrov ve arkadaşları Kuveyt'te yaşayan değişik uluslara mensup 1836 kişiden topladığı serumlarda bruselloz seroprevalansını %24.8 olarak tespit etmişlerdir. (206). Sudan'da %15.0, Gana'da %6.6, Çad'da %3.8, Brezilya'da %30.0, İspanya'da %17.0 sıklığında seropozitiflik tespit edilmiştir (207,208,209,210,211).

Brusellozun kesin tanısı kan, kemik iliği ve diğer dokulardan mikroorganizmanın elde edilmesiyle konur. *Brucella* bakterilerinin geç ve güç üremeleri, özel besiyeri gerektirmeleri, hücre içi yerleşmeleri ve tanıdan önce genellikle alınan antibiyotik tedavisi, hastalığın tanısının konmasını zorlaştıran başlıca etkenlerdir. Klinik tanı bakteriyolojik ve serolojik testlerle birlikte değerlendirilir. Kan kültürü akut dönemde yararlıdır. Özellikle *B. melitensis*'in neden olduğu olgularda ise %85'e varan oranlarda kan kültüründe üreme olmaktadır (3,67).

Brucella bakterilerinin izolasyon güçlüğü hem akut hem de kronik dönemde hastalığın tedavisi açısından zaman kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle brusellozun tanısında hasta serumlarında brusella antijenlerine karşı antikörlerin araştırıldığı Rose bengal testi, serum aglütinasyon testi, 2-merkaptotanol testi, mikroaglütinasyon testi, coombs testi, kompleman fiksasyon testi, radioimmünassay, indirek floresan antikör testi, ELISA testi gibi serolojik yöntemler ile immunblot ve PCR gibi moleküler kullanılmaktadır. Ancak son ikisi maliyetlerinin yüksek olması sebebi ile çok fazla tercih edilen testler değildir (136,137).

Bruselloz tanısındaki klasik serolojik metotlarda problemler halen devam etmektedir. Aglütinasyon testleri uzamış ya da kronik brusellozda negatif sonuçlar vermekte, ayrıca prozoon olayı ve inkomplet antikörler serolojik testlerin negatif olarak saptanmasına neden olmaktadır (42,133).

Saz ve arkadaşları en az iki serolojik yöntem ile serum örneklerini değerlendirdikleri 208 kültür pozitif, 177 seropozitif olan bruselloz hastalarını dahil ettikleri çalışmada, standart tüp aglütinasyonunun duyarlılığını %62, özgüllüğünü ise %90 olarak bulmuşlardır. Buna karşılık Coombs, Rose bengal ve ELISA testlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini sırası ile %77, %98; %87,5, %97 ve %97,%99 olarak belirtmişlerdir (212). Bizim çalışmamızda Rose bengal testinin duyarlılığı %66.6, özgüllüğü %96.8 olarak saptanmıştır.

Bruselloz süt ve süt ürünleri ile bulaşabildiği gibi inhalasyon veya laboratuvar kaynaklı bulaş da olabilmektedir. Türkiye’de bulaş en sık çiğ süttten yapılan peynir ve krema ile olur (2). Bölgemizde de peynir genellikle çiğ süttten kaynatılmadan mayalanarak yapıpıp salamura halinde yüksek tuz konsantrasyonunda saklanmaktadır. Bu işlem genellikle kırsal kesimde mayıs ayının sonlarına rastlamaktadır. Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde, hayvanların yavruleme dönemleri ile peynir yapımının ve hayvan kesimlerinin arttığı, insanların kırsal kesime seyahatlerinin arttığı nisan ayından itibaren artmaya başlamakta ve temmuz ayında pik yapmaktadır. Olgu sayısı daha sonra giderek azalmaya başlayarak aralık, ocak ve şubat aylarında en düşük değerlere inmektedir (15,195).

Gür ve arkadaşları Diyarbakır’da 283 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların en çok başvurusunun ilkbahar aylarında ve ay olarak da haziranda olduğunu bildirmişlerdir (34). Taşdelen ve arkadaşları bruselloz tanısı ile kliniklerinde takip edilen hastaların %43’ünün ilkbahar aylarında müracaat ettiklerini belirtmişlerdir (213). Gürsoy ve arkadaşları Şanlıurfa’da Ocak 2004-Aralık 2007 tarihleri arasında kliniklerinde izlenen 140 bruselloz olgusunun risk faktörleri, epidemiyolojik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularını

değerlendirdikleri çalışmada olguların en fazla mart ve ağustos ayında, en az ise ocak, şubat ve eylül aylarında hastaneye başvurduklarını saptamışlardır (214) .

Bizim çalışmamızda bruselloz prevalansının diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmasının nedeni; çalışmanın hayvanların yavrulama döneminin henüz başlamadığı ve peynir yapımının tam olarak başlamadığı Ocak 2010-Nisan 2010 tarihleri arasında yapılması olabilir. Çalışmamızı bu tarihler arasında yapmamızın nedeni Şanlıurfa nüfusunun önemli bir bölümünü oluşturan göçebe mevsimlik tarım işçilerini de çalışmamıza dahil edebilmektir. Şanlıurfa il merkezinde toplam 282.936 kişinin yaşadığı 33 mahallede nüfusun %44'ünü (124.630) oluşturan göçebe mevsimlik tarım işçisi ailelerdir. Göçebe mevsimlik tarım işçileri, mart ayından başlamak üzere Türkiye'de 21 farklı ile (ortalama 2 il) tarım işçisi olarak gitmekte ve kasım ayının ilk haftasında da Şanlıurfa'daki kalıcı adreslerine dönmektedir (215). Tarım işçilerine de ulaşabilmek amacıyla çalışmamızı göçün başlamadığı dönemde yapmayı uygun bulduk.

Brusellozlu olgular genel olarak incelendiğinde cinsiyet açısından büyük farklılıklara rastlanmamaktadır (34,35,36,37,38,39,216,217). Ancak bazı çalışmalarda erkek, bazı çalışmalarda ise kadın oranlarında yükseklik olduğu dikkati çekmektedir. Çetinkaya ve arkadaşları Kayseri'de 1.850 kişide yaptıkları çalışmada erkeklerde %2.9, kadınlarda %3.7 oranında seropozitiflik olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (194). Fazlı ve arkadaşları Kayseri yöresinde erkeklerde %12.2, kadınlarda %8.8 oranında seropozitiflik saptamışlardır (218). Çetinkaya ve arkadaşlarının Afyon ilinde kırsal alanda yaptıkları prevalans çalışmasında bruselloz prevalansını kadınlarda %6.26, erkeklerde %3.14 olmak üzere kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (190) .

Görüldüğü gibi yapılan çalışmaların bazılarında erkeklerde, bazılarında da kadınlarda prevalans yüksek çıkmaktadır. Bruselloz görülme durumu cinsiyet ayırımı gözetmemekle birlikte araştırma gruplarında yer alan erkeklerde çiftçi, veteriner hekim ve sağlık memurları, mezbaha işçileri, et ve süt sanayisi çalışanları gibi riskli grupların genellikle erkek olması nedeniyle enfeksiyon görülme oranı yüksek olabileceği gibi, bazı yörelerde kırsal alanda hayvancılıkla ve süt yapımıyla daha çok kadınların uğraşması kadınlarda yüksek seropozitiflik oranlarına sebep olabilmektedir (33).

Ünsal ve arkadaşlarının Sivrihisar ilçe merkezinde 14 mahalle ve ilçeye bağlı 33 köyde yaşayan 3707 kişiyi değerlendirdikleri bruselloz prevalans çalışmasında erkeklerle (%11.2) kadınlar (%11.8) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (219). Dabanlıoğlu ve

arkadaşları Erzincan ili ve kırsalında yaptıkları çalışmada brusella seroprevalansını cinsiyete göre farklılık göstermemekle birlikte erkeklerde %5.3 kadınlarda %4.0 olarak bulmuşlardır (196). Bu iki çalışma normal popülasyonda yapılması ve cinsiyetler arasında fark olmaması nedeniyle bizim çalışmamıza benzemektedir.

Bizim çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyet arasında bruselloz seroprevalansı açısından anlamlı fark bulunmamasının nedeninin Şanlıurfa ilinde kadınların da erkekler kadar hayvanların bakımını üstlenmesinden, süt ve süt ürünlerinin hazırlanmasında genellikle kadınların çalışmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalık her yaş grubunda görülmekle beraber tipik olarak genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (3). Özellikle ülkemiz gibi endemik ülkelerde bruselloz, üretken yaş grubunu etkileyerek önemli morbidite ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bruselloz çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık iken Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde her yaşta görülebilmektedir (34,35).

Taşova ve arkadaşları 45 yaş ve üzerinde, Ünsal ve arkadaşları 20-29 yaş grubunda, Çolak ve arkadaşları 45-54 yaş grubunda, Lopez ve arkadaşları 20-29 yaş grubunda seropozitifliğin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (35,179,187,220). Araştırmamızda enfeksiyonun yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Prevalans 40 yaş altı grupta daha yüksek olarak bulundu. Çalışma grubumuzdaki kişilerde taze peynir yapımının ve tüketiminin 40 yaş altı grupta yüksek oranda olması çalışmamızda bu yaş grubunda seropozitifliğin daha fazla saptanmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda eğitim düzeyinin seropozitifliği çok fazla etkilemediği ve eğitim grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Bu, hayvan uğraşının her eğitim düzeyi grubunda görülmesine ve yemek alışkanlığının eğitim düzeyinden bağımsız olarak bölgesel kültüre bağlı bir genel özellik arz etmesine bağlı olabilir. Ünsal ve arkadaşlarının Eskişehir kırsalında yaptıkları çalışmada da Rose bengal testi pozitifliği ile öğrenim düzeyi arasında bir ilişki olmadığı, Çetinkaya ve arkadaşlarının Afyon ili kırsal kesiminde yaptıkları çalışmada eğitim durumunun seropozitifliği etkilemediği bildirilmiştir (179,190).

Çalışmamızda sosyal güvencesi olanlarla olmayanlar karşılaştırıldı. Bruselloz açısından aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Şanlıurfa ilinin sosyoekonomik düzeyinin çok iyi olmadığı, işsizlik oranının Türkiye'nin diğer illerine göre yüksek olduğu, sanayinin gelişmemiş olup nüfusun %25'inin mevsimlik tarım işçisi olarak çalıştığı göz önünde bulundurulduğunda sosyal güvencesi olmayan kesimin süt ve süt ürünlerini

tüketemediği, bu nedenle brusellozun bu kesimde daha az görüldüğü düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızda göçebe mevsimlik tarım işçisi olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde aynı gıdaları tüketmek ya da aynı hayvanlarla temas etme nedeniyle aile içi salgınlar görülebilmektedir. Bu nedenle bruselloz tanısı alan hastanın aile üyelerinin klinik ve serolojik olarak incelenmesi erken tanı ve tedavide önemlidir (221). Fakat bizim çalışmamızda ailesinde bruselloz öyküsü olan kişilerdeki prevalans, olmayanlara göre yüksek bulunmakla beraber aralarında anlamlı fark bulunmadı.

İnsanlarda brusellozun önlenmesi, hayvanlardaki brusellozun kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır. Hayvan besleyenler, hayvan sağlığı konusunda bilinçli olmalı ve hayvanlarını bruselloza karşı mutlaka aşılatmalıdırlar. Bu açıdan veteriner hekimlerin tıp doktorlarıyla işbirliği halinde çalışması önem taşır (148). T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından 03.04.2009 tarihinde resmi gazetede yayınlanan bruselloz ile mücadele yönetmeliğine göre bir sürüde bruselloz resmi olarak tespit edildiğinde, bruselloz hastalığına yakalanan hayvanlar ile bunlar tarafından enfekte edilmiş olma ihtimali bulunan hayvanlar sürü içinde kesime kadar izole edilir ve işaretlenir. Enfekte ineklerin sütleri, uygun ısı işlemlerinden geçirildikten sonra aynı çiftlikteki hayvanların beslenmesinde kullanılabilir. Bu sütler uygun ısı işleminden geçirilmek amacı dışında süt işleme tesislerine nakledilemez, çiğ süt olarak satışa sunulamaz. Doğum sonrası brusellozdan ölmüş olan yeni doğan buzağılar veya plasentalar, plasentalar ile temas etmiş olan saman, çöp veya diğer maddeler, yakılır ya da dezenfekte edildikten sonra gömülerek imha edilir (222).

Bizim çalışmamızda hayvan besleyenlerde bruselloz saptanmamasının nedeni hayvan uğraşının besicilikten ziyade kendi ihtiyaçlarını karşılamak üzere en fazla 2-3 büyükbaş ve ya küçükbaş hayvan besleme şeklinde olmasından, hayvanların sürü içinde bulunmamasından, hayvanlardaki aşı oranının düşük olmasına rağmen hayvan besleyen kişilerin merkezde yaşaması nedeniyle hayvanlarıyla ilgili hastalık durumunda veteriner hekime daha kolay ulaşabilmelerinden kaynaklanabilir.

Brucella bakterileri, hayvanlarda yaşam boyu kalmakta ve kronik enfeksiyona yol açmaktadır. Ülkemizde bruselloz için temel bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Kaşar peyniri ve yoğurt gibi ısıtılarak veya fermentasyon ile hazırlanan besinlerle bruselloz bulaşmaz (3,221). Bununla birlikte, taze sütün kaynatıldıktan sonra içilmesi adeti yaygın olduğu halde sütün yeterince kaynatılmamasından ve süt ürünleri

imalatında çiğ süt yaygın olarak kullanıldığından bulaşma daha çok çiğ süt kaynaklı ürünlerle olmaktadır. Ülkemizde süt ve süt ürünlerinin kullanımını araştıran bir çalışmada, peynir yapımında %70 çiğ süttten yararlanıldığı ortaya çıkarılmıştır (1949). Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında araştırma grubunun %66.0'sının taze peynir, %40.6'sının tuzsuz tereyağı, %14.9'unun çiğ süttten yapılmış kaymak tükettiğini belirtmişlerdir (194). Alim ve arkadaşlarının Sivas ilinde semt pazarlarından toplanan peynirlerde brusella üreme sıklığı Sivas geneli için toplam %7.8 iken Sivas ilinin bir köyünden köyden gelen peynirlerde üreme sıklığı %22.2 olarak tespit edilmesi nedeniyle bu köyde yaşayan kişilerde bruselloz seroprevalansını araştırmışlardır. Çalışmada 106 serum örneği incelenmiş, 1/80 ve üzeri titrelere pozitif kabul edilerek bruselloz seroprevalansı %15.1 olarak bulunmuştur (223). Bizim çalışmamızda taze peynir tüketenlerle tüketmeyenler arasında bruselloz prevalansı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeninin araştırmamızda taze peynir tüketiminin diğer çalışmalara göre daha düşük olması ve pastörize süt tüketiminin daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Alim ve arkadaşlarının çalışmaları ise pişirilmemiş süttten geleneksel yöntemlerle hazırlanan peynir üretiminin sık olduğu ve pastörize süt kullanımının çok yaygın olmadığı bir bölgede yapılmıştır (223). Buke ve arkadaşları (188) da yaptıkları çalışmada taze peynir tüketimi ile bruselloz varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup, birçok organ ve dokuyu etkileyebilmektedir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Çok farklı klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir ve özellikle kronik ya da dejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla karışabilir. Bruselloz genellikle halsizlik, iştahsızlık, eklemlerde ağrı ve ateş yani genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. İncelenen makalelerde; hastalarda ateş %59-100, terleme %41-91, halsizlik %58-98, kas ağrısı %14-60, eklem ağrısı %40-84, baş ağrısı %20-64, kilo kaybı %10-53, iştahsızlık %31-73, döküntü %3-15, splenomegali %11-50, hepatomegali %9-55, periferik artrit %5-30, lenfadenopati %3-28 oranlarında saptanmıştır (35,36,39,224,225,226).

Araştırmamızda seropozitif vakalarda diğer çalışma sonuçlarına benzer yakınmalar saptandı. Yakınması olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda ateş en az görülen yakınmaydı. Bunun nedeni diğer çalışmaların kliniğe başvuran hastalarda, bizim çalışmamızın ise normal popülasyonda yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca ateşin nonspesifik bir bulgu

olması iki grup arasında fark olmamasının nedeni olabilir. Ünsal ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen yakınmaların % 46.3 bel ağrısı, %42.2 eklem ağrısı ve %34.1 halsizlik olduğu yayınlanmıştır (179). Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aşırı terleme, iştahsızlık, eklem ağrısı ve genel vücut ağrısı şikayetleri olanlarda Rose bengal pozitiflik oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak ateş ve halsizlik ile Rose bengal pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (194).

Koçoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, geçimini hayvancılıkla sağlayan insanların yaşadığı 37 haneli köyde yapılmış ve 67 kişi bruselloz açısından incelenmiştir. Seropozitiflik oranı %12 olarak bulunmuştur. Son bir yıl içinde, farklı bölgelerden köye hayvan nakli olduğu ve bu nakil sonrasında hayvanların 1/4'inde düşükler gözlemlendiği belirtilmiştir. Çalışmaya alınan olguların yaklaşık %40'ında brusellozun en tipik bulgularından biri olan eklem ağrısı saptanmamıştır (191). Bruselloz, aynı sosyoekonomik şartlarda yaşayan, benzer risk faktörlerine sahip insanlarda akut, kronik ya da subklinik şekillerde seyredebilir. Subklinik olguların genelde belirtisiz oluşu ve ancak serolojik testlerle tanı konulabildiği düşünüldüğünde, bu bölgelere serolojik tarama yapmanın önemi ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da brusellozu düşündürecek herhangi bir yakınması olmayan 5 kişide Wright tüp aglütinasyon testi ile bruselloz tespit edilmesi, brusellozun özellikle hayvanlarla uğraşanlarda asemptomatik formda seyredebilmesiyle açıklanabilir.

Ülkemizde değişik yıllarda bruselloz ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Tablo 5.1'de görüldüğü üzere çalışmalar genelde risk gruplarında yapılmıştır. Seropozitiflik açısından değerlendirildiğinde çok farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Tablo 5.1 Türkiye'de brusellozla ilgili çalışmalar

Araştırmacı	Yer ve yıl	Grubun özelliği	Seropozitiflik (%)
Çetin ve ark. (29)	Türkiye 1990	Risk grubu (KOİ,Sİ gibi)	6
Çelebi ve ark.(184)	Erzurum 1991	Risk grubu(Ka,KOİ)	8.2
Durmaz ve Durmaz (182)	Malatya 1992	Risk grubu	7.8
Gürel (181)	Denizli 1992	Risk grubu (VH)	24
Aslan ve ark. (175)	Malatya 1995	Risk grubu (Ka,ST)	5.1

Tablo.5.1. Türkiye’de bruselloz ile ilgili çalışmalar (devamı)

Durupınar ve Keleş (227)	Samsun 1996	Risk grubu ve normal popülasyon	4.4
Özbakkaloğlu ve ark. (174)	Manisa 1996	Risk grubu (Ka,KOİ,Sİ)	5.7
Kalkan ve ark.(180)	Elazığ 1998	Risk grubu (Ka,VH,Çİ)	22
Uslu ve ark.(230)	Erzurum 1998	Retrospektif	2.1
Bozkurt ve ark.(231)	Van 1998	Retrospektif	3.5
Kaleli ve ark.(232)	Denizli 1999	Kırsal kesim	7.2
Kalkan (233)	Elazığ 1999	Risk grubu (VH)	20
Şahin (234)	Erzurum 1999	SO’da muayene olanlar	12.7
Sümer ve ark. (172)	Sivas 1999	Lokanta çalışanları	2.8
Büke ve ark (170)	İzmir 2000	Risk grubu (Sİ)	4.1
Altındiş (235)	Afyon 2001	Risk grubu (Ka,Be,Sİ)	12.5
Yılmaz (171)	Erzurum 2002	Risk grubu (Ka,Sİ)	17.9
Ceylan ve ark (192)	Van 2002	Kırsal kesim	26.7
Karabay ve ark (188)	Bolu 2003	Kırsal kesim+il merkezi	1.0
Büke ve ark (188)	İzmir 2003	Kırsal kesim	7.0
Çetinkaya ve ark(190)	Afyon 2003	Kırsal kesim	4.8
Dabanlıoğlu ve ark (196)	Erzincan 2004	Kırsal kesim+il merkezi	4.8
Ünsal ve ark(219)	Eskişehir 2004	Kırsal kesim+ilçe merkezi	11.5
Demirdal ve Demirtürk (189)	Afyon 2005	Kırsal kesim	4.8
Köprülü (236)	Kahramanmaraş 2006	Normal popülasyon	1.0
Şahin (201)	Şanlıurfa 2008	Risk grubu (KOİ, VH, Çİ)	15.8

Ka:Kasap KOİ:Kombina işçisi Çİ:Çiftçi Be:Besici Sİ:Süt işleyicisi ST:Süt taşıyıcısı
VH:Veteriner hekim SO:Sağlık ocağı

Şanlıurfa ilinde bruselloz ile ilgili topluma dayalı olarak yapılan prevalans çalışması yoktur. İlimizde bruselloz prevalansı ile ilgili 2 çalışma daha vardır. Şahin'in çalışması risk gruplarında, Gürsoy ve arkadaşlarının çalışması ise bruselloz tanısıyla izlenen hastaların değerlendirildiği çalışmadır (201,214). Bizim çalışmamızın Şanlıurfa ilinde bruselloz seroprevalansı ile ilgili bilgi eksikliğini gidermesi ve ilin gerçek verilerine ulaşılması açısından değerli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bruselloz, 21. yüzyılda da Türkiye için halen önemli bir halk sağlığı sorunu durumundadır. Bu nedenle hastalığının tanısı, tedavisi ve takibi oldukça önem arz etmektedir.

Ülkemizde yürütülen mücadele programlarına rağmen enfeksiyon oranı hala yüksek seyretmekte olup, hem hayvancılığı hem de insan sağlığını etkileyerek ülke ekonomisine zarar vermektedir. Ancak bildirim yetersizliği nedeniyle sorunun boyutları tam olarak bilinmemektedir. Hayvancılıkla uğraşan, çiğ süt ve süt ürünleri kullanan, uzun süren ateş, eklem ağrısı ile başvuran olgularda öncelikle bruselloz düşünülmeli ve bu hastalığın çok farklı klinik tablolarla ortaya çıkabileceği, ülkemizde halen bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği akla getirilmelidir. Hastalık özellikle ülkemiz gibi endemik ülkelerde sosyal ve ekonomik üretken yaş gruplarını etkileyerek önemli morbidite ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Özellikle hastalığın kırsal kesimde fazla görülmesi, hastaların öncelikle birinci basamak sağlık kurumlarına başvuruyor olmaları nedeniyle pratisyen hekimlerin bruselloz konusundaki bilgilerinin yenilenmesi, standart tanı-sağaltım şemaları oluşturularak periyodik eğitimlerin yürütülmesi gerekmektedir. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında Bruselloz tarama testi olarak Rose bengal testinin kullanılmasının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Pratikte bruselloz tanısı; klinik belirti ve bulguların varlığında Wright tüp aglütinasyon testinin pozitif olmasıyla konulabilmektedir. Ancak akut enfeksiyonlu olgularda antikor titresinin hastalığın erken dönemde düşük olabileceği unutulmamalı ve bu durumda 2-3 hafta sonra test tekrarlanmalıdır. Özellikle ileri laboratuvar olanaklarının iyi olmadığı bölgelerde, acil tanı konulması gereken durumlarda, zaman kaybını ortadan kaldıran, ekonomik, kolay uygulanabilen rose bengal testi nonspesifik bir takım yakınmalarda gelen bir çok kişinin gerçek tanısının konmasına yardımcı olacaktır. Rose bengal testi ile brusellozlu hastalar erken teşhis edilerek işgücü kaybından kaynaklanan ekonomik kayıplar önlenebileceği gibi, erken dönemde tedavi hem kolaylaşacak ve yanlış tedaviler önlenecek, hem de tedavi süresi kısılacaktır. Ayrıca sadece rose bengal testi pozitif hastalar ileri merkeze sevk edilerek, nonspesifik yakınması olan birçok hastanın gereksiz yere ileri merkezlere gönderilmesi

engellenecek, böylece 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşları gereksiz yere meşgul edilmemiş olacaktır.

Henüz insanlarda kullanılan etkin ve güvenilir bir aşısı olmadığından hastalığın kontrol ve eradikasyonu ancak hayvanlarda eradike edilmesiyle mümkün olacaktır ve gelişmiş ülkelerde bu yolla başarılmıştır. Bu uzun bir süreç alacağından halkın hastalık ve bulaş yolları konusunda bilinçlendirilmesi, hayvan besleyenlerin hayvan sağlığı konusunda bilinçlendirilmesi ve hayvanlarını bruselloza karşı mutlaka aşılatmalarının sağlanması, hayvan kesim ve süt işleme merkezlerinin bruselloz yönünden düzenli aralıklarla taranması, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek tüketiminin sağlanması bruselloz prevalansını önemli ölçüde azaltacak, böylelikle hastalığın kontrol altına alınması sağlanabilecektir. Ülkemizde bruselloz olgularına tanı konması ve tanı konulan hastalara gerekli tedavinin verilmesi konularında bir problem yoktur. Bruselloz hastalığı açısından ülkemizin en önemli problemi hastalığı kontrol altına alacak koruyucu önlemlerin yeterince uygulanmaması ve düzenli denetim eksikliğidir.

Prevalans çalışmaları ve Sağlık Bakanlığı verileri karşılaştırıldığında hastalık bildirimlerinin tüm olguları kapsamadığı görülmektedir. Bildirim sistemi daha iyi sonuçlar verinceye dek ülkenin gerçek verilerine ulaşmak amacıyla çok merkezli prevalans çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. URL:<http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortestimatesofdeathbycause/en/index.html> (The world health report 2004 - changing history; erişim tarihi 26.03.2008).
2. (Doğanay M, Meşe EA. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel tıp kitabevleri, 2008: 897-908.
3. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 2921-25
4. Yüce A, Çavuş SA. Türkiye’de bruselloz: Genel bakış Klimik Dergisi 2006;19(3):87-97
5. T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu.) Erişim tarihi 24.12.2010
6. İyisan A. Akmaz Ö. Düzgün SG. Eskiizmirliler S. Güler L. (ve ark).Türkiye’de sığır ve koyunlarda Brucellosisin sero-epidemiolojisi. Türkiye Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü Veteriner Kontrol ve Araştırma Müdürlüğü yayınları. Pendik. İstanbul. 1997:1-32, http://www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastaliklar/brucella.htm
7. Capasso L. Bacteria in two-millennia-old cheese, and related epizoonoses in Roman populations. J. Infect 2002; 45: 122-27
8. Chu MC, Weyant RS: Francisella and Brucella. Murray Patrick R.(Eds):Manuel of clinical microbiology. ASM pres. Washington DC 2003:789-808
9. Sözen TH. Bruselloz. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2002; cilt-1, 636-41
10. T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü: ‘Sığırlarda Brusellosis ve Tüberkülozis Mücadele Projesi-14 yıllık’ Tarım Bakanlığı Brusellosis ve Tüberkülozis Şubesi, Ankara ;1965
11. Golem SB: Memleketimizdeki insan ve ehli hayvanlarda Brucella bakımından serolojik araştırma, Türk Hıfsız. Tecr Biol Mec 1943; 1: 105-114
12. Baysal B. Brucella. In : Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö. (eds) Temel ve klinik Mikrobiyoloji. 1. Basım Ankara. Güneş Kitapevi,1999: 571-77
13. Gotuzzo E, Carillo C. Brucella ; In Infectious Diseases. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklov NR(eds). 2th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1998; 1837-45

14. Yılmaz M. Bruselloz .İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 55. Ocak 2007: 215-26
15. Yıldırım C, Afşar Z, Eker L. Brusellozun Dünyadaki Durumu ve Türkiye’de Bruselloz Epidemiyolojisi. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Ankara 1996. 568-570.
16. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler / Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2005
17. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006; 6: 91-9
18. Benenson S.A, İnsanda Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü. Çev: Akyol M, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 1986: 82-84
19. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Tezeren D, Güvener E, Dokuzoğuz B. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. J Hosp Infect 2004; 56: 223-7
20. Kıyan M, Cengiz AT, Göz M, Dolapçı Gİ. Kasapların serumlarında Brucella aglütinin titrelerinin dağılımı. Mikrobiyol Bül 1999;33(1): 29-36
21. Ayaz C. Brusellozun Türkiye’deki Durumu. Klimik 2005 12. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. S:100-101
22. T.C.Sağlık Bakanlığı. İstatistikler / Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004
23. Günay O. Brusellozun epidemiyolojisi ve korunma yollar Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kayseri 26-28 Haziran 1990
24. Altay G, Ata H, Gemici M. ve ark. Brucellosis Outbreak İn Oltan Village Of Ankara, Mikrobiyoloji Bülteni, 1980; 14(1): 33-41
25. Metintaş S. Brusellozis. Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi, 1993; 3 :32-5
26. Şahin Ö, Gundes A, İnandı T. Seroprevalance of Brucellosis at Over Ages of Ten Years in KöprükÖy District of Erzurum Province, International Public Health Congress“Health 21”, İstanbul – Turkey, 2000; p:19.
27. Şenler B, Aytaç N, Doğankent Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 20 Yaş ve Üzeri Erişkinlerde Bruselloz Prevalansı, VI. Ulusal Halk Sağlığı Günleri-Türkiye’de 2000’e Doğru Bulaşıcı Hastalıklar Sorunu, İnönü Üniversitesi Basımevi, Malatya, 1999; s:96.
28. Ünsal A, Metintaş, Dinçer K ve ark. Eskişehir İli Kırsal Alanda Bruselloz Yaygınlığı. Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi, 1996; 1: 5-12.

29. Çetin ET, Çoral B. Türkiye’de insanda Bruselloz prevalansının saptanması. Doğa Dergisi 1990; 14: 324-334.
30. Tezok ÖF, Sağlam M, Gümrükçü F, Sözen TH. Türkiye’de insan Brusella enfeksiyonları. Mikrobiyoloji Bülteni 1973;4:341.
31. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Çalışma Yıllığı 2006. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2006.<http://saglik.gov.tr/TR/istatistik/2006>
32. Erdenliğ S. Türkiye’de Brucella kökenleri. 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı, 2003; 214-6.
33. Durmuş R, Kaya İ, Kamaş A. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2004:77-78
34. 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 Med J 2003; 44(1): 33-44.
35. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1998; 12:307-12.
36. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi’ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. İnfeks Derg 2003; 17(1): 1-4.
37. Aydemir H, Yalı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Bruselloz:72 olgunun incelenmesi. Flora 2005; 10(4): 185-90.
38. Tabak ÖF, Dumankar A, Aşlamacı M, Mert A, Aktuğlu Y, Demircan O. Bruselloz. Cerrahpaşa Tıp Fak Der 1993; 24: 281-6.
39. Yüce A, Alp Çavuş S, Yapar N, Çakır N. Bruselloz: 55 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Derg 2006; 19(1): 13-7
40. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. İnfeks Derg 2001; 15(4):433-7
41. Black TF. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious Diseases. 2nd ed. St.Louis: Mosby, 2004: 1665-7
42. Dahouk SA, Tamaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-A Review of literature. Part 1:Techniques for direct detection and identification of Brucella spp. Clin. Lab. 2003; 49:487-505.
43. WHO Weekly Epidemiological Record. No: 45, Nov.1986.
44. Öztürk R, Soysal F, Atlaş K. Sperm kültüründe Brucella melitensis Üretilen Bir Epididimo-Orşit Bruselloz Olgusu. Türk Mikrobiyol Cem. Derg .1993; 23: 148-50.

45. 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.
46. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda nörobruselloz: Üç vaka takdimi. *Çocuk Sağ. Hast. Derg* 2004; 47 (1): 46-9.
47. Felek S, Açık Y, Özden M. Çiğ köfte yeme alışkanlığı ile *Brucella* infeksiyonu seroprevalanı arasındaki ilişkinin araştırılması. *Klimik Derg* 1999; 12(3): 104-6
48. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N, et al. Bir eğitim hastanesinin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Derg* 2005; 18(3): 94-8
49. Taşbakan-Işıkgöz M, Yamazhan T, Gökengin D, et al. Brucellosis: a retrospective evaluation. *Trop Doct* 2003; 33(3): 151-3
50. Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik İ, Kılıç SS. Bruselloz:146 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Flora* 2002; 7(2): 120-5
51. Kılıç S. Biyoterörizm ve Biyolojik Silahlar. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ve Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aylık Epidemiyoloji Raporu; Cilt:4 Sayı:5 Eylül-Ekim 2005
52. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003; 50:1-108
53. Sauret JM, Vilissova N. Human Brucellosis *JABFP* 2002; 15(5): 401-406.
54. Ross HM, Foster G, Reid RJ, Jabans KL, MacMillan AP. *Brucella* species infections in sea mammals. *Vet Rec* 1994;134:359.
55. Eduardo G, Carlos C: *Brucella*. In: Sherwood L, Gorbach MD, John G. Barlett MD, Neil R. Blackow MD. *Infectious Diseases Second Edition*, Philadelphia: Wb Saunders Company 1998;1837-45.
56. Meyer ME. Evolutionary development and taxonomy of the genus *Brucella*. In: Adams LG (ed). *Advances in Brusellosis Research*, 1st. Edition. Texas USA, 1990;12-35
57. Altoparlak Ü. Brusellozun etiyolojisi. *Ankem Dergisi* 2003; 17(3):330-2.
58. Özsan K: Brusellosis'in tarihçe ve etiyolojisi. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 26-28 Haziran, Kayseri, 1990.
59. http://staff.vbi.vt.edu/pathport/pathinfo_images/Brucella_abortus/Brucella_melitensis_colonies

60. Aydın N. Brusella İnfeksiyonları, Özel Mikrobiyoloji ve Bakteriye İnfeksiyöz Hastalıklar, A.Ü.Vet. Fak. Yayınları No.386, Ankara; 1982; 225-2.
61. Yakupsky P. Minireview: Detection of brucellae in blood cultures. J. Clin Microbiol. 1999;37: 3437-42.
62. Erdenliğ S, Şen A. Koyun atıklarından izole edilen Brucella cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Vet. Mikrobiol Derg 2000; 31 (2): 31-42.
63. Sümerkan B.Brucella Türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel tıp kitapevleri, 2008: 2237-43
64. Bilgehan H. Brucella. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriye İnfeksiyonları. 10. Baskı İzmir: Barış Yayınları, 2000:199-214.
65. Yılmaz S, Karaman Z. 1971-81 yılları kapsayan süre içerisinde sığır ve koyunlarda yapılan brusella jerm izolasyonları, Etlik Vet. Mik. Enst. Derg 1981; 1.2.3:29-33.
66. Corbel MJ. Microbiology of the genus Brucella. In:Young EJ, Corbel MJ (eds). Brusellosis: clinical and Laboratory Aspects, Florida USA: Crc Pres Inc, 1989: 54-67
67. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3.basım. Fakülteler Kitapevi. İzmir 2002; 475-8.
68. Anonymous. Brucellosis in sheep, goats and swine, OIE Manuel, Vol-III, (B/023-24-52), 12 rue de Prony- 75017, Paris, France, 1991.
69. Brinley Morgan WJ. Comparasion of various media fort he growth and isolation of Brucella. Res. Vet. Sci 1960; 1(1): 47-52
70. Corbel MJ, Macmillan AP. Bovin Brucellosis,OIE Manuel:Amendment 2 1995; 3.2.1
71. Smith LD, Ficht TA. Pathogenesis of Brucella. Crit.Rev.Microbiol 1990;17:209-30
72. Corbel MJ: Ecentadvances in the study of Brucella antigens and their serological cross-reactions. Vet. Bull. 1985; 55(16): 927-47
73. Hamsan H. Dokuzoğuz B. Erdoğan H. Türkmen A. Escherichia coli infeksiyonlarına bağlı olarak oluşan antikorlarla Brucella antijenleri arasında saptanabilen reaksiyonların değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2000: 13(3). 98-100
74. Nielsen K. Smith P. Widdison J. Gall D. Kelly L.(et all) Serologic relationship between cattle exposed to Brucella abortus, Yersinia enterocolitica 0:9 and Escherichia coli 0157:H7 Veterinary Microbiology 2004: 100: 25-30
75. Kittelberger R. Bundesen PG. Cloeckert A. Greiser-Wilke I. Letesson JJ. Serological cross-reactivity between Brucella abortus and Yersinia enterocolitica 0:9: IV. Evaluation of the M

88. Buchanan TM, Faber LC, Feldman RA. Brucellosis in the United States, 1960-1972. An abattoir-associated disease. Part I. Clinical features and therapy. *Medicine* 1974;53:403-13
89. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Genus *Brucella*, In *Diagnostic Microbiology*. Bailey & Scott's (eds). 9th ed. St. Louis, Missouri, 1994:408-10
90. Martin WJ, Nichols DR, Beahrs OH: Chronic Localized Brucellosis. *Arch Intern Med*. 1961;107(1):75-80
91. Tuncer-Ertem G, Tanyel E, Tülek N, Koşar U. Osteoartiküler brusellozlu hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının irdelenmesi. *Klimik Derg* 2004; 17(1): 28-33
92. Aydın M, Yapar AF, Savas L, et al. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. *Nucl Med Commun* 2005; 26(7): 639-47
93. Geyik MF, Gür A, Nas K, Çevik R, et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 98-105
94. Tasova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HSZ. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 214-9
95. Doyuk Kartal E, Özgüneş İ, Çolak H, Usluer G. Altmışsekiz bruselloz olgusunun sistem tutulumları açısından değerlendirilmesi. *Flora* 2004; 9(4): 258-65
96. Gilgil E, Bütün B. Brusellozun osteoartiküler komplikasyonları. *Romatizma* 2002; 17(2): 77-82
97. Hoşoğlu S, Kaya H, Çobaner A, Ayaz C, Yılmaz S, Özbek N. Brusellozda kemik sintigrafisinin önemi. *Klimik Derg* 1998;11(3): 92-4
98. Özön A, Aydemir A, Pişkin N, Yaşçı A, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. *Brucella* infeksiyonuna bağlı spondilit ve sakroiliit olgularının karşılaştırılması. *Klimik Derg* 2005; 18(3): 99-102
99. Bodur H, Erbay A, Çolpan A, Akıncı E. Brucellar spondylitis. *Rheumatol Int* 2004; 24: 221-6
100. Nas K, Gür A, Kemaloğlu MS, et al. Management of spinal brucellosis and outcome of rehabilitation. *Spinal Cord* 2001; 39: 223-7
101. Kılıçturgay K. Brusellozisin kliniği 24. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kayseri*, 26-28 Haziran, 1990
102. Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med J* 1982; 58:346-50
103. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:195-211

104. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yildiz O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002; 32(10): 485-493
105. Bodur H, Erbay E, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(2): 94-7
106. Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn CW. *Bucella Species*, In *Color Atlas and Textbook of Diagnostik Microbiology*. 5th ed, Lippincott, Philadelphia, New York 1997; 431-6
107. Özsoy MF, Koçak N, Çavuşlu Ş. *Brucella orşiti*: beş olgu sunusu. *Klimik Derg* 1998; 11(3): 88-91
108. Onaran M, Sen I, Polat F, Irkılata L, Tunc L, Biri H. Renal brucelloma: a rare infection of the kidney. *Int J Urol* 2005; 12: 1058-60
109. Swartz MN, Weimberg AN. Miscellaneous bacterial infections with cutaneous manifestations. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 6th ed, vol II. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:1918-1932
110. Metin A, Akdeniz H, Buzgan T, Delice I. Cutaneous findings encountered in brucellosis and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2001;40:434-438
111. Ariza J, Sevitje O, Pallares R, et al. *Arch Dermatol*. 1989;125:380-383
112. Hatipoğlu CA, Yetkin A, Ertem GT, Tulek N. Unusual clinical presentations of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(10): 694-7
113. Cokca F, Azap A, Meco O. Bilateral mammary abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(3): 318-9
114. Bodur H, Çolpan A, Erbay A, Akinci E, Eren S. Akut batı› taklit eden bruselloz olgusu. *Klimik Derg* 2003; 16(1): 41-2
115. Acar Ü, Güner M, Yücesoy K, Yüce A, Yücesoy M, Mertol T. Brucellosis imitating discal hernia. *Turk J Med Sci* 1995; 23: 57-61
116. Kocak I, Dundar M, Culhacı N, Unsal A. Relapse of brucellosis simulating testis tumor. *Int J Urol* 2004; 11: 683-5
117. Moyer NP, Holcomb LA. *Brucellain*: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MC, TenoverFC, Tenover RH. *Manuel of Clinical Microbiology* 6th ed. ASM Press Washington 1995; 549-55
118. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *ANKEM Derg* 2003; 17: 336-9.

119. Gedikoğlu S, Helvacı S, Özakın C, Gökırmak F, Kılıçturgay K. Detection of *Brucella melitensis* by Bactec NR 730 and Bactec 9120 system. *Eur. J. Epidemiol.* 1996; 12: 649-50
120. Matar GM, Khneisser IA, Abdelnoor AM. 1996. Rapid Laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of a target sequence on the 31-kilodalton *Brucella* antigen DNA. *J. Clin Microbiol.* 34:477-8
121. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2325-36
122. Rubinstein E, Lang R, Shasha B, Hagar B, Diamanstein L, Joseph G, Anderson M, Harrison K. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1925-7
123. Mortensen JE, Moore DG, Clarridge JE, Young EJ. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Brucella*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;5:163-9
124. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007
125. Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004; 4(1):115-23
126. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonak J, Lind K, Sindelka R, Sjoback R, Sjogreen B, Strombom L, Stahlberg A, Zoric N. The rel-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine.* 2006; 27: 95-125
127. Redkar R, Rosa S, Bricker B, DelVecchio V. 2001. Real-time detection of *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. *Mol Cell Probes* 15;43-52
128. Leal-Klevezas DS, Martinez- Vazquez LO, Lopez-Merino A, Martinez-Soriano JP. Single –Step PCR for detection of *Brucella* spp. From blood and milk of infected animals. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(16): 3087-90
129. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H. The detection of *Brucella* spp. using PZR-ELISA and Real-Time PZR assays. *Clin Lab* 2004; 50:387-94
130. Köksal F. Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri. *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri*, 2001;15-34
131. Bilgehan H. Brucelloz tanısında aglütinasyon. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı.* 3. baskı. Barış Yayınları, Fakülteler Kitapevi, İzmir, 2002; 223-7

132. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: An analysis of 214 cases by agglutinin tests and review of the literature. *Rev. Infect. Dis.* 1991;13:359-72
133. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D: Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part II: Serological test for brucellosis. *Clin Lab* 2003; 49: 577-89
134. Tümtürk A, Yetkin MA, Tülek N, Kılıç D. Brusellozun tanı ve takibinde serum aglütinasyon testi ve "enzyme-linked immunosorbent assay" yönteminin yeri. *Klimik* 2004; 17(2):107-12
135. Garin-Bastuji B, Blasco JM, Marin C, Albert D. The diagnosis of brucellosis in sheep and goats, old and new tools. *Small Ruminant Research* 2005; 62: 63-70
136. Sippel JE, El-Marsy NA, Farid Z. Diagnosis of human brucellosis with ELISA. *Lancet*. 1982; 3; 2(8288); 19-21
137. Smits HL, Basahi MA, Diaz R, Marrodan T, Douglas JT, Rocha A, Veerman J, Zheludkov MM, Witte OWM, deJong J, Gussenhoven GC, Goris MGA, Vander Hoom MAWG. Development and evaluation of a rapid dipstick assay for serodiagnosis of acute human brucellosis. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37(16):4179-82
138. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Guidol F. Specific antibody profile in human brucellosis *Clin Infect Dis* 1992;14:131-40
139. Lucero NE, Foglia L, Ayala SM, Gall D, Nielsen K: Competitive enzyme immunoassay for diagnosis of human brucellosis, *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 3245
140. Araj GF, Kaufmann AF. Determination by enzyme-linked immunosorbent assay of immunoglobulin G(Ig G), Ig M and Ig A to *Brucella melitensis* major outer membrane proteins and whole-cell heat-killed antigens in sera of patients with brucellosis. *J. Clin Microbiol*,1989; 27:1909-12
141. Casao MA, Navarro E, Solera J. Evaluation of Brucellacapt for the diagnosis of human brucellosis. *J Infect* 2004; 49; 102-8
142. Orduna A, Prado A, Gutierrez MP, Garcia-Pascual A, Cuervo M, Abad R, Duenas A, Bratos MA. Brucellacapt: A new method immocaptureagglutination test for the diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 166
143. Serra J, Velasco J, Godoy P, mendoza J. Can the Brucellacapt test be substituted for the Coombs test in the diagnosis of human brucellosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19; 202-5

144. Altuğlu I, Zeytinoğlu A, Bilgiç A, Kancıoğlu S, Karakartal G, Smiths H, Evaluation f Brucella dipstick assay fort he diagnosis of acute brucellosis. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 241-3
145. Orduna A, Almaraz A, Prodo A, Gutierrez MP, Pascual AG, Duenas A, Cuervo M, Abad R, Hemandez B, Lorenzo B, Bratos MA, Torres AR. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38:11: 4000-05
146. Nielsen K, Gall D: Fluorescence polarization assay fort he diagnosis of brucellosis: review, *J. Immunoassay Immunochem.* 2001; 22: 183-6
147. Yaylı G. Bruselloz. *Antimikrobiyal Tedavi Bülteni.* 1999; 3(2); 66-72
148. Cengiz AT. Brusellozda korunma ve tedavi, Prof. Dr. A. Kemal Özsan Tıp Günleri-1 Bruselloz Sempozyumu Kitabı, Ankara, 2000; 57-67
149. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Derg.* 1990; 3(1): 26-9.
150. Öztürk R. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Sorunlar: Brucella. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı Kitabı, 11-12 Nisan 1997, İstanbul, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını no: 33, 56-64
151. Türkçapar N, Kurt H. Bruselloz. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları.* Uzun Ö, Ünal S(eds). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2001; 1015-23
152. FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis (Sixth Report). Geneva: Worl Health Organization, 1986; 740: 56-7
153. Hall HW: Modern Chemotherapy for Brusellosis in Humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1060
154. Gotuzzo E, Cellillo C. Brucella. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases.* 2nd Editon. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1992; 1513-21
155. Taşyaran MA, Kaya A, Aktaş O, Yılmaz Ş. Ceftriaxone in the treatment of acute brucella meningitis. *The New Journal of Medicine* 1995; 12: 120-21
156. Murray PR, Rosental KS, Kabayashi GS et al. Eds. Brucella. In *Medical Microbiology.* Fourth edition, St Louise Missoun, Mosby, 2002: 312-5. (http://www.kkgm.gov.tr/birim/hay_sagl/Hastaliklar/brucella.htm).
157. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA). Hacettepe University Institute of Population Studies: Ankara. pp 1-58 (2008).

- URL:http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TDHS_2008_Main_Report.pdf.2010;11-22
158. http://report.tuik.gov.tr/reports/rwservlet?adnksdb2=&report=turkiye_ilce_koy_sehir.RDF&p_il1=63&p_kod=1&p_yil=2008&desformat=pdf&ENVID=adnksdb2Env (accessed 09.02.2009)
159. Turkey's Statistical Yearbook. Turkish Statistical Institute. Turkish Statistical Institute, Printing Division, Ankara, 2008
160. Hacettepe University Institute of Population Studies, Turkey Demographic and Health Survey, 2003. Hacettepe University Institute of Population Studies, Ministry of Health General Directorate
161. Uzbay Pirili M., Barbaros R.F. Regional Development in Sanliurfa Province, the Center of South Eastern Anatolian Project (GAP): Key Sector Analysis. Proceedings of the International Conference on Emerging Economic Issues In A Globalizing World. Izmir University of Economics: Izmir. pp 41-71 (2008). URL: <http://eco.ieu.edu.tr/wp-content/proceedings/2008/2008.pdf> [2010-10-08]
162. Simsek Z, Koruk İ. Şanlıurfa İl Merkezinde Gezici Mevsimlik Tarım İşçiliği Durumu ve Sağlık Hizmetine Erişim. XII. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 2008. 22-26 Ekim, Ankara (in Turkish)
163. Şanlıurfa Kentinde Yoksulluk.(Derl) Ersoy M. ODTÜ, SBE, Kentsel Politika Planlaması ve Yerel Yönetimler ABD yayını, Ankara, 2005. s:104
164. Yetkin G, Iraz M. Malatya ilinde bir yıllık sürede laboratuar verilerine göre bruselloz seroprevalansı. ANKEM Derg 2006;20(3):156-158.
165. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. WHO Geneva 1991:27
166. İnal T. Süt ve Süt Ürünleri Hijyen ve Teknolojisi, Final Ofset, İstanbul,1990:148-51
167. Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. Ankara: Şafak Matbaacılık;1995 ss 224-227
168. URL: <http://www.saglik.gov.tr/bilgi edinme>. Erişim tarihi:23.11.2010
169. URL:http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TDHS_2008_Main_Report.pdf. 2010;23-26
170. Büke Ç. Çiçeklioğlu M. Erdem İ. Özacar T. Öztüfekçi H. (ve ark.) Süt ürünleri işleyicilerinde Bruselloz prevalansı ve Brusellozu bilme durumu. Turkish Journal of Infection 2000;14(3): 321-325

171. Ceylan E, Irmak H, Buzgan T, ve ark. Van iline bağlı bazı köylerde insan ve hayvan popülasyonunda Bruselloz seroprevalansı. Van Tıp Dergisi. 2003; 10(1):1-5
172. Sümer Z. Alim A. Sümer H. Özdemir L. Sivas il merkezindeki lokanta çalışanlarında Brucella seropozitifliği. Turkish Journal of Infection 2000;14 (1):69-70
173. Altındış M. Afyon bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathane çalışanlarında Bruselloz seropozitifliği. Turkish Journal of Infection 2001;15 (1):11-15
174. Özbakkaloğlu B. Tünger Ö. Dinç G. Borand H. Orhon H. (ve ark.) Manisa ilindeki risk gruplarında Bruselloz seroprevalansı. Turkish Journal of Infection 1998; 12(4):453-457
175. Aslan T. Genç M. Güneş G. Pehlivan E. Günal S. Malatya ilinde seçilmiş bazı risk gruplarında Wright tekniği ile Brusella taraması.(Özet). İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1995;2(4):354-358
176. Akgün S, Egemen A, Erçelen Ö. Ankara Sincan Sağlık Ocağı Bölgesinde Brusellosiz Prevalansı, MN Doktor, 1994; 2(4): 325-7
177. Fazlı şA. Afganistan'da Brucella yönünden serolojik bir araştırma. Mikrobiyoloji Bülteni Cilt 4 Sayı:3'ten ayrıbasım . Ankara. Güzel İstanbul Basımevi 1970
178. Yarkın F. Hamzaçelebi H. Akın E. Köksal F. Nikkhou E. Karataş bölgesinde farklı risk gruplarında Brusella antikor seviyelerinin araştırılması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Nisan 1991;16(2):290-295
179. Ünsal A. Metintaş S. Dinçer KS. Ünlüoğlu İ. Işık B. Eskişehir ili kırsal alanında Bruselloz yaygınlığı. Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi 1996;1:5-12
180. Kalkan A, Felek S, Akbulut A, Papila Ç, Demirdağ K, Kılıç SS. Elazığ yöresinde çeşitli risk gruplarında bruselloz seroprevalansının belirlenmesi. İnfeks Derg 1999; 13: 227-30
181. Gürel A. Denizli ve Yöresinde İnsan ve Sığır Kan Serumlarının Brusellozis Yönünden Serolojik Yöntemlerle Karşılaştırmalı İncelenmesi. Doktora Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1992
182. Durmaz R, Durmaz B. Malatya'da çeşitli risk gruplarında brusella infeksiyonu insidansı. Doğa Turk J Med Sci 1992;16: 516-20
183. Günhan C, Karakartal G, Büke M, ve ark. Sığır Yetiştiricilerinde Bruselloz Sıklığı, İnfeks Derg, 1988; 2: 177-80

184. Çelebi, S, Babacan M, Tuncel E, Ayyıldız A. Erzurum yöresinde inaparan bruselloz prevalansı. *İnfeks Derg* 1991; 5: 175-76
185. Durmaz R. Malatya'daki kasaplarda inaparan bruselloz sıklığı. *İnfeks Derg* 1990; 4: 231-4
186. Sönmez E, Durmaz B, Aladağ M, et al. Malatya yöresinde bruselloz prevalansı. *Türkiye Tıp Derg* 1997; 4: 102-5
187. Çolak H, Usluer G, Karagüven B. ve ark. Kırsal Alanda Seroepidemiolojik Bruselloz Araştırması, *İnfeks Derg*, 1991; 5(2): 83-6
188. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Türk M, Atalay S, Tunçel M. Ovakent beldesinde bruselloz seroprevalansı ile hastalık konusundaki bilgi ve davranışın saptanması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2006; 20 (1): 23-26
189. Demirdal T, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde süt ve süt ürünleri üretiminin yoğun olduğu bölgelerde yaptığı bruselloz seroprevalansı. *Genel Tıp Dergisi* 2007;17(1):43-46
190. Cetinkaya Z, Aktepe OC, Ciftci IH, Demirel R. Seroprevalence of Human Brucellosis in a Rural Area of Western Anatolia, Turkey. *J Health Popul Nutr* 2005 Jun;23(2):137-141
191. Koçoğlu E, Karabey O, İnce N. Bruselloz için serolojik taramanın değeri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2008; 38 (1) : 23-26
192. Karabay O, Serin E, Tamer A: Hepatitis B carriage and Brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 11-3
193. Şenler B. Aytaç N. Doğan kent sağlık ocağı bölgesinde yaşayan 20 yaş üzeri erişkinlerde Bruselloz prevalansı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2001;54(1):23-30
194. Çetinkaya F, Naçar M, Koç AN, Gökahmetoğlu S, Aydın T. Prevalence of Brucellosis in The Rural Area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 121-126
195. Göktaş P. Erzincan bölgesinde Bruselloz olgularında artış. *İnfeksiyon Dergisi* 1990;4(3): 475-481
196. Dabanlioğlu B, Doğan HO, Kılıç H. Erzincan ilinde bruselloz seroprevalansı ve rose-bengal, Wright aglütinasyon test sonuçlarının karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2007; 16(3): 152-158
197. Tok D, Coşkun Ö. Ağrı İlinde Brucella Seroprevalansına Ait Bir Çalışma. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8(6):485-488

198. Demiröz K, Çelik M, İyisan AS, Özdemir Ü, Erdenliğ S. Trakya bölgesinde brucellosis'in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2000;31:31-4
199. İyisan AS, Akmaz Ö, Gökçen Düzgün S, et al. Türkiye'de sığır ve koyunlarda brucellosis'in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2000; 31: 31-4
200. Eroğlu M. Türkiye'deki Brusella Tipleri. Editörler: Demiröz K, Mete K, Altinel C, Nadas ÜG, Türkaslan J. Uluslararası Bruselloz Sempozyumu. İstanbul, Pendik Hayvan Hastalıkları Merkez Araştırma Enstitüsü Yayın N:9; 1989: 28-35
201. Şahin İH. Şanlıurfa il merkezindeki risk gruplarında brusellozisin seroprevalansı ve tanıda kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 2008
202. Hamzic S, Beslagic E, Zvizdic S, Aljicevic M, Beslagic O, Puvacic S: Serotesting of human brucellosis on wider area of Bosnia and Herzegovina, *Bosn J Basic Med Sci* 2005;5(3):46-9
203. Salari MH, Khalili MB, Hassanpour GR: Selected epidemiological features of human brucellosis in Yazd, Islamic Republic of Iran: 1993-1998, *East Mediterr Health J* 2003;9(5-6):1054-60
204. Moreno E. Brucellosis in central America. *Veterinary Microbiology* 2002: 90: 31-38
205. Agasthya AS, Isloor S, Prabhudas K. Brucellosis in high risk group individuals. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2007; 25 (1):28-31
206. Dimitrov TS, Panigrahi D, Emara Met al. Seroepidemiological and microbiological study of brucellosis in Kuwait. *Med Princ Pract* 2004 Jul-Aug;13(4):215-219
207. El Ansary EHH, Mohammed BA, Hamad ARA et al. Brucellosis among animals and human contacts in Eastern Sudan. *Saudi Medical J* 2001;22 :577-579.
208. Kubuafor DK, Awumbila B, Akanmori BD. Seroprevalence of brucellosis in cattle and humans in the Akwopim-South district of Ghana. Public health implications. *Acta Trop* 2000;76:45-48.
209. Schelling E, Diguimbaye C, Daoud S et al. Brucellosis and Q fever seroprevalances of nomadic pastoralists and their livestock in Chad. *Prev Vet Med* 2003;61:279-293.
210. Martinez JEL, Teran CM. Brucellosis in Mexico: current status and trends. *Vet Microbiol* 2002;90:19-30.
211. Mendez Martinez C, Paez Jimenez A, Cortes Blanco M et al. Brucellosis outbreak due to unpasteurised raw goat cheese in Andalucia (Spain), January-March 2002;8: 164-168

212. Saz JV, Beltrajn M, Diaz A: Enzyme-Linkedimmunosorbentassay For Diagnosis of Brucellosis. Eur J Clin Microbiol, 1987,6:1, 71-74
213. Taşdelen N. Baykam N. Esener H. Erbay A. Dokuzoğuz B. Brucella spp. İzole edilen olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri. İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Adana. P-26/05.15-19 Ekim 2001
214. Gürsoy B, Koruk ST, Sırmatel F, Karaağaç L. Bruselloz: 140 Olgunun Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. Cilt 21, Sayı:3 2008:101-104
215. Koruk İ, Simsek Z, Tekin Koruk S, Gürses G, Doni N. Intestinal Parasites, Nutritional Status and Physchomotor Development Delay in Migratory Farmworker's Children. Child: Care, Health and Development 2010; 36(6): 888-894
216. Baykan Z, Altunkaynak O, Akbay S, Orhan S, Kavafoğlu İ. Son 10 yılda Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarında yer alan brusella vakalarının değerlendirilmesi. MN Klinik Bilimler&Doktor. 2005; 11: 240-4
217. Abo-Shehada MN, Odeh JS, Abu-Essud M, Abuharfeil N. Seroprevalence of brucellosis among high-risk people in northern Jordan. Int J Epidemiol 1996; 25: 450-4
218. Fazlı ŞA, Özbal Y, Dalkılıç E. (ve ark.) Kayseri yöresinde son beş yılda Bruselloz kuşkusu ile incelenen hastaların serolojik bulguları. İnfeksiyon Dergisi 1989;3:157-160
219. Ünsal A, Alpat A, Tözün M, Arslantaş M, Tırpan K. Sivrihisar'da (Eskişehir) bruselloz yaygınlığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(1):19-25
220. Lopez M.A, Migranas O.R, Perez M.A. et al, Seroepidemiology of Brucellosis in Mexico, Salud Publica Mex, 1992; 34(2): 230-40
221. Yüce A. Türkiye'de Bruselloz XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı s.119-121.19-23 Eylül 2004 Aydın
222. http://www.kkgm.gov.tr/yonetmelik/bruselloz_mucadele_yon.html
223. Alim A, Özdemir L, Arslan S, Nur N, Sümer H. Sivas'ın Bir Köyünde Brusella Seroprevalansı. Toplum Hekimliği Bülteni 2006;25(1):19-23
224. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S, Ayaz C. Brusellozlu 154 Hastanın Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2002; 29 :1-2
225. Buzğan T. Irmak H. Karahocagil MK. Evirgen Ö. Yıldız Ö. (ve ark.) 534 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi.P-26/01. 15-19 Ekim 2001 Adana

226. Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik İ, Kılıç S. Bruselloz: 146 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi.P-26/03. 15-19 Ekim 2001.Adana
227. Durupınar B, Keleş N. Risk gruplarında Brucella seropozitifliğinin STA ve ELİSA ile araştırılması. İnfeksiyon Derg 1996;10:125
228. Ceylan A, Ertem M, Gül K, Zeyrek F, Özekinci T. Diyarbakır'da göç alan bölgeden alınan kan örneklerinde B.abortus, Salmonella paratyphi sıklığı ve lam aglütinasyonu ile tüp aglütinasyon metodunun karşılaştırılması. 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi kongre kitabı 1998 s:268 Van
229. Dolapçı Gİ, Göz M, Karaaslan A, Cengiz AT. Bir grup yemekhane ve lokanta çalışanlarında brucella antikorlarının Wright aglütinasyonu ile araştırılması. Ankara Üniv Tıp Fak Derg 1998;51:67
230. Uslu H, Aktaş AE, Yiğit N, Çalık Z, Tuncel E. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hasta serumlarında tüp aglütinasyon yöntemi ile Brucella antikorlarının araştırılması. 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi kongre kitabı 1998 s:27 Van
231. Bozkurt H, Berktaş M, Yavuz MT, Kutoğlu MG, Güdüncüoğlu H, Dalkılıç AE. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde yapılan Wright aglütinasyon deneyi sonuçlarının değerlendirilmesi. 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi kongre kitabı 1998 s:267 Van
232. Kaleli İ, Koçoğlu T, Özen N, Akşit F. Denizli yöresinde bruselloz prevalansı. İnfeks Derg 1999; 13: 231-3
233. Kalkan A. Elazığ yöresinde çeşitli risk gruplarında brucella seroprevalansı. İnfeksiyon Derg 1999;13:227
234. Şahin Ö. Erzurum Köprüköy Merkez Sağlık Ocağı bölgesinde brucellosis seroprevalansı. Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum 1999
235. Yılmaz N. Erzurum yöresinde risk gruplarında Brucella seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum 2002
236. Köprülü ND. Kahramanmaraş il merkezinde bruselloz hastalığının seroprevalansı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş 2008

EK 1. ANKET FORMU

BRUSELLOZ TARAMA FORMU

Adı Soyadı:

Bitirdiği yaş:

Cinsiyet: 1. E 2. K

Adres:

Tel:

Sağlık ocağı adı:

Mesleği: 1. İşsiz 2. Ev hanımı 3. Vasıfsız işçi 4. Vasıflı işçi 5. Memur 6. Diğer.....

Mevsimlik tarım işçisi: 1. E 2. H

Öğrenim durumu: 0. Türkçe bilmiyor 1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar

4. İlkokul 5. Ortaokul 6. Lise 7. Yüksekokul

Kaç yıl okula gitti:

Sosyal güvencesi: 0. Yok 1. Yeşilkart 2. SSK 3. Emekli sandığı 4. Bağ-kur 5. Diğer

Ailede kişi sayısı:

1- Yenilen peynir türü: 1. Taze 2. Salamura 3. Hazır fabrikasyon peynir

2- Kullanılan sütün çeşidi: 1. Kendi üretimi 2. Açıkta satılan süt 3. Pastörize süt

3- Hayvan temas (koyun, keçi, inek) öyküsü: 1. E 2. H

4- Düşük yapan hayvanınız var mı? 1. E 2. H

6- Hayvanlarınız aşıları mı? 1. E 2. H

7- Herhangi bir şikayetiniz var mı? 1. E 2. H

1.1 Ateş 1.2 Bel ağrısı 1.3 Diz ağrısı 1.4 Kalça ağrısı

8- Daha önce bruselloz geçirdiniz mi? 1. E 2. H

9- Daha önce bruselloz geçirenler düzenli tedavi almış mı? 1. E 2. H

10- Son 2 hafta içinde antibiyotik kullandınız mı? 1. E 2. H

11- Ailede bruselloz öyküsü var mı? 1. E 2. H

Laboratuvar: Rose bengal:

Tüp aglütinasyonu:

İmmün capture: