



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2016-2023 YILLARI ARASINDAKİ ÇOCUKLUK ÇAĞI
BRUSELLOZUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MAHSUM ASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2016-2023 YILLARI ARASINDAKİ ÇOCUKLUK ÇAĞI
BRUSELLOZUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MAHSUM ASLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. KAMİL YILMAZ
Dr. Öğr. Üyesi ASUMAN AKAR(2. Danışman)
DİYARBAKIR-2024**

TEŞEKKÜR

Gerek 4 yıllık asistanlık sürecinde gerekse de tez sürecinde bana olan destek ve yardımları, bilgi ve tecrübe paylaşımları için en başta değerli hocam Doç. Dr. Kamil YILMAZ'a;

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Velat ŞEN, Prof. Dr. Fesih AKTAR, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. Edip ÜNAL, Doç. Dr. Mehmet TÜRE, Doç. Dr. İbrahim DEĞER, Doç. Dr. Halil KOCAMAZ, Dr. Öğr. Üyesi V.Hülya ÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK, Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR'a;

Tezimin istatistiksel analizinde desteğini esirgemeyen değerli abim Doç. Dr. Mecit ASLAN'a;

Zorlu asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi meslektaşlarıma, Dicle Pediatri ailesi olarak birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

İyi günde kötü günde hep yanımda olan başta babam, rahmetli annem olmak üzere tüm abi, abla ve kardeşlerime;

Hayattaki en büyük mutluluğum olan ve en büyük amacımın onları mutlu etmek olduğu canım eşim Özge ASLAN'a ve canım oğlum Adar'a;

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahsum Aslan

Diyarbakır-2023

ÖZET

Amaç: Bruselloz, dünyanın en sık görülen zoonotik hastalıklarındandır. Sıklıkla iyi pişirilmeyen et, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle bulaşmaktadır. Çoğunlukla ateş, kas/eklem ağrısı, halsizlik, gece terlemeleri görülür. Bu çalışma Brusellozun çocukluk çağındaki özelliklerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2016/31 Mart 2023 tarihlerinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne başvuran 0-18 yaş arası, Brusella Capture titresi 1/160 ve üzeri olan Bruselloz tanısı almış 103 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları retrospektif olarak hastane sisteminden ve hastaların dosyalarındaki bilgilerden elde edildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 11,26±4,705 yıl olarak tespit edildi. En sık başvuru şikayetleri artralji(%88,3), ateş(%65) ve halsizlik(%65). Olguların tam kan ve akut faz reaktanları değerlendirildiğinde; %68,6'sında CRP yüksekliği, %58,3'ünde Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) yüksekliği, %36,9'unda anemi; %10,7'sinde nötropeni; %8,7'sinde trombositopeni ve %3,9'unda pansitopeni tespit edildi. Kan kültür örneği alınmış olan 53 olgunun %37,7'sinde üreme var iken, olguların tamamında Brusella Capture titre düzeyi $\geq 1/160$ idi. Radyolojik incelemede; hastaların %11,3'ünde hepatomegali; %9,4'ünde splenomegali; %32,1'inde hepatosplenomegali; %7,7(n:8)'sinde Ekokardiyografik incelemede anlamlı patoloji gözlemlendi. Ayrıca 8(%7,7) olguda sakroileit saptandı. Tüm laboratuvar değerlerinin birbiriyle korelasyonu yapılmış olup, ileri regresyon analizi ile birlikte değerlendirildiğinde; kan kültüründe üreme elde edilen olgular ve CRP ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğu, CRP ile kreatin ve ESR arasında ise pozitif korelasyon olduğu saptandı($p<0.05$).

Sonuç: Bruselloz hastalığının birden fazla sistem üzerinde etki gösterebileceğini, bu hastalığa ait klinik ve laboratuvar özelliklerinin iyi bilinip yakın bir izlem gerektirdiğini, doğru şekilde tedavi edilmez ise hastalığa bağlı komplikasyonların gelişebileceğini, akut faz reaktanlarından CRP'nin sistem tutulumları ve komplikasyon gelişimini öngörmede önemli bir belirteç olduğunu, hastalıkla en etkin mücadelenin koruyucu önlem ve eğitimler olduğunu hatırlatır, bu konuda kamu otoriteleri arasında yer alan Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı'nın sorumluluğuna vurgu yapıp, iyi bir yönetimle zoonotik bir hastalık olan Brusellozun giderek azaltılabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Brusellozis, Çocuk, Brusella Capture, Semptomlar, Komplikasyonlar

ABSTRACT

Objective: Brucellosis is one of the most common zoonotic diseases in the world. It is often contaminated with poorly cooked meat, unpasteurized milk and dairy products. Fever, muscle/joint pain, weakness, and night sweats are often observed. This study was conducted to evaluate the characteristics of Brucellosis in childhood.

Materials and Methods: The study included 103 patients aged 0-18 years old, diagnosed with Brucellosis with a Brucella Capture titer of 1/160 and above, who were admitted to Dicle University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases Hospital between January 1, 2016 and March 31, 2023. The demographic characteristics of the patients, admission complaints, laboratory and imaging results were obtained retrospectively from the hospital system and the information in the patients' files.

Results: The average age of the cases was determined as 11.26 ± 4.705 years. The most common complaints were arthralgia (88.3%), fever (65%) and fatigue (65%). When the whole blood and acute phase reactants of the cases were evaluated; CRP elevation in 68.6%, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) elevation in 58.3%, anemia in 36.9%; neutropenia in 10.7%; Thrombocytopenia was detected in 8.7% and pancytopenia was detected in 3.9%. While there was growth in 37.7% of 53 cases from whom blood culture samples were taken, the Brucella Capture titer level was $\geq 1/160$ in all cases. In radiological examination; hepatomegaly in 11.3% of patients; Splenomegaly in 9.4%; Hepatosplenomegaly in 32.1%; Significant pathology was observed in echocardiographic examination in 7.7% (n:8). Additionally, sacroiliitis was detected in 8 (7.7%) cases. All laboratory values were correlated with each other, and when evaluated with advanced regression analysis; It was determined that there was a negative correlation between CRP and platelet count, and a positive correlation between CRP, creatine and ESR ($p < 0.05$).

Conclusion: Brucellosis disease may affect more than one system, the clinical and laboratory features of this disease are well known and require close monitoring, if not treated correctly, disease-related complications may develop, and CRP, one of the acute phase reactants, is an important marker in predicting system involvement and the development of complications, We remind that the most effective fight against the disease is preventive measures and training, we emphasize the responsibility of the Ministry of Agriculture and Livestock and the Ministry of Health, which are among the public authorities, in this regard, and we believe that Brucellosis, a zoonotic disease, can be gradually reduced with good management.

Key Words: Brucellosis, Child, Brucella Capture, Symptoms, Complications

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	vi
KISALTMA DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji	4
2.4 Etken	5
2.5 Bruselloz İmmünolojisi	5
2.6 Bulaşma Yolları	6
2.7 Brusellozda Klinik.....	6

2.8 Relaps.....	8
2.9 Komplikasyonlar.....	8
2.10 Brusellozda Tanı ve Laboratuvar	14
2.10.1 Direk Tanı Yöntemleri.....	14
2.10.2 İndirekt Tanı Yöntemleri.....	17
2.10.3 Yardımcı Tanı Yöntemleri.....	22
2.11 Bruselloz Tedavisi.....	22
2.12 Tedaviye Cevap.....	25
2.13 Korunma ve Kontrol.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	52
7.KAYNAKLAR	55

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

<u>Tablo 1:</u> Çocukluk Çağı Brusellozunda Önerilen Tedavi	25
<u>Tablo 2:</u> Çocuklarda Yaşa Göre Hemoglobin, Hematokrit, Eritrosit, MCV(Eritrosit Dağılım Hacmi), MCH(Ortalama Eritrosit Hemoglobini) Değerlerinin Ortalama ve Alt Sınır(-2 SDS)Değerleri.....	28
<u>Tablo 3:</u> Çocuklarda Yaşa Göre Normal Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil Sayıları.....	28
<u>Tablo 4:</u> Çocuklarda Yaşa Göre Normal Karaciğer ve Dalak Boyutları.....	29
<u>Tablo 5:</u> Hastaların Demografik Özellikleri.....	31
<u>Şekil 1:</u> Aylara Göre Başvuran Hasta sayısı.....	32
<u>Tablo 6:</u> Hastaların Başvuru Şikayetleri/Semptomları	33
<u>Şekil 2:</u> Brusella Capture Titresine Göre Hasta Sayıları	33
<u>Tablo 7:</u> Tam kan ve Biyokimyasal Parametrelerin Minimum, Maksimum, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	34
<u>Tablo 8:</u> Tam Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi	35
<u>Tablo 9:</u> ESR, CRP, Bilirubin, KCFT Yüksekliği ve Kan Kültüründe Üreme Durumu.....	35
<u>Tablo 10:</u> Görüntüleme Sonuçları.....	36
<u>Tablo 11:</u> Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları ile Brucella Capture Titre İlişkisi(T-Testi).....	36
<u>Tablo 12:</u> Brucella Capture Titresi ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi(Pearson Korelasyonu).....	37
<u>Tablo 13:</u> Brucella Capture Titresi ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	37
<u>Tablo 14:</u> Sedimentasyon ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi.(Pearson Korelasyonu).....	38
<u>Tablo 15:</u> Sedimentasyon ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	38
<u>Tablo 16:</u> CRP ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi(Pearson Korelasyonu).....	39

<u>Tablo 17:</u> CRP ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki	
Lineer Regresyon Analizi	39
<u>Tablo 18:</u> Pansitopeni/Bisitopeni/Nötropeni ile	
Brusella Capture Titre İlişkisi(ANOVA).....	40
<u>Tablo 19:</u> Kan Kültürünün Tam Kan, Akut Faz Reaktanları	
ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi(T-Testi).....	40
<u>Tablo 20:</u> Kan Kültüründe Üreme Durumu ile	
Nonparametrik Değerlerin İlişkisi(Ki Kare Testi).....	41



KISALTMA DİZİNİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BGD-3	: Biyogüvenlik düzeyi 3
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EKO	:Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	: Human Leucocyte Antigen
Ig	: İmmünglobulin
IM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LP	: Lomber Ponksiyon
LPS	: Lipopolisakkarit
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
OMP	: Dış membran proteini
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RB	: Rose Bengal
RES	: Retiküloendotelyal sistem
STA	: Standart/serum Tüp aglütinasyon testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
Spp.	: Tür
SMX	: Sülfametoksazol
TMP	: Trimetoprim
USG	: Ultrasonografi
2-ME	: 2-Mercaptoethanol
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz, gram (-)negatif, aerob/mikroaerofil, hareketsiz, sporsuz, kapsülü olmayan ve hücre içi yerleşimli *Brucella* spp. bakterilerinin yol açtığı zoonotik bir enfeksiyon hastalığı tablosudur(1). Hastalık özellikle Akdeniz ülkelerinde, Hindistan, Ortadoğu, Orta/Güney Amerika'da daha çok görülmektedir. Ülkemizde ise en büyük geçim kaynağının hayvancılık olduğu Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde sık rastlanmaktadır(1). WHO'nun verilerine bakıldığında her yıl dünya genelinde yaklaşık 500 000 yeni Bruselloz olgusunun bildirimi yapılmaktadır(2).

Başlıca bulaş yolları kontamine olmuş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi, derideki açıklıklardan doğrudan temas, enfekte aerosollerin inhale edilmesi veya gözden konjonktivaya inokülasyon yolu ile olmaktadır(3). Cinsiyet ve yaş farkı gözetmeksizin, özellikle osteoartiküler sistem başta olmak üzere, GIS, SSS, hematopoetik sistem ve kalp gibi birden fazla organı ve sistemi tutabilen bir hastalıktır(3,4)

Genellikle sinsi başlangıçlı ateş, gece terlemeleri, halsizlik ve artralji ile kendini gösterir ama semptom olmadan tesadüfen serolojik testin pozitif saptanması şeklinde olabileceği gibi, nörobruselloz ve endokardit gibi ciddi klinik durumlara da yol açabilir(4). Şikayet, semptom ve fizik muayene bulgularının hastalığa özgü olmaması sebebiyle iyi alınmış bir anamnez tanı için oldukça önemlidir. Bruselloz hastalığının akut ve kronik olmak üzere iki klinik seyri vardır. Akut bruselloziste uygun tanı ve tedavi protokollerine rağmen kronikleşme, relaps ve komplikasyonlar görülebilmektedir(4). Tanı ve tedavide gecikme morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır(5).

Brusellozun laboratuvar tanısında direkt ve indirekt birçok tanı yöntemi kullanılsa da altın standart bakterinin kültürde üretilmesidir. Bruselloz tedavisinde hedef, hastalığı kontrol altına almaya ek olarak komplikasyonları, relapsları, sekelleri ve mortaliteyi önlemektir(6). Bu amaçlarla kullanılacak ilaçların kombinasyon halinde ve en az 6 hafta süreyle kullanılmaları tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlara, ilaç alerjisi olup olmamasına ve yaşa göre tedavinin süresi ve rejimi farklılık göstermektedir(7,8,9).

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada ocuk hastaların yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, başvuru zamanı, bulaş açısından risk faktörleri, ailede bruselloz öyküsü, hayvan teması gibi epidemiyolojik özellikleri ile birlikte hastaların ilk başvuru anındaki şikayetleri, akut faz reaktanları, serolojik testler, biyokimya parametreleri, hematolojik laboratuvar parametreleri, kültür sonuçları, batın USG(ultrasonografi), EKO(Ekokardiyografi) ve MRG(Manyetik Rezonans Görüntüleme) gibi görüntüleme sonuçları değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Bruselloz, gram (-)negatif, aerob/mikroaerofil, hareketsiz, sporsuz, kapsülü olmayan ve hücre içi yerleşimli *Brucella* spp. bakterilerin yol açtığı zoonotik bir enfeksiyon hastalığı tablosudur(1). Enfekte koyun, inek, domuz gibi hayvanların vücut sekresyon ve sıvıları, doğum materyalleri ile temas veya bunların yüksek ısıda iyi pişirilmeden tüketilen et, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanılması yoluyla hayvanlardan insana bulaşabilen, cinsiyet ve yaş farkı gözetmeyen, kliniği kişiden kişiye ve hastanın yaşına göre değişkenlik göstermekle birlikte, çoğunlukla titremenin eşlik ettiği ateş, kaslarda ve eklemlerde ağrı, halsizlik, gece terlemelerine yol açan, birçok organı ve sistemi tutabilen, dünya genelinde en sık görülen zoonotik hastalıklardan biridir(5,10,11)

2.2. Tarihçe

Brusellozu ilk kez Hipokrat “humma” olarak ifade etmiş ise de Bruselloz tanımını 1861’de, Kırım Savaşı’nda Malta’da İngiliz ordusunda cerrahlık yapan Martson “farklı bir ateş nedeni” şeklinde yapmıştır(11,12,13)

Malta Ateş Komisyonu’nun başında yer alan Sir David Bruce 1886 yılında hastasının dalağından *Brucella Melitensis* bakterisini hastalığa yol açan organizma olarak tanımlamıştır(11,12,13). Bruselloz, ilk defa Malta’da saptandığı için Malta humması, Gibraltarı humması, Akdeniz humması; koyunlardan bulaşması sebebi ile koyun hastalığı şeklinde de adlandırılmıştır(14,15).

1905’te Sir Themistocles Zammit, enfekte olmuş keçi sütüyle bruselloz bulaştığını ortaya koymuştur. Zammit pastörize edilmemiş süt tüketimini önleyerek olguların sayısında önemli oranda düşme olduğunu fark etmiştir(14,15). Bang, 1895 yılında sığırlarda abortusa yol açan *B. Abortus*’u, Traum 1914 yılında domuzlardan *B. Suis*’i izole etmeyi başarmıştır(14,15). 1918 yılında Evans tüm bu bakterileri *Brucella* adı altında toplamıştır. 1953’te *B. Ovis* koyunlardan, 1957’de ratlardan *B. Neotomae*, 1966’da köpekten *B. Canis* izole edilmiştir. İngilizler 1994 yılında deniz memelilerinden, Amerikalılar ise bilinmeyen bir *Brucella* bakterisini yunuslardan

izole etmiş ve B. Maris olarak adlandırmışlardır. En son 2008 yılında Scholz ve arkadaşları tarafından B. Microti tanımlanmıştır. Ülkemize baktığımızda ise ilk olarak 1915'te Mahmut Sabit Akalın ile birlikte Hüsamettin Kural Kuleli Hastanesi'nde takip edilen bir hastada saptamıştır. 1931-1932 tarihlerinde sığırlardan ilk izolasyonu Zühtü Berke; koyunlardan da B. Melitensis izolasyonunu Aktan ve Köylüoğlu 1944 senesinde Bandırma'da bir çiftlikte başarmışlardır. Ülkemizde hayvan ve insanlarda brucella bakterisinin serolojik testlerle gösterilmesi Golem tarafından 1943 yılında yapılmıştır(11,12,14,15,16).

2.3. Epidemiyoloji

Brucella Hastalığının endemik olduğu bölgeler Orta Doğu, Hindistan alt kıtası, Orta Asya, Çin, Akdeniz havzası, Sahra altı Afrika, Meksika ile Orta/Güney Amerika'nın bazı bölgeleri; ülkemizde ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleridir(1,2). WHO verilerine göre dünya genelinde yılda yaklaşık 500.000 yeni brucelloz vakası bildirilmektedir(2). Risk altında olan insan sayısının da yaklaşık 2,4 milyar olduğu tahmin edilmektedir(2). Ayrıca, hayvanlarda abortusa, steriliteye, erken doğuma ve ölümü yol açması, süt ve süttten elde edilen ürünleri azaltması vb. nedenlerden dolayı önemli ekonomik zarara neden olur(1,4). Hastalık yıl içinde hayvan doğurganlığının ve pastörize edilmemiş süt ürünleri kullanımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında daha çok görülmektedir(1,2)

Brucelloz, endemik bölge kabul edilen ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaktadır(17). Türkiye'de serolojik olarak pozitiflik %2-6 oranındadır(18). Türkiye'de bildirilen vakaların çoğunda B. Melitensis etken olarak saptanmakta ve B. Abortus ikinci sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde B. Suis'in yaygınlığı hakkında elde yeterince bilgi bulunmamaktadır(19)

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2017 yılında en yüksek insidansın görüldüğü şehirler Kars, Iğdır, Hakkâri, Bitlis, Batman, Van ve Siirt olarak sıralanmıştır. Diğer taraftan aynı yıl Sinop ilinde insidans sıfır olarak raporlanmıştır(16). Ülkemizde vaka sayılarına dair verilere göre, 2008 yılında 9818 vaka bildirilmişken, bu sayı 2015 yılında 4173'e kadar gerilemiş. Ancak, 2017 yılında vaka sayısında bir artış gözlenerek 6457 olarak raporlanmıştır(16).

2.4. Etken

Brusella bakterileri, Proteobacteriaceae ailesinin Alphaproteobacteria sınıfında ve Rhizobiales takımında, Brucellaceae familyasında yer almaktadır(20). Bu etkenin bilinen yedi türü mevcuttur. Bu türler, enfekte ettikleri konak organizmalara göre isimlendirilirler. Sığırlarda ve mandalarda B. Abortus, koyunlarda B. Melitensis, domuzlarda B. Suis, köpeklerde B. Canis, koçlarda B. Ovis, ratlarda B. Neotomae, deniz memelilerinde ise B. Maris olarak adlandırılır. B. Melitensis virülansı en yüksek olan türdür dolayısıyla en şiddetli vakalara ve akut bruselloz vakalarına neden olur; aynı zamanda dünya çapında en yaygın olan türdür(17,19,21). Brucella Abortus, dünyada Brucella Melitensis'ten daha yaygın bir şekilde dağılmıştır ancak hem hayvanlar hem de insanlar için daha az patojeniktir. Bununla birlikte, Kuzey Amerika'da brusellozun en yaygın görülen türüdür. Bu tür nadiren komplikasyonlara neden olan hafif ile orta dereceli sporadik hastalığa yol açar(17,19,21). Brucella Suis, Brucella Melitensis'ten sonra virülansı en yüksek olan ikinci türdür. Kuzey Amerika'da brusellozun en yaygın ikinci nedeni olmuştur. Süpüratif, destrüktif lezyonlarla ilişkili uzun süreli bir hastalık seyrine neden olur(17,19,21). DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarında, bu türlerin tümünün B. Melitensis'in alt türleri olduğu gösterilmiştir(22). Ancak terminolojideki karışıklığı önlemek amacıyla, bu türler eski isimleri ile adlandırılmaya devam edilmektedir(23).

2.5 Bruselloz İmmünolojisi

Bakterinin temel virülans faktörleri: Bakterilerin sayısı arttığında endoplazmik retikulumla etkileşimi sağlayan ve konakçı hücre membranıyla etkileşime girerek geç, erken BCV (*Brucella* İçeren Vakuol) 'yi meydana getiren lipopolisakarit ile Tip-4 sekresyon sisteminden(T4SS) oluşmaktadır(24,25). Özellikle "Smooth" lipopolisakarite sahip suşların virülansı daha yüksektir ve polimorfonükleer lökositlerce gerçekleştirilen hücre içi öldürmeye dayanıklıdır(24,25,26). Brusellanın opsonize edilerek fagositozunu sağlayan humoral antikorlar, tedavi direncinde de görev alır. Fakat brusellayı elemine eden asıl mekanizma hücre aracılıdır. Brusellaya özgü şekilde sensitize olmuş T lenfositler, hücre içi bakterileri öldürmede görevli olan makrofajların aktivasyonu için gerekli sitokinleri üretirler(24,25,26). Serolojik testler, kanda özellikli bir antikor düzeyine bakılmasıyla enfeksiyonu tespit etmek

amacıyla kullanılır. Brusellada ilk hafta IgM antikorları yüksekken ikinci haftada IgG'de belirgin artış görülür . Her iki antikorda 4 hafta sonra pik yapar; uzun süreli IgG yüksekliği tedavi başarısızlığı için anlamlı olabilir(24,25,26).

2.6. Bulaşma Yolları

1) Sindirim yolu: Dünya genelinde en sık rastlanan bulaş yoludur. Çiğ süttten üretilen süt ürünleri enfeksiyon nedenleri arasında ciddi bir yer tutar(27).

2) Deri ve Mukozadan Direk temas: Enfeksiyon kaynağı hayvanın kan gibi vücut sıvılarının veya bunların laboratuvar numunelerinin bütünlüğü bozulmuş deri, mukoza veya konjonktivaya teması ile bulaş olabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yetersiz biyogüvenlik önlemi alınması laboratuvar kaynaklı bruselloz için ciddi risk oluşturabilir. Laboratuvardan bulaş insidansı %2 olarak raporlanmıştır(27). Laboratuvarda çalışan personellere bulaş yolları şunlardır: direkt temas, deri ve mukozalara enfekte materyalin kontaminasyonu ve inhalasyon(21,27). Bu durum, laboratuvar çalışanları için bir risk oluşturmaın yanı sıra, Brusella türlerini potansiyel bir biyoterör ajanı haline getirmektedir(21,28).

3) Solunum yolu: Enfekte hayvanın aerosollerinin inhalasyonu ile gerçekleşir. Brusella bakterisinin yüksek enfekte etme potansiyeline sahip olmaları, laboratuvar çalışanları için risk oluşturur. Aynı zamanda, bakteriyle enfekte tozların inhalasyonu ile bulaşabilir. Bu nedenle çiftçilik ile uğraşanlar, hayvan bakıcıları, kesimhane çalışanları gibi meslek grupları risk altındadır(27,29).

4) Cinsel yolla geçiş: Bu konuda kesin bir bilgi olmasa da enfekte insanların semenlerinde bakteri üretildiğinden dolayı potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu konuda literatürde cinsel temas ile bulaştığına dair iki olgu rapor edilmiştir(30).

5) Diğer: Temel bulaş yollarının haricinde kan ürünü replasmanı, kemik ve doku nakli ile bulaşabilir. Ayrıca anneden bebeğe plasenta yoluyla da bulaş gerçekleşebilir(24,27,29).

2.7 Brusellozda Klinik

Bruselloz, herhangi bir organ veya sistemin etkilenebileceği multisistemik bir hastalıktır. Sinsi başlangıçlı olabileceği gibi akut bir başlangıçla da belirti verebilir.

Eğer sadece bir organ etkilenmişse fokal veya lokalize hastalık olarak adlandırılır(12,21,31,32). Brusellozda genellikle hastalığa özgü semptomlar bulunmamaktadır. Brusellozun kliniğine baktığımızda genellikle titremeyle birlikte olan ateş, eklem ağrısı, aşırı terleme, yorgunluk, bitkinlik, kaslarda ağrı, baş ağrısı, iştah azalmasına bağlı kilo kaybı gibi belirtiler görülebilir. Artralji, bruselloz hastalarının çoğunda gözlemlenen bir semptomdur. Lenfadenopati ve organomegali de hastalarda ortaya çıkabilir. Lenfadenopati genellikle akut bruselloz vakalarında görülür ve çoğunlukla servikal ve aksiller bölgelerde gözlenir. Hastalar bu şikayetlerle başvurduğunda başka tanıları düşünülerek antibiyoterapi başlandığı için kan kültürlerinde Brusellanın üreme oranı daha düşük saptanmaktadır. Bu durum, doğru tanı koymayı ve etkili bir tedavi başlamayı zorlaştırabilir. Bruselloz şüphesi olan hastalarda uygun laboratuvar testleri yapılması ve gerekirse uzmana yönlendirmesi önemlidir(21,31,32,33). Brusellozun en çok görülen semptomu ateştir. Ateş genellikle ondülan tarzdadır ve diurnal(günlük) ritim gösterir. Özellikle öğleden sonra ve akşam yüksek seviyelerde seyrederken, sabah normale inebilir. Bruselloz hastalarında ateş, genellikle 37.8-40 °C arasında seyreder(21,31). Brusella endokarditi veya psoas apsesi gibi komplikasyonlara sahip hastalarda ateş görülmeyebilir(33). Hastalığın klinik seyrinde, ilk aşamada genellikle yüksek ateş, üşüme ve titreme gibi belirtiler gözlemlenir. Hastaların çoğunda ortaya çıkan gece terlemesi, hastalığın şiddeti ve ani başlangıcı ile doğru orantılıdır(21,32,33). Sıkça görülen başka bir semptom olan artrit, genellikle büyük eklemleri etkilerken nadiren küçük eklemleri de tutar ve gezici özellikte olabilir(32,33). Eklemler en sık tutulan yer olmakla birlikte herhangi bir organ ve sistem tutulabilir. Ayrıca hastalarda sık görülen kas ağrısı genellikle kalçada olur(21,32,33). Hastaların yaklaşık yarısında şiddetli baş ağrısı gözlemlenebilir(32,33). İştah azalmasının süresi uzadıkça kilo kayıplarına neden olur. Ayrıca, hastalarda karın ağrısı, kuru öksürük, burun ağrısı gibi semptomlar da gözlemlenebilir(33).

Bruselloz hastalığı akut(<2 ay), subakut(2-12 ay) ve kronik(>1 yıl) bruselloz olarak sınıflandırılır(34).

2.7.1. Akut Bruselloz: Baş ağrısı, ondülan ateş, halsizlik, eklemler ve kasları tutan ağrı (olguların %60'ı-omurganın lomber bölgesinde ağrı), erkeklerde testis ağrısı, sıcak basması, küçük kırmızı döküntüler(olguların %5'ine kadar), karın ağrısı,

kabızlık, ishal, mide bulantısı, iştahsızlık, kusma görülebilir. Hepatomegali ve splenomegali (olguların yaklaşık %50-60'ı) görülebilir. Akut faz iyileşme, ölüm, subakut veya kronik bruselloz ile sonuçlanabilir(34).

2.7.2. Subakut Bruselloz: Akut dönemin tipik bulgularının tamamı ya da çoğunluğunun ortaya çıktığı tablodur(34).

2.7.3. Kronik Bruselloz: Seronegatif ya da seropozitif olabilir. Osteoartiküler sistemin dejeneratif tutulumu, karaciğer hasarının artması, nonspesifik nörolojik bulgularla karakterize olabilir(34).

2.8. Relaps

Tedavi sonrası relaps oranı %5 ile 15 arasında bildirilmiştir. Relaps genellikle tedavinin tamamlanmasını takip eden ilk altı ay içinde ortaya çıkar, ancak 12 ay sonrasına kadar da ortaya çıkabilir(35). Relapsı öngörmek için çok değişkenli bir modelde saptanan bağımsız prediktörler; $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ateş olması, tedavi öncesi semptom süresinin 10 günden kısa olması ve başlangıçta pozitif kan kültürleri olarak bildirilmiştir(35,36). Sürekli maruziyetin olduğu durumlarda, relaps ve re-enfeksiyon arasındaki ayrım zor olabilmektedir. Relapsın nedenleri arasında yetersiz antibiyotik rejimi, yetersiz antibiyotik tedavisi süresi, tedaviye uyumsuzluk veya lokalize enfeksiyon odakları yer almaktadır. Antibiyotik direncine bağlı relapsın nadir olduğu bildirilmiştir(35,36).

2.9. Komplikasyonlar

Bruselloz, çeşitli organ ve sistemleri etkileyebilen farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Kas-iskelet sistemi, GİS, genitoüriner sistem, hematopoetik sistem, kardiyovasküler sistem, MSS, deri gibi çeşitli organ ve sistemler tutulabilir(27).

1)Kas-İskelet Sistemi Tutulumu: Brusellozun en çok komplikasyona yol açtığı sistemdir. Bruselloz morbiditesinde nörobruselloz ile birlikte morbiditenin asıl sebebini oluşturur. Yapılan çalışmalarda osteoartiküler tutulum yaklaşık %80 oranında tutulur ve hastalığın seyri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir(34,37). En çok B. Melitensis enfeksiyonlarına bağlı görülür. Bruselloz, tüm eklem sistemini etkileyebilme potansiyeline sahiptir, ancak daha çok sakroiliak eklem, kalça, omuz, diz, el ve ayak bilekleri gibi büyük eklemleri etkiler. Bu nedenle hastalarda bu

bölgelerde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı gibi belirtiler ortaya çıkabilir(38). Bruselloz vakalarında kemik ve eklem lezyonları artrit, spondilit, osteomyelit, bursit ve tenosinovit gibi çeşitli formlarda görülebilir. Sakroileit ve spondilit en sık rapor edilen komplikasyonlardır. Çocuklarda artrite ateş, halsizlik, huzursuzluk ve kilo kaybı gibi belirtiler de eşlik eder. Bu nedenle, çocuklarda bruselloz ile juvenil romatoid artrit ayırıcı tanısını yapmak önemlidir(39)

Çocukluk çağında osteoartiküler tutulum sıklıkla akut dönemde ortaya çıkar ve monoartrit şeklinde görülür. Bu durum, çocukluk çağı bruselloz vakalarında sıkça karşılaşılan bir klinik tablodur. Osteoartiküler belirtiler çocuklarda brusellozun tanısını koymak için dikkate alınması gereken önemli semptomlardır(40). Brusella artrit, poliartrit formuyla romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus(SLE) ile benzerlik gösterebilirken, monoartrit formu tüberküloz, septik artrit veya reaktif artrit ile karışabilir(41). Brusella artritinde, eklemde ısı artışı ve kızarıklık belirtileri olmaksızın sıkça eklem ağrılarından şikayet edilir. Brusella sakroileitinde çocuklarda genellikle ağrılı kısıtlanmış hareketler ve topallama gibi belirtiler ortaya çıkabilir(40).

Spinal bölge tutulumu en sık lomber bölgede en çok da L4-L5 vertebralarda olur. Aynı veya farklı bölgelerdeki birden fazla vertebranın aynı anda tutulumu olabilir. Osteoartiküler tutulumda, radyolojik bulguların geç ortaya çıkabildiği unutulmamalı ve hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkabilecek kemik ve eklem lezyonlarını açısından dikkatli olunmalıdır(42).

Brusellozun osteoartiküler komplikasyonlarıyla ilgili genetik predispozisyon konusunda çeşitli yayınlar bulunsa da çoğu çalışmada bu komplikasyonların Human Leucocyte Antigen (HLA) gruplarıyla ilişkisi bulunamamıştır. Yani, HLA-B39 gibi spesifik HLA grupları ile brusellozun osteoartiküler komplikasyonları arasında kuvvetli bir ilişki saptanamamıştır(43).

Bruselloz, sık görüldüğü yerlerde önemli bir septik artrit nedenidir. Brusellozda görülen eklem tutulumu hem septik hem de reaktif olabilir. Septik artrit, daha az sıklıkta görülmesine rağmen daha şiddetli bir form olup genellikle monoartrit şeklinde ortaya çıkar(44). Septik artrit %50'sinde bakteri üreyebilirken, reaktif artrite immün komplekslerin yol açtığı düşünülmektedir(45).

Spondilit, brusellozlu hastaların %10-65'inde gözlemlenebilir. Hastalık vertebralarda hasar oluşturarak abse oluşumuna yol açabilir(38). Brusella spondiliti, omurgayı etkileyen diğer hastalıklarla karışabilir ve bu nedenle doğru tanı konulması önemlidir. Ayırıcı tanıda tüberküloz, herniasyon, piyojenik spondilit, metastaz düşünülmelidir. Özellikle yaygın görüldüğü yerlerde, vertebral osteomyelit için sık bir neden olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle belirtileri ve klinik bulguları değerlendirirken, doğru tanıyı koymak için uygun laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır(46). Spondilitin görüntülenmesinde direkt radyografiler erken dönemde belirgin bulgular vermez ve bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle yumuşak doku detayları konusunda yetersiz kalabilir. Bu nedenle spondilitin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi MRG'dir(Manyetik Rezonans Görüntüleme)(47,48).

2)Nörolojik Sistem Tutulumu: Nörobruselloz en dikkat edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir(49). Çocuklarda nörobrusellozun prevalansı %0,8-1 olarak bildirilmiştir(50). Nörobruselloz genellikle menenjit tablosuyla karşımıza çıkar. Nörolojik belirtiler arasında baş ağrısı, ense sertliği, ateş, bulantı ve kusma yer alabilir. Nörobruselloz, hastalığın ciddiyetini artırabilir ve hızlı bir tanı ve tedavi gerektirebilir(51).

Brusellozun nörolojik tutulumu, akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Akut formda menenjit, ensefalit ve myelit gibi durumlar görülürken, kronik formda poliradikülonöropati, diffüz tutulum, meningovasküler sendrom, granülom ve apse görülebilir. Diffüz tutulumla bağlı olarak myelit, paraparezi, demiyelinizasyon, serebellar disfonksiyon ve psikiyatrik belirtilere ortaya çıkabilir(52,53)

Nörobruselloz, diğer bakteriyel menenjit türleriyle karşılaştırıldığında genellikle daha düşük mortalite oranlarına sahiptir. Bu oran genellikle %5,5'in altındadır ve özellikle sağırılık gibi sekellerle iyileşme görülebilir(54). Nörobruselloz hastaları depresyon, unutkanlık, psikotik belirtiler , gece terörü ve kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik belirtiler gösterebilirler(55). Nörobruselloz tanısı BOS kültür ve serolojisi ve özellikle BOS biyokimya bulguları(lenfositik pleositoz, glukoz düşüklüğü, protein yüksekliği) ile konulur. Nörobruselloz tanısında beyin omurilik sıvısında (BOS) brusella Coombs'lu aglütinasyon testinin pozitifliği önemlidir. Bu test, brusella antikorlarının varlığını tespit etmek için kullanılır ve pozitif olması

nörobruselloz lehine değerlendirilir(56,57). Gram boyama genellikle negatiftir ve kültürde üreme nadiren saptanabilir. BOS'ta hücre görülmeyebilir ve protein ile glukoz seviyeleri normal sınırlarda olabilir(58).

Brusellozun kraniyal tutulumunda MRG'de görülen bulgular multipl skleroz (MS) ile benzerlik gösterebildiğinden nörobruselloz ile MS ayırıcı tanısında dikkatli olunması gerekir. Kraniyal BT normal olabilir veya beyin ödemi, bazal ganglionlarda infarkta sekonder oluşmuş olan hipointens lezyonlar görülebilir(54,59).

3)Kardiyovasküler Sistem Tutulumu: Endokardit, myokardit, perikardit, mikotik anevrizmalar, aort kapağında apse ve tromboflebit görülebilir. Endokardit, bruselloz vakalarının %2'sinden azında görülebilir; ancak bruselloza bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır(38). Bruselloza bağlı endokardit genellikle subakut bir seyir gösterir ve iki ile on haftalık bir süreç sonrası gelişir. Endokarditin en sık olarak aort kapağını etkilediği ve daha az sıklıkla mitral kapak ve prostetik kapak tutulumlarına neden olduğu bildirilmiştir. Bruselloza bağlı endokardit, sekonder gelişen progresif konjestif kalp yetmezliği nedeniyle ölüme yol açabilir.

Bruselloz endokarditi tanısında klinik, EKO, kültür ile etkenin izole edilmesi ve serolojik testlerden faydalanılır(60). Bruselloza bağlı endokardit, ölümlerin büyük bir kısmında tespit edilen ciddi bir komplikasyondur. Aort kapağı tutulumu endokardit vakalarının büyük bir çoğunluğunu oluşturur ve %75 oranında bildirilmiştir. Miyokardda büyük apselere ülserasyon, kapaklarda mikro apseler, kapaklarda ve perivalvüler alanda destrüksiyon ve kalsifikasyonlar gözlemlenebilir. Bu durum tehlikeli komplikasyonlara özellikle embolilere yol açabilir(61). Aort kapak tutulumunun olduğu endokarditte miyokart infarktüsü gelişebilir. Aort kapağı endokarditi süperior mezenterik arter anevrizması ve subklavyan arter trombozu gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir(61).

Tedavide antibiyotik kullanımı genellikle ana yaklaşım olsa da cerrahi girişimler de uygulanabilir. Cerrahi endikasyonlar arasında vejetasyonların varlığı, emboli gelişmesi, konjestif kalp yetmezliği, kapaklarda disfonksiyon ve hemodinamik bozukluk gibi durumlar yer alır(61).

4)Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Gastrointestinal sistem tutulumu çeşitli semptomlarla kendini gösterebilir. Bu semptomlar arasında bulantı, kusma, karın

ağrısı, ishal ve kabızlık yer alır. Özellikle B. Melitensis'in neden olduğu kolit tabloları olan hastalarda, radyolojik ve histolojik incelemelerle akut ileit gösterilmiştir. Ayrıca gastrointestinal sistem tutulumu olan bruselloz vakalarında gastroentestinal kanama da gözlemlenebilir(33).

Bruselloz kolesistit, peritonit, pankreatit ve mezenterik lenfadenit yaparak akut batin tablosuna neden olabilir. Brusella enfeksiyonu retikuloendotelial sistem (RES) organlarından biri olan karaciğeri sıklıkla tutar. Hastaların %50'sinde hepatomegali vardır. Ancak karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler genellikle belirgin değildir. Brusellozda hepatosplenomegali genelde ciddi değildir ve tedaviyle düzelir. Brusella türlerine bağlı olarak karaciğerde görülen değişiklikler farklılık gösterebilir. B. Abortusa bağlı granülomatöz hepatit, B. Melitensis enfeksiyonunda da safra akışının bozulmasıyla sarılık görülebilir. Granülomatöz lezyonlar(Bruselloma) Brusella enfeksiyonu ile ilişkilendirilen tipik patolojik bulgulardan biridir. Bu granülomlar; epiteloid hücreler, dev hücreler ve çevresinde fibrozis içeren özel doku reaksiyonlarıdır. Brusellozda granülomatöz lezyonlar vücudun çeşitli organlarında görülebilir. Brusellomanın ayırıcı tanısında tüberküloz, hepatokarsinom, metastatik neoplazmlar ve apse düşünülmelidir(33). B. Suis enfeksiyonuna bağlı karaciğer ve dalakta süpüratif apse meydana gelir ve kronikleşince kalsifiye apse olabilir(45). Brusellozun neden olduğu hepatit antimikrobiyal tedavi ile düzelir(62).

5)Genitoüriner Sistem Tutulumu: Bruselloza bağlı epididimoorşit, genitoüriner sistemde en yaygın görülen komplikasyondur ve bu durum bazen ilk başvuru şikayetidir(38). Epididimoorşit başta olmak üzere bruselloza bağlı prostatit, eksüdatif glomerülonefrit, IgA nefropatisi ve interstisyel nefrit gibi durumlar da bildirilmiştir. Pyelonefrit ve renal apse görülme sıklığı azdır(63)

Brusella epididimoorşiti genellikle hastalığın akut dönemlerinde ortaya çıkar. Bu durumun en yaygın semptomları genellikle tek taraflı skrotal ağrı, şişlik ve ateştir(64,65). Ayırıcı tanıda klinik bulgular ve fizik muayene bulgularının yanı sıra; skrotal ve doppler USG bazen de sintigrafi yardımcı olabilir. Brusella epididimoorşiti tedavi edilmezse, nekrotizan orşit, oligospermi, aspermi, infertilite gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir(66,67,68)

6)Hematopoetik Sistem Tutulumu: Anemi %74, trombositopeni %40, lökositoz %4-15 ve pansitopeni %3-21 sıklığında bildirilmiştir(69). Hematolojik sistem

tutulumunda hemofagositoz, hipersplenizm, kemik iliğinin baskılanması, dissemine intravasküler koagülasyon, granülomlar ve immün yanıt gibi faktörler rol oynar(69).

B. Melitensis olgularında diğerlerine göre daha sık hematopoetik sistem tutulumu görülmektedir(71,72). Brusellozda lokalize veya generalize lenfadenopati de görülebilmektedir(73). Bruselloz seyri sırasında ortaya çıkan pansitopeni tedaviyle klinik normale geldikçe düzelir(74).

7)Pulmoner Sistem Tutulumu: Nadir görülmekle birlikte bronkopnömoni, akut bronşit, plevral efüzyon, ampiyem ve akciğer apsesi gibi çeşitli pulmoner hastalıklara yol açabilir. Akciğer tutulumu kontamine aerosollerin inhalasyonu veya bakteriyemi sonucu ortaya çıkar. Pulmoner bruselloza bağlı plevral efüzyonun özellikleri arasında lenfositik pleositoz, yüksek protein konsantrasyonu ve artmış adenin deaminaz seviyeleri bulunur. Tüberküloz ve Sarkoidoz ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklardır(75).

8)Cilt bulguları: Brusellozda deri bulguları arasında eritem, papül, ürtiker, impetigo, peteşi, egzematöz döküntü, eritema nodosum, subkutanöz apse ve kutanöz vaskülit yer alır. Yapılan çalışmalarda bu deri bulgularının tedaviyle gerileme eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir(76).

9)Endokrin Sistem Tutulumu: Bruselloz vakalarında tiroidit, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ve adrenal bez tutulumu gibi durumlar da gözlemlenebilir(77).

10)Göz ve Kulak Tutulumu:Üveit, optik nörit, endoftalmi, episklerit, kronik iridosiklit, yuvarlak keratit ve multifokal koroidit gibi göz tutulumları, bruselloz hastalarında bildirilen durumlardır. Bruselloz, üveitin nadir nedenlerinden biridir. Bu üveit, nonenfeksiyöz immün reaksiyonlara bağlıdır, steroidlere iyi yanıt verir ve genellikle geç komplikasyon olarak ortaya çıkar. Görme kaybı optik nörit gelişmesine bağlı olarak meydana gelebilir(78). Brusellozda işitme kaybı, endotoksinin oluşturduğu vazospazma bağlı avasküler nöral dokunun etkilenmesi veya enfeksiyona bağlı serebral inflamasyon nedeniyle olabilir. Genellikle vestibulokohlear sinir tutulumuna bağlı olarak sensorinöral işitme kaybı meydana gelse de bazen mikst tip işitme kaybı da görülebilir. İşitme kaybı genellikle tedavi ile düzelebilir, kalıcı sağırılık nadirdir. Brusellozda ayrıca tinnitus(kulak çınlaması) ve vertigo(baş dönmesi) gibi semptomlar da olabilmektedir(79).

2.10 Brusellozda Tanı ve Laboratuvar

Bruselloz tanısında tam kan ve biyokimya incelemesinde anemi, pansitopeni, trombositopeni, lökopeni, KCFT yüksekliği, üre/kreatinin artışı, C – reaktif protein (CRP) artışı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artışı olabileceği gibi tüm değerler normal de olabilir. Bu sebeple kesin tanı için ileri tetkiklere başvurulmalıdır(80,81). Semptomların başlamasından sonra bakılan standart tüp aglütinasyon testi (STA) ile Brucella total antikor titresi $\geq 1/160$ ise veya alınan örnekte Polimeraz zincir reaksiyonu testi (PCR) ile bakteri DNA'sı saptanırsa Bruselloz tanısı konulabilir. Hastanın kan, idrar, eklem sıvısı, BOS ve plevral sıvı gibi vücut sıvıları veya kemik iliği biyopsisi veya karaciğer biyopsisi gibi dokulardan alınan kültüründe veya ≥ 2 hafta arayla alınan akut ve konvelasan faz serum örnekleri arasında Brucella antikor titresinde dört kat veya daha fazla artış görülmesi kesin Bruselloz tanısı koydurur (80). Tanıda kullanılabilen direkt ve indirekt yöntemler aşağıda detaylıca ele alınmıştır.

2.10.1. Direkt Tanı Yöntemleri

2.10.1.1. Kültür

Brusellozun laboratuvar tanısında kültür genellikle altın standart kabul edilir. Bruselloz tanısında kan kültürünün duyarlılığı %15-70 arasında değişmektedir(80,82). Bruselloz patogenezi genellikle bir başlangıç bakteriyemik faz ile karakterizedir, bu nedenle brusellozdan şüphelenildiği anda periferik kan kültürlerinin yapılması önerilir. Çünkü enfeksiyon süreci ilerledikçe bakteriyemi azalabilir; makrofaj içi bakteri yükü artar. Dolayısıyla kronik hastalık durumunda kan kültürü ile bakteri izolasyon olasılığı azalabilir. Brucella spp.'nin tespiti için çeşitli kan kültürü yöntemleri kullanılmıştır, bunlar arasında manuel monofazik ve bifazik yöntemler ile lizis santrifüjasyon yer almaktadır. Son zamanlarda ise Becton Dickinson'dan Bactec 9000 veya Bactec FX serisi, bioMerieux'ten BacT/Alert kan kültürü sistemi gibi otomatik yeni nesil kan kültürü sistemleri, daha etkili oldukları için yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Yeni nesil kan kültürü cihazlarının kullanımı kan kültürlerinin duyarlılığını artırmış ve Brusella türlerinin tespit süresini

kısaltmıştır. Otomatik kan kültürü sistemlerinde normal inkübasyon süresi genellikle 5 gün kadar olmasına rağmen, özellikle ağır bruselloz vakalarını saptamak amacıyla inkübasyon süresinin 7 güne kadar uzatılması önerilmektedir(80,82,83,84). Bazı tanısal kitlerde, genellikle *Ochrobactrum* cinsine ait olan ve *Brucella* ile benzerlik gösteren bakteri türleri için yanlış pozitif tanımlama olasılığı bulunmaktadır(85). Konvansiyonel fenotipik yöntemlerin yanı sıra, doğruluğu bazen çelişkili olmakla birlikte tür düzeyinde brusella tanımlaması MALDI-TOF teknolojisi ile de yapılabilmektedir. Brusellanın olası tanımlaması moleküler bir yöntemle doğrulanmalıdır(86). Genellikle kanlı agar ve çikolata agarda 2 ila 4 günlük inkübasyonun ardından punktat *Brucella* kolonileri gözlemlenebilir. Bu koloniler küçük(0,5-1 mm), pigmentsiz, konveks ve non-hemolitik özelliktedir. *Brucella*'nın olası tanımlaması tipik gram boyama görünümüne, kapnofili, oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesine, glikozu fermante etmemesine ve hareketsiz olmasına dayanmaktadır(82,87). Kültür sonuçlarının negatif olması, tanıyı tamamen ekarte etmez. Bu nedenle negatif kan kültürleri ve serolojik çalışmaları olan hastalarda kliniğe göre daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulabilir. Örneğin osteoartiküler tutulum belirtileri ve bulguları olan hastalarda tanı için sinovyal sıvı analizi ve radyografik görüntüleme gerekebilir. Nörolojik tutulum şüphesi olan hastalarda lomber ponksiyon(LP) yapılabilir. Nörobrusellozda LP genellikle kesin tanı koydurmaz; ama brusellozun diğer hastalıklarla ayırıcı tanısında yardımcı olur. Bazı klinik prezentasyonlarda tüm bu araştırmalarla kesin bir tanı konulamayabilir. Bu durumda, kültür ve histopatoloji için kemik iliği biyopsisi gerekebilir. Kemik iliği kültürlerinin sensitivitesi kan kültürlerine göre daha yüksek bulunmuştur çünkü retiküloendotelial sistem daha yüksek konsantrasyonda *Brucella* bakterisi barındırır(82,87). Ayrıca kan kültürlerine kıyasla daha kısa tespit süresi olması, önceden antibiyotik kullanımından etkilenmemesi gibi özellikleriyle tanıda altın standart olarak kabul edilir. 50 bruselloz hastasını içeren çalışmada kemik iliği kültürü hastaların %92'sinde pozitif bulunmuştur(80,88,89).

2.10.1.2. Moleküler Testler

2.10.1.2.1. PCR(Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Brucella türlerinin hızlı tespiti ve teşhisi için polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) testleri geliştirilmiştir. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), geleneksel kültürlerden daha duyarlıdır. Hem akut bruselloz hem de fokal komplikasyonların teşhisi için serolojik testlere göre daha spesifiktir. Nükleik asit amplifikasyon testlerinin(NAAT) sensitivitesi %92, spesifitesi %96,4, pozitif prediktif değeri %95 ve negatif prediktif değeri %92,5 olarak rapor edilmiştir(80,87,92). Duyarlılıklarının yüksek olması, tekniğinin basit olması, hızlı olması ve güvenli olmaları gibi olumlu özelliklerden dolayı NAAT'ler, geleneksel kültür ve serolojik yöntemlere gerçek bir alternatif haline gelmiştir. Tüm Brucella 16S rRNA gen dizilerinin aynı olduğu belirlenmiştir; bu nedenle 16S rRNA gen dizilimi cins tanımlaması için yararlıdır ancak tür tanımlaması için kullanılamaz. İki ana genetik hedef, Brucella geni BCSP31 ve 16S-23S rRNA operonudur(80,87).

2.10.1.2.2. RFLP (Restriction fragment length polymorphism)

PCR-RFLP metodu, restriksiyon enzimleri yardımıyla DNA'nın farklı büyüklükteki fragmanlara bölünerek görüntülenmesi işlemidir. Bu yöntemde B. abortus ve B. Melitensis'in tür ayrımında uygun bir marker dış membran proteinidir(OMP). Homojen olan ve küçük varyasyonları olan OMP2a ve OMP2b genleri, OMP'leri kodlar. Bazı çalışmalarda tüm Brusella türlerini. OMP2a, OMP2b, OMP25 ve OMP31 genleri temelinde PCR-RFLP ile ayırt edilebileceği bildirilmiştir(90,91).

2.10.1.2.3. Multipleks PCR ve Real-Time PCR

Bruce-ladder multiplex PCR testi, Brucella türlerini ve aşı suşlarını tanımlamak ve ayırt etmek için kullanılan bir moleküler tanı yöntemidir. Bu test, Brucella türlerine özgü olan Bruce7, Bruce9, Bruce21, Bruce22, Bruce42, Bruce45 olarak adlandırılan DNA bölgelerini hedef alır. Bu sayede farklı Brucella türlerini ve aşı suşlarını belirleyebilir, ayrıştırabilir ve ayırt edebilir. Epidemiyolojik analizde, relaps ve laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların doğrulanması için de kullanılabilmektedir(92). İnsan brusellozunun moleküler teşhisi için nihai katalizör olarak real-time PCR kullanılmaktadır(92).

Yapılan çalışmalarda serum örneklerinde real-time PCR'nin yüksek tekrarlanabilirliği ve analitik duyarlılığı gösterilmiştir. Real-time PCR, insan brusellozu tanısında en yaygın kullanılan moleküler yöntemdir(87,93).

2.10.2. İndirekt Tanı Yöntemleri(Serolojik Testler)

Hastaların serumunda spesifik antikorları tespit etmeyi amaçlayan serolojik testlerle indirekt tanı konulur. Serolojik testlerin dezavantajları spesifitelerinin düşük olması ve Brusellaya tekrar maruz kalan hastalarda aktif ve geçirilmiş enfeksiyon arasında ayırım yapmada yetersiz olmasıdır(87). Seroloji ayrıca hastalığın erken evresinde düşük sensitivite ve diğer bakteri türleri ile çapraz reaksiyona bağlı olarak suboptimal spesifite göstermiştir. Serolojik testlerin yanlış negatif sonuçlarının diğer önemli nedenleri prozon etkisi, düşük afiniteli antikorlar ve B. Canis'e bağlı enfeksiyonlardır. Bu sınırlamalara rağmen serolojik testler endemik ve düşük-orta gelirli ülkelerde bruselloz tanısı için temel tanı yöntemlerindendir(82,87). Brusellozun tanısında yararlı olan başlıca Brusella antijenleri dış hücre membranında yer alan düz LPS ve sitozolik proteinlerdir(94).

2.10.2.1. Rose Bengal Testi

Bu test pH'ın $3,65 \pm 0,05$ 'e tamponlandığı Rose Bengal boyası ile boyanan inaktif Brucella Abortus 1119-3 suşunun %8'lik süspansiyonunun kullanıldığı aglütinasyon testidir(95). Asidik pH'ta IgM'nin aglütinasyon kapasitesi azalırken, IgG1'nin reaksiyona katılması artar. Bu sayede hızlı aglütinasyon testlerinde özellikle S-LPS ile reaksiyon oluşturan IgM ve IgG antikorları(aglütininler) ile aglütinasyon vermeyen antikorlar tespit edilmektedir. 4 dakika içinde reaksiyona sekonder kümeleşmelerin görülmesi pozitif olarak değerlendirilir. Testin sensitivite ve spesifitesi yapılan çalışmalarda %75-100 bulunmuştur(96).

2.10.2.2. Spot Test

Esas olarak toplu taramalarda kullanılabilen spot test, tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Rose Bengal testi gibi hızlı aglütinasyon testleri arasında

yer alır ve pozitif çıktığında serum tüp aglütinasyon testi ile doğrulama yapılması önerilmektedir(97).

2.10.2.3. Brucellergen Deri Testi

Brusellozda kullanılan alerjik deri testlerinden en sık kullanılanıdır. Tek başına tanı koymaz; ancak Brucella antijenlerine aşırı duyarlılığı tespit eder. Nükleoprotein kompleksi olan Brucellergen intradermal enjekte edildikten sonra 24 saat içinde endurasyon, eritem ve ödem görülmesi pozitif olarak kabul edilir. (97).

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

Brucella antijen yapısını hızlı değiştirdiği için testte antijen olarak standart, iyi aglütinasyon veren kökenlerin S kolonilerinden(B. Abortus S-99 ya da S 1119-3 suşlarından) üretilmiş bakteri süspansiyonları kullanılmalıdır(96,97). STA, deneyimin en çok olduğu serolojik yöntemdir. Genel olarak $>1/160$ STA titreleri pozitif sayılmaktadır. Ayrıca ≥ 2 hafta arayla alınan akut ve konvelasan fazı serum örnekleri arasındaki titrede dört kat veya daha fazla artış tanıda kullanılabilir ancak bu tanım klinik olarak pratik değildir ve tedavide gecikmelere yol açabilir. STA'nın sensitivitesi %95, spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir. B. Canis enfeksiyonunun tanısında kullanılamaz(80,98). STA total antikorların titresini bildirir. IgM ve IgG ayrımı yapılamaz. Bu nedenle test sonucu pozitif bulunduğunda akut enfeksiyon tanısı için ELISA veya 2-ME tüp aglütinasyon testini kullanmak gerekmektedir. Ayrıca kuvetli bruselloz ön tanısı düşünülen vakalarda STA'nın negatif bulunması durumunda Coombs testi istenmelidir(96,97).

2.10.2.5. Diamino 6, 9 Etoxy Acridin (Rivanol) ve 2-Merkaptoetanollü (2-ME) Aglütinasyon Testi

Akut brusellozda teorik olarak ilk ve esas sentezlenen immünoglobulin izotipi IgM'dir. Ardından tedavi almayan hastalarda IgM'den IgG izotip sentezine geçilir. Ancak yavaş ve sinsi başlangıçlı olan, hastalığın geç döneminde başvuran veya relapsı olan hastalarda başlangıçta IgM yanıtı görülmeyebilir. Başarılı tedaviden sonra aglütinin titrelerinde(IgA, IgM ve IgG) düşüş beklenir fakat düşüş gözlenmezse hastayı kronik fokal hastalık veya relaps yönünden değerlendirmek

gerekir. Relaps durumunda IgG ve IgA titreleri artar(99). S-LPS ile çapraz reaksiyona giren IgM antikorlarının neden olduğu düşük spesifite ve tedavi sonrası birçok hastada gözlemlenen IgM titrelerinin serumda uzun süre kalması sebebiyle bruselloz için serodiyagnostik testlerin yorumlanması zor hale gelmektedir. IgM'ye bağlı karışıklığı ortadan kaldırmak için IgG izotipini etkilemeden yalnızca IgM pentamerinin aglütinasyon özelliğinin inhibe edilmesi önerilmiştir. IgM–S–S(disülfid) bağları 2-ME, antiglobulin veya şelatlayıcı ajanlarının eklenmesi, asitleştirilmiş bir antijen kullanmak, serumun ısıtılması ve rivanol presipitasyonu gibi çok çeşitli tekniklerle kimyasal olarak inaktive edilebilir. 2-ME(2-Mercaptoetanol) modifikasyonu, günümüzde insan brusellozunun tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir(100). 2-ME'nin ana kullanım alanlarından biri, daha önce tanı konulmuş hastalarda antibiyoterapiye verilen yanıtın serolojik olarak izlenmesidir. 2-ME titresi 1/20 ve altında ise negatif kabul edilir. 1/40 ile 1/80 aralığındaki titreler, bruselloz insidansının düşük olduğu bölgelerde aktif brusellozun göstergesidir. $\geq 1/80$ antikor titreleri ise endemik bölgelerde yaşayanlarda veya Brucella organizmalarına sık maruz kalan kişilerde tanısal olarak anlamlı kabul edilir(100, 101).

2.10.2.6. Coombs Testi

Bruselloz şüphesi bulunan hastalarda enfeksiyonun erken dönemlerinde veya aglütinasyon testlerinde negatif sonuçlar alınabilecek durumlarda (bloke edilmiş (incomplete) antikorların varlığı, agamaglobulinemi veya prozone fenomeni) STA sonuçları negatif olabilir. Kronik ve karmaşık bruselloz vakalarında yalancı negatiflik, özellikle de kronik brusellozda aglütinasyon vermeyen antikorların agltinan antikora kıyasla progresif bir şekilde artış gösterdiği durumlarda daha belirgin hale gelir. Agltinasyonu engelleyen (blokan, inkomplet) IgG antikorlarının varlığını tespit etmek için en güvenilir test Coombs testidir. Eğer klinik belirtiler bruselloz şüphesini glendiriyorsa ve aglütinasyon testleri negatif sonuç veriyorsa, önerilen adım genellikle Coombs testini yaptırmaktır(96,97). Bu test genellikle kronik brusellozlu hastalarda ve tipik olarak 1/80 veya daha yüksek antikor titresinin olduğu nüks vakalarında istenir(87).

2.10.2.7. Kompleman Fiksasyon Testi

Kompleman fiksasyon testi, kompleks olması ve standardizasyonundaki sorunlardan dolayı insan enfeksiyonunu teşhis etmek için yaygın olarak kullanılmamaktadır(87). Bu testin pozitifliği STA'ya kıyasla daha geç elde edilir. Genellikle enfeksiyonun 4. veya 5. ayında titreler, STA'dakinden daha yüksek seyreder ve hastalığın ilk belirtilerinden sonra yaklaşık 12 ay sürebilir(102). Kronik brusellozlu hastalarda ve iyileşmiş hastalarda negatif bir STA sonucuna rağmen yüksek Kompleman Fiksasyon titresi görülebilmektedir(94).

2.10.2.8. İmmünfloresan Test

İmmunglobulin izotip dağılımını incelemek amacıyla geçmişte kullanılmıştır. Günümüzde bu amaçla kullanılan en uygun yöntem enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)'dır(94). 2-3 saatte sonuç vermesine rağmen değerlendirmesi görecelidir. IgA tespitinde başarılı değildir(103).

2.10.2.9. Radioimmunoassay

Antikor aviditesi ve konsantrasyonunu bir arada ölçen hassas bir tekniktir. Geçmişte, immunofloresan teste benzer şekilde, izotip dağılımını incelemek için kullanılmıştır. Ancak, günümüzde bu teknik genellikle tercih edilmemektedir(94,104).

2.10.2.10. Floresans Polarizasyon Testi

Floresan polarizasyon testi, antikor veya antijenin hızlı ve doğru bir şekilde tespiti için kullanılan homojen bir test yöntemidir. Testin temel prensibi, bir antijen veya antikor fragmanına bağlı floresan boyanın uygun dalga boyundaki düzlemsel polarize ışıkla uyarılabilmesidir. Bu nedenle, mekanizmada temel antijen-antikor reaksiyonu yer aldığından reaksiyon hızlı bir şekilde gerçekleşir ve genellikle dakikalar içinde sonuç alınabilir(105).

2.10.2.11. ELISA

IgG, IgM ve IgA izotiplerini 4-6 saat içinde ayrı ayrı ve total olarak yüksek sensitivite ve spesifite ile saptayabilen bir test olduğu için özellikle fokal, komplike, kronik olgularda ve bruselloz lehine yüksek klinik şüphe olmasına rağmen diğer testlerin negatif sonuç verdiği olgularda tercih edilmektedir. Ayrıca bu test Brucella'ya özgü IgG alt sınıflarını ve IgE gibi diğer Brucella immünoglobulinlerini de tespit edebilir. Testte tüm hücre veya hücre fragmanları, saflaştırılmış LPS, protein ekstraktları veya diğer antijenler kullanılabilir(103). ELISA özellikle nörobruselloz şüphesinde BOS incelemesi ile tanıda yardımcı olabilir. ELISA yeterli sayıda hasta olduğunda çalışılan bir testtir bu nedenle bruselloz serosürveyansında iyi bir yöntem olarak kabul edilir(96,97,103). IgG avidite ELISA, geleneksel ELISA'nın bir modifikasyonudur ve başlangıçtaki düşük afiniteli IgG antikorların zamanla yüksek afiniteli antikorlarla değişimini temel alır. Bu testin, aktif brusellozu olan hastaları uzun vadeli veya geçmiş enfeksiyonları olanlardan ayırmada yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar iyi bir test olsa da test koşulları henüz standartlaştırılmamıştır ve yapılan çalışmalarda eşik değerlerinde farklılıklar görülmüştür(87).

2.10.2.12. Brucella Dipstick Testi

Akut bruselloz vakalarının tanısında ve kronik vakalardan ayırt edilmesinde kritik bir rol oynayan Brucella spesifik IgM antikorlarını hızlı bir şekilde tespit etmek amacıyla geliştirilen bir kolorimetrik test olup pozitif ve negatif sonuçlar sunan basit bir formata sahiptir. ELISA ve 2-ME testi de spesifik IgM antikorlarını saptayabilir; ancak deneyimli personel ve uygun laboratuvar koşulları gerektirmemesi açısından avantajlıdır(106).

2.10.2.13. Brucella Capture Testi

İmmuncapture aglütinasyon tekniğine dayalı olan bu testte tek adımda aglütinasyon vermeyen IgG ve IgA antikorlarının yanı sıra aglütine edici antikorlar saptanır. Brucellacapture, Coombs testi ile karşılaştırıldığında komplike ve kronik

olguların tanısında benzer performansa, sensitivite ve spesifiteye sahip olmasının yanı sıra daha hızlı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle Coombs testine alternatif sunmaktadır(103).

2.10.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri

2.10.3.1. Radyolojik Görüntüleme

Radyografik görüntüleme, bruselloz semptomları ve bulguları olan hastaların değerlendirilmesinde ek bilgiler sağlayabilir, ancak tek başına kesin tanı koymaya yetmez. Spondilit ve sakroileit değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi genellikle manyetik rezonans görüntülemedir(MRG); ancak bazı durumlarda direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi(BT) ve kemik sintigrafisi gibi diğer görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılabilir. Radyolojik görüntülerde vertebral korpusun anterosuperior köşesinde güve deliği görünümü olarak tanımlanan osteoporoz ve anterosuperior epifizit (sklerotik epifizit), Pedro Pons bulgusu olarak adlandırılmaktadır(80,107). Bruselloz vakalarında endokardit şüphesi olduğunda ekokardiyografi yapılması önerilir. Ayrıca nedeni belirsiz ateşle başvuran brusellozlu hastalarda yapılan BT taramalarında, lokalize kalsifikasyonlu hepatosplenik hastalık gözlemlenebilir. Organomegali olup olmadığını göstermek amacıyla batın USG de yapılabilmektedir(80,108).

2.10.3.2. Histopatoloji

B. abortus ve B. Melitensis'e bağlı enfeksiyon durumlarında kemik iliği biyopsisi ve karaciğer biyopsisinde epitelioid hücreler, lenfositler, polimorfonükleer lökositler ve bazı dev hücrelerden oluşan non-kazeifiye granülomlar gözlemlenebilir. B. Melitensis enfeksiyonlarında granülomlar genellikle küçüktür. B. Suis enfeksiyonları genellikle kronik apse oluşumu ile ilişkilidir(109).

2.11 Bruselloz Tedavisi

Tedavi genellikle antibiyotik tedavisi, istirahat, semptomatik tedavi ve destek tedavisinden oluşur. Ateş normale gelene kadar yatak istirahati önerilir. Akut ve şiddetli bruselloz vakalarında ise hastaneye yatış gerekebilir(110). Kas ağrısı ve eklem ağrısı belirti ve bulguları gösteren olgularda nonsteroid antiinflamatuvar tedavi

verilebilir. Ağır vakalarda sıvı-elektrolit dengesinin korunmasına özen gösterilmeli, malnütrisyon durumlarında ise protein, enerji ve vitamin ihtiyaçları karşılanmalıdır. Destek tedavisi antimikrobiyal tedaviye yanıtı artırarak iyileşmeyi hızlandırabilir ve hastanın konforunu artırır(110). Laboratuvar çalışmalarında birçok antibiyotiğin brusella türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiş olsa da bakterilerin intrasellüler yerleşim göstermesi nedeniyle klinik deneyimlerde tedavi sırasında sorunlarla karşılaşılabilir. Hücre içinde geçişi iyi olmayan antibiyotiklerin kullanılması tedavide başarısız olma olasılığını artırır. Bu nedenle, kullanılan antibiyotiğin mutlaka hücre içine girebilme özelliğine sahip ve tercihen bakterisidal özellikte olmalıdır. Uygun ilaç kombinasyonlarının uygun ve yeterli sürede verilmesi iyi bir tedavi için önemlidir(6,45).

Tedavi rejimi ve süresi kişinin yaşına, alerji durumuna ve komplikasyon durumuna göre belirlenmelidir. Brusella tedavisinde in vivo etkili antibiyotikler arasında tetrasiklinler, trimetoprim/sulfametaksazol, rifampisin, aminoglikozidler ve florokinolonlar yer alır. Penisilin grubu, kloramfenikol, I. ve II. kuşak sefalosporin grubu, eritromisin in vitro ortamda etkili olsalar da in vivo ortamda etkisiz olduklarından dolayı bruselloz tedavisinde önerilmez(110).

Bruselloz tedavisi, WHO'nun önerdiği şekilde genellikle ikili veya üçlü kombinasyonlar şeklinde verilmelidir. Tekli antibiyotik bakterinin hızlı direnç geliştirme ve hücre içi yerleşim özelliklerinden dolayı yetersiz kalmaktadır. Bu da tedavi başarısızlığına ve relaps gelişimine yol açabilir(111).

Brusellaya karşı en etkili antibiyotik olan tetrasiklinler, özellikle de doksisisiklin ve minosiklidir(112). Ancak tekli tetrasiklin tedavisiyle relaps oranlarının arttığı görüldüğünden genellikle başka bir ilaçla kombine edilerek kullanılır. Kotrimaksazol ve kinolon grubu ikinci sıklıkla tercih edilen ilaçlardır ve yine genellikle başka bir antibiyotikle birlikte kullanılırlar(94,113). Genel olarak çocuklarda uygulanan tedavi süresi 6 haftadır(40). Tedavi rejimi ve süresine bağlı olarak relaps oranları %0 ile %85 arasında değişmektedir(114,115).

8 yaşından büyük olanlarda doksisisiklin (2-4 mg/kg/gün oral; maks. 200 mg/gün) ve rifampisin (15-20 mg/kg/gün oral; maks 900 mg/gün) veya gentamisin (3-5 mg/kg/gün intramuskuler veya intravenöz) ya da streptomisin (15-30 mg/kg/gün intramuskuler; maks. 1 gr/gün) kombine tedavisi en iyi tedavidir. Çocukların dişlerinde lekelenme yapan tetrasiklin ve doksisisiklin antibiyotiklerinin 8 yaş altında kullanılması uygun değildir(111). 5 gün süreyle gentamisin ve 6 hafta süreyle Trimetoprim/sulfametaksazol tedavisi(Trimetoprim 10 mg/kg/gün oral; maks 480 mg/gün ve sülfametaksazol 50 mg/kg/gün oral; maks 2,4 gr/gün) veya 6 hafta Trimetoprim/sulfametaksazol ve rifampisin,8 yaşın altında önerilen tedavi seçenekleridir(53,116). Belirtilen bu tedavi rejimlerinin doğru uygulandığı çocuklarda nüks ve relaps oranları oldukça düşüktür(111). Sekiz yaşından büyük hastalarda 2-3 hafta streptomisin ya da 1-2 hafta gentamisin ile 6 hafta doksisisiklin bruselloz tedavisinde tercih edilebilecek en iyi tedavi rejimidir(117).

Komplikasyonlu hastalarda farklı sürelerde tedavi verilebilir. Spondilit ve osteomyelit gelişmişse tedavi en az 8 haftaya uzatılır. Bruselloza bağlı olmuş olan abselerde antibiyotik ile birlikte drenaj da yapılmalıdır. Endokardit tedavisi tartışmalı olmakla birlikte sekiz hafta doksisisiklin, aminoglikozit ve rifampin veya kotrimoksazol kombinasyonu verilebilir. Cerrahi tedavi planlanacaksa antibiyotiklerin operasyondan sonra birkaç hafta daha kullanılması gerekmektedir. Nörobrusellozda, 6-8 haftalık doksisisiklin, streptomisin ve rifampisin veya kotrimoksazol kombinasyonu uygulanabilir(94). Doksisisiklin, nörobruselloz tedavisinde en faydalı antibiyotiktir ve aminoglikozit grubuyla kombine edildiğinde relaps oranı oldukça düşmektedir.

Nörobrusellozda 8 yaşından büyük hastalar için 4-6 hafta seftriakson (günlük 100 mg/kg, iki dozda; maks. 4 gr/gün) ve her ikisi de en az 12 hafta süreyle olacak şekilde rifampisin ve doksisisiklin kullanılması önerilmektedir. Sekiz yaş altındaki çocuklarda ise doksisisiklin yerine kotrimoksazol kullanılması, yine her ikisinin de en az 12 hafta süreyle kullanılması önerilmektedir(118, 119).

Tablo 1: Çocukluk Çağı Brusellozunda Önerilen Tedavi (120)

Yaş/Durum	Tedavi	Doz	Verilme şekli	Süre
8 yaş ve üzeri	Doksisiklin +	2-4 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün)	Oral	6 hafta
	Rifampisin	15-20 mg/kg/gün (maksimum 900 mg/gün)	Oral	6 hafta
	Doksisiklin +	2-4 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün)	Oral	6 hafta
	Streptomisin Veya Gentamisin	15-30 mg/kg/gün (maksimum 1 gr/gün) 3-5 mg/kg/gün	IM IM/IV	2-3 hafta 1-2 hafta
8 yaş altı	Kotrimoksazol +	TMP 10 mg/kg/gün (maksimum 480 mg/gün) SMX 50 mg/kg/gün (maksimum 2,4 gr/gün)	Oral	4-8 hafta
	Rifampisin	15-20 mg/kg/gün (maksimum 900 mg/gün)	Oral	6 hafta
Menenjit, osteomiyelit, endokardit	Doksisiklin +	2-4 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün)	Oral	4-6 ay
	Gentamisin	3-5 mg/kg/gün	İV	1-2 hafta
	± Rifampisin	15-20 mg/kg/gün (maksimum 900 mg/gün)	Oral	4-6 ay

2.12.Tedaviye cevap

Tedavi sonrası genellikle en geç 11 günde ateş şikayeti geriler. Ancak eklem ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, iştahsızlık gibi semptomların tam anlamıyla geçmesi daha geç olur. Karaciğer ve dalak genellikle tedavi ile birlikte 2-4 haftada normal boyutlara gelir(33). Tedavinin ilk haftalarında Brusella Capture titrelerinde düşüş gözlemlenmeyebilir. Bundan dolayı tedavinin başında sık aralıklarla titre bakmanın herhangi bir anlamı olmayacağı için bakılması önerilmemektedir. IgG titresi belirlenemeyecek seviyelere inmesi 18 ayı bulmaktadır(33).

2.13 Korunma ve Kontrol

Bruselloz enfeksiyonundan korunma ve enfeksiyonun kontrol edilebilmesi; bulaş etkeni hayvanlarda hastalığın kontrol altına alınması ve insana bulaş zincirini kırmak şeklinde mümkündür. Bunun başarılı olabilmesi için etkili ulusal programların yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ülkemizde en sık görülen zoonotik hastalıklardan

olması nedeniyle toplumun bu konudaki bilgi düzeyinin artırılması gerekmektedir(42). Hayvanlarda kullanıma uygun olan aşılar üretilmiştir. Bu aşılar B. Abortus ve B. Melitensis türlerinde etkili olup B. Suis ve B. Canis'e karşı etkinlikleri yoktur. İnsanlarda kullanılabilecek Bruselloz aşısı henüz yoktur(42). Hayvanların kitle halinde aşılınması sadece hayvanları değil, aynı zamanda insanları da brusellozdan korur(42,121).

Veteriner, mezbaha çalışanları gibi risk grubunda yer alan kişilerin bruselloz, bulaşma yolları ve önlemleri konusunda sürekli olarak bilinçlendirilmesi önemlidir. Ayrıca kesimhanelerin uygun yapıda olması, hijyen koşullarına dikkat edilmesi, enfekte materyalin imhasının doğru yapılması bulaşı azaltacak önemli önlemler arasındadır. Gereklik halinde uygun önlük/giysi, maske, gözlük, eldiven gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Temas sonrası ellerin yıkanması ihmal edilmemelidir. Kontamine materyalin gözlere veya vücudun herhangi bir bölgesine bulaşması durumunda konjunktivalar veya bulaşın olduğu bölge su ile iyice yıkanmalıdır(42). Bruselloz, laboratuvarla ilişkili bakteri enfeksiyonları arasında en sık bildirilenidir (%2'si insan brusellozu vakalarını oluşturur)(122). BGD-3 koşullarının sağlandığı, deneyimli personelin olduğu ve gelen numunenin ne olduğunun belirtildiği laboratuvar şartları sağlanmalıdır(123).

Sütün pastörize edilerek tüketilmesi; bunun mümkün olmadığı durumlarda en az 80-85°C ısıda en az 5 dk kaynatıldıktan sonra kullanılması gerekmektedir. Süt kaynatılırken karıştırılmamalıdır. Özellikle hayvancılıkla uğraşan kesimin bu konuda bilinçlendirilmesi önemlidir. Çiğ süttten üretilen taze peynir ve krema gibi ürünler tüketilmemelidir(42).

Hastalara, korunmasız cinsel temastan önce tedavinin tamamlanmasını beklemeleri önerilerek kişiden kişiye bulaşma olasılığını azaltmak mümkündür(125). Brusellozlu emziren kadınlara ise tedavi tamamlanana kadar emzirmeyi bırakmaları önerilmektedir(126).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmaya, 1 Ocak 2016 - 31 Mart 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde yatırılarak veya ayakta takip edilen 0-18 yaş arası, Brusella Capture titresi 1/160 ve üzeri olan bruselloz tanılı 103 hasta dahil edildi. Brusella tanısı almış olmasına rağmen yeterli veri elde edilemeyen 0-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş ve cinsiyet, başvuru zamanı, hayvancılık öyküsü, ailede bruselloz öyküsü gibi demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, tam kan, biyokimya ve serolojik laboratuvar verileri, kan kültür sonuçları, batin USG (Ultrasonografi), EKO(Ekokardiyografi), MRG(Manyetik Rezonans Görüntüleme) gibi görüntüleme sonuçları, uygulanan tedaviler retrospektif olarak hasta dosyaları ve dijital kayıtlardan elde edildi. Araştırma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:17.05.2023/Sayı:22).

Biyokimyasal parametrelerden Albumin, Üre, Kreatinin, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, ALT, AST Ürik Asit, LDH(Laktat Dehidrogenaz), ALP(Alkalen Fosfataz), GGT(Gama Glutamil transferaz) değerleri OLYMPUS AU 5800-BECKMAN COULTER cihazında değerlendirilmiştir. Hastanemizin biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesinde normal değer aralıkları Albumin (3,5-5,2 gr/dl), Üre(10,8-38,4 mg/dl), kreatinin(0,45-0,77 mg/dl), Total bilirubin(0,3-1,2 mg/dl), Direkt Bilirubin(0-0,2 mg/dl), ALT(0-50 U/L), AST(0-50 U/L), Ürik Asit(3,5-7,2 mg/dl), LDH(0-248 U/L), ALP(74-390 U/L), GGT(2-42 U/L) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda Total Bilirubin ve/veya Direkt Bilirubin değeri normal değer üstünde olanlarda bilirubin yüksekliği olduğu, ALT ve/veya AST değerleri normal değer üstünde olanlarda Transaminaz yüksekliği olduğu kabul edilmiştir.

Tam kan değerlendirmesi için yaklaşık 2 ml kan EDTA'lı hemogram tüpüne alınarak SYSMEX XN 1000 Kan Sayım cihazıyla değerlendirilmiştir.

Hastaların tam kan parametreleri; HB(Hemoglobin), WBC(Lökosit) sayısı, Trombosit sayısı, hasta yaşı dikkate alınarak değerlendirildi. HB değerinin -2SD ve altında olması anemi olarak kabul edildi(Tablo 2). Yaşa göre WBC değeri alt sınırın

altında olan değerler lökopeni, üst sınırın üstünde olan değerler de lökositoz olarak değerlendirildi(Tablo 3). Trombosit değerinin 150 bin/mm3'nin altında olduğu değerler trombositopeni olarak kabul edildi. Lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı değerlerinin hepsinin yaşa göre normal sınırların altında olması pansitopeni; 3 değerden 2 tanesinin yaşa göre alt sınırın altında olması bisitopeni; nötrofil değerinin yaşa göre alt sınırın altında olması nötropeni; lenfosit/monosit değerlerinin yaşa göre üst sınırın üstünde olması lenfomonositoz olarak değerlendirildi.

Tablo 2:Çocuklarda Yaşa Göre Hemoglobin, Hematokrit, Eritrosit, MCV(Eritrosit Dağılım Hacmi), MCH(Ortalama Eritrosit Hemoglobini) Değerlerinin Ortalama ve Alt Sınır(-2 SDS) Değerleri(127)

Yaş	Hemoglobin [g/dL]		Hematokrit (%)		Eritrosit (milyon/ μ L)		MCV (fL)		MCH (pg)	
	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD
Doğum [kord kanı]	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31
1-3 gün	18,5	14,5	56	45	5,3	4	108	95	34	31
1 hafta	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28
2 hafta	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28
1 ay	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28
2 ay	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26
3-6 ay	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25
0,5-2 yaş	12	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25
12-18 yaş										
Kız	14	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25
Erkek	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25

Tablo 3:Çocuklarda Yaşa Göre Normal Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Eozinofil Sayıları(127)

	Toplam lökosit sayısı			Nötrofil			Lenfosit			Monosit		Eozinofil	
	Ortalama	[değer aralığı]		Ortalama	[değer aralığı]	%	Ortalama	[değer aralığı]	%	Ortalama	%	Ortalama	%
Doğum	18,1	[9,0-30,0]		11,0	[6,0-26,0]	61	5,5	[2,0-11,0]	31	1,1	6	0,4	2
12 saat	22,8	[13,0-38]		15,5	[6,0-28,0]	68	5,5	[2,0-11,0]	24	1,2	5	0,5	2
24 saat	18,9	[9,4-34,0]		11,5	[5,0-21,0]	61	5,8	[2,0-11,5]	31	1,1	6	0,5	2
1 hafta	12,2	[5,0-21]		5,5	[1,5-10,0]	45	5,0	[2,0-17,0]	41	1,1	9	0,5	4
2 hafta	11,4	[5,0-20]		4,5	[1,0-9,5]	40	5,5	[2,0-17,0]	48	1,0	9	0,4	3
1 ay	10,8	[5,0-19,5]		3,8	[1,0-9,0]	35	6,0	[2,5-16,5]	56	0,7	7	0,3	3
6 ay	11,9	[6,0-17,5]		3,8	[1,0-8,5]	32	7,3	[4,0-13,5]	61	0,6	5	0,3	3
1 yas	11,4	[6,0-17,0]		3,5	[1,5-8,5]	31	7,0	[3,0-9,5]	61	0,6	5	0,3	3
2 yas	10,6	[5,5-15,5]		3,5	[1,5-8,5]	33	6,3	[2,0-8,0]	59	0,5	5	0,3	3
4 yas	9,1	[5,0-14,5]		3,8	[1,5-8,5]	42	4,5	[1,5-7,0]	50	0,5	5	0,3	3
6 yas	8,5	[4,5-13,5]		4,3	[1,5-8,0]	51	3,5	[1,5-6,8]	42	0,4	5	0,2	3
8 yas	8,3	[4,5-13,5]		4,4	[1,5-8,0]	53	3,3	[1,5-6,5]	39	0,4	4	0,2	2
10 yas	8,1	[4,5-13,0]		4,4	[1,8-8,0]	54	3,1	[1,2-5,2]	38	0,4	4	0,2	2
16 yas	7,8	[4,5-11]		4,4	[1,8-8,0]	57	2,8	[1,0-4,8]	35	0,4	5	0,2	3

CRP(C Reaktif Protein) nefelometrik metodla OLYMPUS AU 5800-BECKMAN COULTER cihazında değerlendirilmiştir. CRP değerinin referans aralığı 0-5 mg/L idi ve >5 olan değerler CRP yüksekliği olarak değerlendirildi.

ESR(Sedimentasyon) Grenier Sed Rate SCR Vision cihazı ile çalışılmıştır. ESR için normal referans aralığı 0-20 mm/h olup değer >20 olması ESR yüksekliği olarak değerlendirildi.

Kan kültürü için BACTEC kan kültürü şişesine alınmış olan kanlar BD BACTEC FX otomatize kan kültürü cihazında 7 güne kadar çalışılmış olup *Brucella* spp. üremesinin olup olmadığı gözlemlenmiştir.

Brucella Capture testi manuel olarak Coombs'lu aglütinasyon yöntemi ile değerlendirilmiş olup *Brucella* Capture aglütinasyon titresi $\geq 1/160$ olanlar pozitif kabul edilmiştir.

Batın USG'de karaciğer ve/veya dalak boyutunun yaşa göre üst sınırın üstünde olmasına göre sadece karaciğer büyüklüğü olanlarda hepatomegali, sadece dalak büyüklüğü olanlarda splenomegali ve hem karaciğer hem de dalak büyüklüğü olanlarda hepatosplenomegali olduğu kabul edilmiştir(Tablo 4).

Tablo 4:Çocuklarda Yaşa Göre Normal Karaciğer ve Dalak Boyutları

YAŞ	DALAK	KARACİĞER
0-3 AY	15- 62 mm	49- 77 mm
3-6 AY	17- 69 mm	53- 78 mm
6-12 AY	47- 79 mm	59- 90 mm
1-2 YAŞ	40- 86 mm	48- 104 mm
2-4 YAŞ	30- 94 mm	73- 100 mm
4-6 YAŞ	23- 99 mm	72- 120 mm
6-8 YAŞ	26- 110 mm	74- 115 mm
8-10 YAŞ	27- 108 mm	76- 124 mm
10-12 YAŞ	25- 108 mm	80- 130 mm
12-14 YAŞ	31- 119 mm	82- 146 mm

3.1.İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan vakalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) paket 22 programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact ve Pearson chi-square, Pearson korelasyonu ve

çoklu lineer regresyon, T-Testi(ilışkisiz örneklemeler için), tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testleri kullanıldı. Kategorileştirilmiş veriler frekans, yüzde ile; sürekli olan veriler ortalama±standart sapma ve min-maks değerlerle ifade edildi. Çalışmadaki analizlerde P değeri 0,05'ten küçük ise istatıksel olarak anlamlı, 0.05'ten büyükse istatıksel olarak anlamsız kabul edildi.



4. BULGULAR

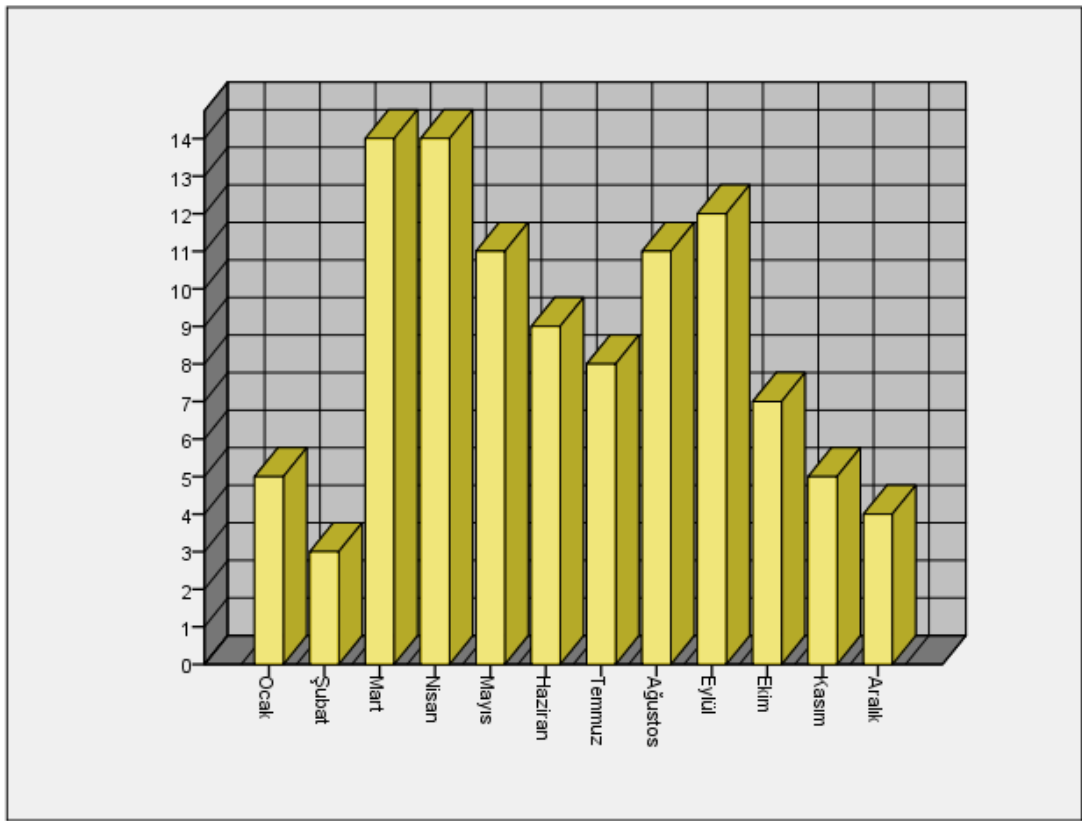
Çalışmanın bulguları Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne başvuran, Bruselloz tanısı alan ve yeterli veriye ulaşılan toplam 103 hastadan elde edildi.

Olguların ortalama yaşı $11,26 \pm 4,705$ yıl (min. 2- maks 18 yıl) ve 43'ü (%41,7) kadın, 60'ı (%58,3) erkek olarak tespit edildi. Olgulardan 38'i(%36,9) Diyarbakır, 25'i (%24,3) Şırnak, 10'u(%9,7) Siirt, 10'u(%9,7) Batman, 9'u (%8,4) Mardin, 6'sı (%5,8) Şanlı Urfa ve 5'i (%4,9) diğer(Muş, Bingöl, Bitlis, Erzurum) illerden başvurdu. Bölge dağılımı olarak da 73'ü(%70,8) Güneydoğu Anadolu Bölgesi iken 30'u(%29,2) Doğu Anadolu Bölgesi şeklindeydi. Değerlendirilen olgulardan 46'sı (%44,7) kent merkezinde, 57'si (%55,3) de kırsal kesimde yaşamaktaydı. Ailede Brusella öyküsü olup olmadığı sorgulandığında 38 (%36,9) olguda aile öyküsü pozitifliği olduğu görüldü. Olguların 50'sinde (%48,5)'inde hayvancılıkla uğraş öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5:Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik özellikler		N(103)	%
Yaş	2-10	41	39,9
	11-18	62	60,1
	Minimum yaş 2, maksimum yaş 18, ortalama yaş $11,26 \pm 4,705$		
Cinsiyet	Kadın	43	41,7
	Erkek	60	58,3
Yaşadığı Şehir	Diyarbakır	38	36,9
	Şırnak	25	24,3
	Siirt	10	9,7
	Batman	10	9,7
	Mardin	9	8,7
	Şanlı Urfa	6	5,8
	DİĞER (Muş, Bingöl, Bitlis, Erzurum)	5	4,9
Yaşadığı Kesim	Kent	46	44,7
	Kırsal Kesim	57	55,3
Aile Brusella Öyküsü		38	36,9
Hayvancılık		50	48,5

Olguların hastaneye başvuru zamanı incelendiğinde; en sık başvurular Mart ayında 14(%13,5) Nisan ayında 14(%13,5) Mayıs ve Ağustos aylarında 11(%10,6) ve Eylül ayında 12(%11,6) şeklinde olmuşken Şubat ve Aralık ayları 4'er (%3,8) olgu ile başvurunun en az olduğu aylardı. En çok başvurunun olduğu mevsim ilkbahar (%37,8) olurken en az başvuru kış mevsiminde(%11,6) oldu. Aylara göre başvuran hasta sayıları şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1:Aylara Göre Başvuran Hasta Sayısı

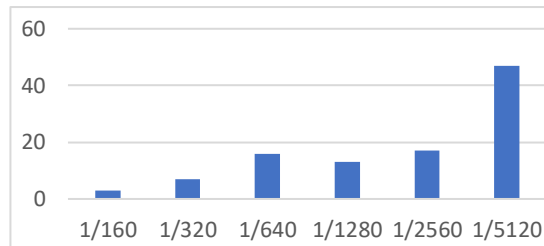
Olguların en sık başvuru şikayeti sırasıyla; 91(%88,3) kişide artralji, 67(%65) kişide ateş ve 67(%65) kişide halsizlik idi. Nadir görülen semptomlar arasında bir olguda skrotal ağrı ve 2 hastada burun kanaması olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6:Hastaların Başvuru Şikayetleri/Semptomları

	Hasta sayısı N(103)	%
Artralji	91	88,3
Ateş	67	65,0
Halsizlik	67	65,0
İştahsızlık	54	52,4
Terleme	43	41,7
Miyalji	35	34,0
Kilo Kaybı	34	33,0
Bulantı/Kusma	32	31,1
Bel Ağrısı	30	29,1
Sırt Ağrısı	27	26,2
Titreme	26	25,2
Baş Ağrısı	20	19,4
Karın Ağrısı	14	13,6
Öksürük	3	2,9
Burun Kanaması	2	1,9
Skrotal Ağrı*	1	1,7

*Sadece erkek hastalar(N:60) dahil edilmiştir.

Olguların 47(%45,7) tanesinde başvuru anındaki Brusella Capture titre düzeyi 1/5120, 17(%16,5) tanesinde 1/2560, 13(%12) tanesinde 1/1280, 16(%15,5) tanesinde 1/640 ve 7 tanesinde (%6,8) tanesinde 1/320 olarak tespit edildi. Hastalardan sadece 3 tanesinde (%2,9)'unun başvuru anındaki titresi 1/160 idi (Şekil 2).



Şekil 2:Brusella Capture Titresine Göre Hasta Sayıları

Çalışmaya dahil edilen olguların tam kan parametreleri, biyokimya değerleri ve akut faz reaktanlarına ait sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Tam kan ve Biyokimyasal Parametrelerin Minimum, Maksimum, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Parametreler	Normal referans Değerleri	Min.-Maks.	Ort±std sp.
CRP(n:102)	0-5 mg/l	0,10-223,00	18,30±28,79
ESR(n:72)	0-20 mm/h	1,00-86,00	22,77±16,06
ÜRE(n:95)	10,8-38,4 mg/dl	1,50-49,00	21,04±7,78
KREATİNİN(n:98)	0,45-0,77 mg/dl	0,18-1,22	0,5353±0,17039
ALBUMİN(n:91)	3,5-5,2 gr/dl	2,30-4,93	3,77±0,51
T.BİLİRUBİN(n:82)	0,3-1,2 mg/dl	0,16-1,91	0,53±0,29
D.BİLİRUBİN(n:76)	0-0,2 mg/dl	0,01-0,57	0,16±0,10
ALT(n:101)	0-50 U/L	3,50-617,00	46,52±78,76
AST(n:99)	0-50 U/L	11,00-395,00	50,88±56,97
ALP(n:68)	74-390 U/L	45,00-406,60	153,63±65,01
GGT(n:54)	2-42 U/L	8,20-131,60	30,00±28,84
LDH(n:74)	0-248 U/L	150,00-1474,60	347,37±189,78
ÜRİK ASİT(n:65)	3,5-7,2 mg/dl	1,50-7,30	3,76±1,31
WBC(n:103)	3,7-10,1x10 ³ /Ul	2,55-17,73	7,42±2,64
HB(n:103)	12,9-14,2 gr/dL	5,00-15,8	12,28±1,63
HCT(n:103)	37,7-53,7(%)	26,41-48,20	38,19±4,15
MCV(n:103)	81,1-96 fL	65,02-87,61	77,79±5,52
PLT(n:103)	150-400x10 ³ /Ul	22,02-491,00	266,4±83,92
NEU(n:103)	1,63-6,96x10 ³ /Ul	0,49-10,15	3,46±1,96
LYM(n:103)	1,09-2,99x10 ³ /Ul	0,54-12,42	3,21±1,52

CRP:C Reaktif Protein, ESR:Eritrosit Sedimantasyon Hızı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, ALP:Alkalen Fosfataz, GGT:Gama Glutamil Transferaz, LDH:Laktat Dehidrogenaz, WBC:Lökosit Sayısı, HB:hemoglobin, HCT:Hematokrit, MCV:Ortalama Eritrosit Hacmi, PLT:Trombosit Sayısı, NEU:Nötrofil Sayısı, LYM:Lenfosit Sayısı

Olguların laboratuvar parametreleri yaş aralığı ve referans değerlerine göre değerlendirildiğinde; 38(%36,9) olguda anemi, 11 (%10,7) olguda nötropeni, 9 (%8,7) olguda trombositopeni ve 4 (%3,9) olguda pansitopeni tespit edildi (Tablo 8). Ayrıca 70 (%68,6) olguda CRP, 42 (%58,3) olguda Eritrosit Sedimantasyon hızında artış ve 27 (%26,7) olguda karaciğer fonksiyon testlerinden (Transaminaz) en az

birinde bozukluk tespit edildi. Kan kültür örneği alınan hasta sayısı 53 iken bunların 20 (%37,7)'sinde üreme saptandı ve tamamında tespit edilen mikroorganizma B. Melitensis idi (Tablo 9).

Tablo 8: Tam Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tam kan parametreleri	%
Normal (n:51/103)	49,5
Anemi(n:38/103)	36,9
Nötropeni(n:11/103)	10,7
Trombositopeni(n:9/103)	8,7
Lökopeni(n:8/103)	7,8
Lökositoz(n:5/103)	4,9
Pansitopeni(n:4/103)	3,9
Bisitopeni(n:4/103)	3,9
Lenfomonositoz(n:1/103)	1,0

Tablo 9: ESR, CRP, Bilirubin, KCFT Yüksekliği ve Kan Kültüründe Üreme Durumu

Parametreler	%
CRP yüksekliği(n:70/102)**	68,6
ESR yüksekliği(n:42/72)**	58,3
Kan Kültürü Üremesi(n:20/53)**	37,7*
Transaminaz yüksekliği(n:27/101)**	26,7
Bilirubin yüksekliği(n:2/81)**	%2,5

CRP:C Reaktif Protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı

*Üreme olan hastaların tamamında B.Melitensis üremesi oldu.

**Belirtilen değerlerle ilgili veri elde edilemeyen olgular dahil edilmedi

Radyolojik bulgular açısından olgular incelendiğinde; Batın USG(Ultrasonografi) ile 17(%16,5) olguda hepatosplenomegali tespit edildi. 6(%5,8) olguda sadece hepatomegali ve 5(%4,8) olguda sadece splenomegali saptandı. Ekokardiyografik(EKO) değerlendirmede 8(%7,7) olguda anlamlı patoloji olduğu gözlemlendi. Bu 8 olgunun 7 (%87,5) tanesinde hafif mitral yetmezlik, 1(%12,5) tanesinde de hafif aort yetmezliği tespit edilmiştir. Sakroileit açısından

MRG(Manyetik Rezonans Görüntüleme) bakılmış olup 8(%7,7) olguda sakroileit lehine bulgu saptandı.

Tablo 10: Görüntüleme Sonuçları

Radyoloji	Bulgular	N	%
BATIN ULTRASONOGRAFİ	Normal	75	72,9
	Hepatosplenomegali	17	16,5
	Hepatomegali	6	5,8
	Splenomegali	5	4,8
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR	Normal	95	92,3
	Anlamli patoloji*	8	7,7
MANYETİK REZONANS İNCELEME	Normal	95	92,3
	Sakroileit	8	7,7

*Ekokardiyografide anlamli patoloji saptanmış olan 8 hastadan 7 tanesinde hafif mitral yetmezlik, 1 tanesinde de hafif aort yetmezliği tespit edilmiştir.

Brucella Capture titresinin CRP yüksekliği olanlar ve Batın USG’de organomegali tespit edilenlerde anlamli düzeyde yüksek olduğu ($p<0.05$), trombositopeni, ESR yüksekliği, Transaminaz yüksekliği, kan kültüründe üreme olması ve sakroileit ile istatistiksel olarak anlamli bir fark olmadığı tespit edilmiştir($p>0.05$, Tablo 11).

Tablo 11: Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları ile Brucella Capture Titre İlişkisi(T-Testi)

		n	Brucella Capture Ort±std sp.	P
Trombositopeni	Var	9	3200,00±2017,52	0,812
	Yok	94	3031,48±2030,83	
ESR yüksekliği	Var	42	3306,66±1922,16	0,051
	Yok	30	2384,00±1983,03	
Transaminaz yüksekliği	Var	27	3638,51±1905,89	0,056
	Yok	74	2774,05±2021,65	
CRP yüksekliği	Var	70	3508,57±1965,89	0,000
	Yok	32	1970,00±1735,39	
Kan kültürü	Üreme yok	33	2758,78±1947,72	0,323
	Üreme var	20	3312,00±1967,89	
Batın USG	Organomegali var	28	3611,43±1735,00	0,002
	Normal	26	1956,92±1894,39	
EKO	Normal	66	3202,42±1987,033	0,009
	Anlamli patoloji	8	1280,00±888,787	
MRG	Normal	9	2413,33±1830,847	0,555
	Sakroileit	8	2960,00±1902,780	

CRP:C Reaktif Protein, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, USG:Ultrasonografi, EKO:Ekokardiyografi, MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

Olguların Brucella Capture titresi ile tam kan ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; ALT(Alanin Aminotransferaz), AST(Aspartat Aminotransferaz), LDH(Laktat Dehidrogenaz) ve RDW(Eritrosit Dağılım Genişliği) ile pozitif, nötrofil sayısı, albümin ve total bilirubin ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 12). Pearson korelasyon analizinde elde edilen anlamlı sonuçlar için ayrıca lineer regresyon analizi yapıldığında ise bu parametrelerin hiçbirinde anlamlı korelasyon olmadığı saptandı ($p>0,05$, Tablo 13).

Tablo 12:Brucella Capture Titresi ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi(Pearson Korelasyonu)

Laboratuvar parametreleri	R	P
RDW	0,269	0,006
NEU	-0,201	0,042
ALBUMİN	-0,214	0,042
TOTAL BİLİRUBİN	-0,290	0,008
DİREK BİLİRUBİN	-0,308	0,007
ALT	0,225	0,024
AST	0,248	0,013
LDH	0,352	0,002

RDW:Eritrosit Dağılım Genişliği, NEU:Nötrofil Sayısı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, LDH:Laktat Dehidrogenaz

Tablo 13:Brucella Capture Titresi ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	SH	β	t	P
Sabit	7252,931	3208,875		2,260	,028
RDW	35,298	139,042	,034	,254	,801
NEU	-42,339	118,263	-,047	-,358	,722
ALBUMİN	-1179,748	617,777	-,309	-1,910	,062
T.BİLİRUBİN	-515,126	1944,783	-,055	-,265	,792
D.BİLİRUBİN	-5077,630	4820,226	-,229	-1,053	,297
ALT	3,101	4,386	,154	,707	,483
AST	,315	6,761	,011	,047	,963
LDH	1,277	1,493	,124	,855	,397

$r=.57$, $r^2=.33$, $\Delta r^2=.22$, $F=2.93$, $p=.009$

RDW:Eritrosit Dağılım Genişliği, NEU:Nötrofil Sayısı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, LDH:Laktat Dehidrogenaz

Olguların ESR(Eritrosit Sedimentasyon Hızı) değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; RBC(Eritrosit Sayısı), HB(Hemoglobin), HCT(Hematokrit) ve albümin ile negatif korelasyon, CRP ile pozitif korelasyon tespit edildi($p<0,05$, Tablo 14). ESR ile korelasyon ilişkisi tespit edilen beş parametre için yapılan ileri regresyon analizinde, yalnızca CRP ile olan pozitif korelasyonun anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$, Tablo 15).

Tablo 14:Sedimentasyon ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi.(Pearson Korelasyonu)

Parametreler	R	P
RBC	-0,280	0,017
HB	-0,271	0,021
HCT	-0,322	0,006
ALBÜMİN	-0,287	0,021
CRP	0,281	0,18

RBC:Eritrosit Sayısı, HB:Hemoglobin, HCT:Hematokrit, CRP:C Reaktif Protein

Tablo 15: Sedimentasyon ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

	B	SH	β	t	P
Sabit	84,756	24,329		3,484	,001
RBC	-3,662	7,390	-,100	-,496	,622
HB	-1,591	3,179	-,126	-,500	,619
HCT	-,706	1,343	-,164	-,526	,601
ALBÜMİN	-,014	5,806	,000	-,002	,998
CRP	,134	,064	,274	2,087	,041

$r=.45$, $r^2=.20$, $\Delta r^2=.13$, $F=2.95$, $p=.019$

RBC:Eritrosit Sayısı, HB:Hemoglobin, HCT:Hematokrit, CRP:C Reaktif Protein

Olguların CRP değerleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; Albumin ve trombosit sayısı ile negatif korelasyon, kreatinin, ESR, Brucella Capture titresi, AST ve üre ile pozitif korelasyon göstermektedir($p<0,05$, Tablo 16). Bu değerler için lineer regresyon analizi yapıldığında; söz konusu parametreler CRP'deki değişimi %51 oranında etkilemektedir. Bununla birlikte her

bir parametrenin CRP üzerindeki etkisi incelendiğinde Kreatinin ve ESR ile pozitif korelasyon, trombosit sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$, Tablo 17).

Tablo 16:CRP ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi(Pearson Korelasyonu)

	R	P
KREATİNİN	0,400	0,000
ESR	0,281	0,018
BRUCELLA CAPTURE	0,206	0,037
PLT	-0,284	0,004
ALBUMİN	-0,323	0,002
AST	0,350	0,000
ÜRE	0,301	0,003

ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, PLT:Trombosit Sayısı, AST:Alanin Aminotransferaz

Tablo 17:CRP ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

	B	SH	β	T	P
Sabit	33,056	41,036		,806	,424
KREATİNİN	62,185	20,463	,335	3,039	,004
ESR	,571	,207	,276	2,766	,008
BRUCELLA CAPTURE	,001	,002	,055	,553	,583
PLT	-,137	,046	-,301	-2,964	,005
ALBUMİN	-9,994	8,083	-,131	-1,236	,222
AST	,061	,057	,115	1,071	,289
ÜRE	,681	,438	,169	1,555	,126

$r=.76$, $r^2=.57$, $\Delta r^2=.51$, $F=9.42$, $p=.000$

ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, PLT:Trombosit Sayısı, AST:Alanin Aminotransferaz

Tablo 18’de görülen ANOVA testi sonucuna göre Brucella Capture değeri pansitopeni/bisitopeni/nötropeni olup olmamasına göre anlamlı farklılık göstermemektedir($F=0.371$; $p>0.05$). Ama tabloda görüldüğü gibi değerler normal(pansitopeni/bisitopeni/nötropeni olmayan) olduğu hastaların Brusella Capture ortalama değeri daha düşük saptanmıştır.

Tablo 18:Pansitopeni/Bisitopeni/Nötropeni ile Brusella Capture Titre İlişkisi(ANOVA)

	n	Ort.±Std. Sp.	p
NORMAL	84	2954,28±2071,82	0,774
PANSİTOPENİ	4	3280,00±2313,09	
BİSİTOPENİ	4	3840,00±1478,01	
NÖTROPENİ	11	3374,54±1812,24	

Kan kültüründe üreme durumunun tam kan, akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; kültürde üreme elde edilen hastalarda trombosit sayısı, üreme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü($p<0,05$). Diğer parametrelerin hiçbirinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19:Kan Kültürünün Tam Kan, Akut Faz Reaktanları ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi(T-Testi)

	ÜREME VAR(N:20)	ÜREME YOK(N:33)	
	Ort±Std sp	Ort±Std sp	p
WBC	6,8995±2,81593	6,9430±2,64061	0,956
HB	11,5330±2,17146	12,2000±1,54434	0,239
HCT	35,7870±4,07416	37,9939±4,54580	0,074
MCV	75,9825±5,29244	78,9376±5,60486	0,061
PLT	198,2460±81,73960	272,9027±101,33030	0,005
LYM	3,3940±1,31335	3,1158±1,26095	0,452
NEU	3,0128±2,36299	3,0080±1,77972	0,994
ESR	29,7500±14,77790	23,9600±18,54832	0,315
ÜRE	19,6450±11,22935	21,3677±7,14532	0,546
KREATİNİN	0,5500±0,24549	0,4937±0,16005	0,372
ALBUMİN	3,4424±0,52773	3,6117±0,46786	0,280
TOTAL BİLİRUBİN	0,4732±0,15232	0,5737±0,32257	0,149
DİREK BİLİRUBİN	0,1556±0,09619	0,1768±0,13314	0,547
ALT	75,2250±132,48499	48,1152±79,50048	0,414
AST	94,0222±104,82738	47,4212±39,43094	0,084
ALP	151,7647±45,58395	145,1000±70,82675	0,728
GGT	45,1929±33,14949	29,8700±32,25398	0,191
LDH	448,5200±123,59589	342,0704±252,22000	0,074
ÜRİK ASİT	3,2831±0,89383	3,7304±1,20471	0,205
CRP	30,4350±48,73469	20,4070±24,15805	0,399

WBC:Lökosit Sayısı, HB:Hemoglobin, HCT:Hematokrit, MCV:Ortalama Eritrosit Hacmi, PLT:Trombosit Sayısı, LYM:Lenfosit Sayısı, NEU:Nötrofil Sayısı, ESR:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, ALP:Alkalen Fosfataz, LDH:, CRP:C Reaktif Protein

Olguların kan kültürü sonuçlarının diğer nonparametrik değerlerle karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir. Tabloya göre kan kültüründe üreme olması durumu ile organomegali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur($p<0,05$). Diğer değerlerle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 20: Kan Kültüründe Üreme Durumu ile Nonparametrik Değerlerin İlişkisi(Ki Kare Testi)

	ÜREME VAR(N:20)	ÜREME YOK(N:33)	p
LÖKOSİTOZ(N:3)	%10(2/20)	%3(1/33)	0,549
LÖKOPENİ(N:7)	%10(2/20)	%15(5/33)	0,697
ANEMİ(N:24)	%40(8/20)	%48(16/33)	0,582
TROMBOSİTOPENİ(N:9)	%25(5/20)	%12(4/33)	0,272
PANSİTOPENİ(N:4)	%5(1/20)	%9(3/33)	0,120
BİSİTOPENİ(N:3)	%15(3/20)	%0(0/33)	
NÖTROPENİ(N:9)	%20(4/20)	%15(5/33)	
ESR YÜKSEKLİĞİ(N:24)	%66(8/12)	%64(16/25)	0,475
CRP YÜKSEKLİĞİ(N:42)	%85(17/20)	%75(25/33)	0,503
TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ(N:18)	%50(10/20)	%24(8/33)	0,075
BATIN USG(ORGANOMEGALİ)(N:21)	%78(11/14)	%40(10/25)	0,043
EKO(KARDİYAK TUTULUM)(N:6)	%10,5(2/19)	%13(4/30)	1,000
MRG(SAKROİLEİT)(N:4)	%100(1/1)	%33,3(3/9)	0,400

5. TARTIŞMA

Brusella hastalığı dünyanın en sık görülen zoonotik hastalığıdır(1). Yaygın olarak görüldüğü bölgeler dikkate alındığında 2,4 milyar nüfus risk altında ve her yıl yaklaşık 500.000 yeni vaka bildirilmektedir(2). Dünya genelinde bazı bölgelerde vaka bildirimlerinin eksik yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda yıllık vaka sayısının çok daha yüksek olduğu söylenebilir. Ülkemiz de dahil olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur(2). Pastörize edilmeden tüketilen taze peynir başta olmak üzere diğer süt ürünleri temel bulaş yoludur. Buna bağlı olarak özellikle taze peynir tüketiminin en sık olduğu ilkbahar aylarında en sık görülürken en az başvuru kış aylarında olmaktadır(4). Hastaların başvuru şikayetleri nonspesifik olup başlıca sinsi başlangıçlı ateş, artralji, halsizlik ve gece terlemeleri ile başvururlar. Birçok organ ve sistemi tutabilen Bruselloz hastalığı tuttuğu sisteme göre farklı semptomlara da yol açabilmektedir(2,3). Başta osteoartiküler sistem olmak üzere santral sinir sistemi, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, hepatobiliyer, genitoüriner, oftalmik ve hematolojik sistemleri etkileyip, erken dönemde teşhis ve tedavisi yapılmazsa komplikasyonlara yol açabilir(4).

Hastalık maruziyete bağlı olarak her yaşta görülebilmektedir. Ancak özellikle hayvan temasının daha çok olduğu genç yaşlarda daha sık görülmektedir. Çocuk yaş grubuna baktığımızda ise 2014 yılında Gül ve arkadaşlarının(128) yaptığı çalışmada yaş ortalaması $8,4 \pm 6,44$ yıl olarak bulunmuştur. Okur ve arkadaşlarının(129) 2012 yılında yapmış olduğu 147 çocuk olgudan oluşan retrospektif çalışmada yaş ortalaması 9-12 yıl, Bosilkovski ve arkadaşlarının(130) 2015'te 317 çocuk olguyla yapmış olduğu çalışmada yaş ortalaması 9 yıl olarak saptanmıştır. 2020 yılında Salman ve arkadaşlarının(131) yaptığı çalışmada yaş ortalaması $7,75 \pm 3,28$ yıl olarak bulunmuştur. Özdem ve arkadaşlarının(132) 2022 yılında yaptığı çalışmada ortalama yaş 10,4 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların yaşı 2 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama yaş $11,26 \pm 4,705$ yıl olarak tespit edildi. Hastaların %39,9'u 2-10 yaş arası, %60,1'i de 11-18 yaş arasındaydı. Ülkemizde özellikle kırsal bölgelerde 10 yaş üzerindeki çocukların hayvancılıkla uğraşan ailelerde aktif rol olması nedeniyle bu şekilde bir sonucun çıkmasını açıklayabilmekteyiz.

Bruselloz cinsiyet farkı gözetmeksizin hem kadın hem de erkekleri etkileyebilmektedir. Özdem ve arkadaşlarının(132) çalışmasında %61,4 erkek ve %38,6 kadın olgu mevcuttu. Salman ve arkadaşlarının(131) çalışmasında %69,6 erkek, %30,4 kadın; .Uluğ ve arkadaşlarının(133) çalışmasında % 63,7 erkek, % 36,3 kadın; Fanni ve arkadaşlarının(134) çalışmasında % 64,8 erkek , % 35,2 kadın oranları bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatürde yer alan çalışmalara benzer olarak %58,3 erkek, %41,7 kadın oranı bulundu. Hem erkek hem de kadınlarda görülebilen bir hastalık olsa da erkeklerin hayvancılık mesleğinde daha aktif rolması ve temasının daha çok olması nedeniyle az da olsa erkeklerde daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Dünya’da Brusella hastalığının endemik olduğu bölgeler Orta Doğu, Hindistan alt kıtası, Orta Asya, Çin, Akdeniz havzası, Sahra altı Afrika, Meksika ile Orta/Güney Amerika'nın bazı bölgelerinden oluşmaktadır. Brusella zoonotik hastalıklardan biri olması nedeniyle hayvancılık mesleği bu hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemizde ise hayvancılık ile daha çok uğraşan Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri başta olmak üzere İç Anadolu Bölgesi yer almaktadır(2,4). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın 2017 yılı verilerine göre insidansın en yüksek görüldüğü iller Kars, Iğdır, Hakkâri, Bitlis, Batman, Van ve Siirt olarak bildirilmiştir. Aynı verilerde Sinop’ta insidans sıfır olarak belirtilmiştir(16). Tanır ve arkadaşlarının(40) yaptığı çalışmada hastaların %57,8’inin kırsal kesimde ve %42,2’sinin kentsel kesimde yaşadığı bildirilmiştir. Özdem ve arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmada %61 hayvancılıkla uğraş ve %37 ailede bruselloz öyküsü raporlanmıştı. Ahmetagić ve arkadaşlarının(135) 246 çocuk olgu ile yaptığı çalışmada hayvancılıkla uğraş %67 ve ailede bruselloz öyküsü %58 olarak belirtilmiştir. Buzgan ve arkadaşlarının(136) çalışmasında %42,3 hayvancılık öyküsü ve %17,8 oranında ailede bruselloz öyküsü bildirilmişti. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %55,3’ü kırsal kesimde yaşamaktayken %44,7’si kent merkezinde yaşamakta, hayvancılık öyküsü %48,5 iken olguların %36,9’unda ailede bruselloz öyküsü mevcuttu. Olguların yaşadığı şehir dağılımı Diyarbakır %36,9; Şırnak %24,3; Siirt %9,7; Batman %9,7; Mardin %8,7; Şanlı Urfa %5,8 ve diğer(Muş, Bingöl, Bitlis, Erzurum) %4,9 şeklindeydi. Bölge dağılımı olarak da %70,8 Güneydoğu Anadolu Bölgesi iken

%29,2 Doğu Anadolu Bölgesi şeklindeydi. Çalışmayı yaptığımız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ülkenin Güneydoğu Anadolu bölgesindeki illerden biri olmasına rağmen tüm Güney Doğu Anadolu Bölgesi ve Doğu Anadolu Bölgesi'nden hasta kabulü yapan referans hastanelerden biridir. Bundan dolayı da olguların demografik dağılımı farklı şehirleri kapsamış olsa da, ülkemizde kırsal hayvancılık ile daha sık uğraşan ve taze süt ürünlerinin üretiminin yapıldığı 2 bölgeden olması, hastalığın bulaş yolları arasında en önemli faktörlerden birinin hayvanlarla temas ve pastörize edilmemiş taze süt ürünlerinin tüketimi olduğunu desteklemektedir. Çalışmamız ayrıca hayvan teması ve pastörize edilmemiş süt ürünü tüketimi konusunda farkındalık yaratacak bilgilendirmelerin özellikle de kırsal kesimde yaşayanlara yönelik artırılmasının ve önlemlerin daha etkin yapılmasının faydalı olabileceğini göstermektedir.

Ülkemizde en sık bulaş yolunun pastörize edilmeden tüketilen süt ve süt ürünlerinin olması nedeniyle bu ürünlerin en sık tüketildiği ilkbahar ve yaz aylarında hastalık pik yapmaktadır. Bu ayların hayvanların yavrulama dönemi olması da bu aylardaki sıklığı arttırmaktadır. Liu ve arkadaşlarının(137) Çin'de yaptıkları çalışmada Nisan ve Temmuz aylarında hastalığın pik yaptığı görülmüş ve hastaların %51,3'ünün bu aylarda başvurduğu görülmüştür. Akpınar ve arkadaşlarının(138) çalışmasında olguların %52'sinde ilkbahar, %32'sinde yaz aylarında şikayetlerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Buzgan ve arkadaşları(136) olguların Mayıs ve Eylül aylarında pik yapmış olduğunu özellikle de ilkbahar ve sonbahar aylarında gözle görülebilir bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız da literatürde yer alan çalışmalara benzer şekilde olup başvuru zamanına bakıldığında en sık Mart(n:14) ve Nisan(n:14) aylarında başvuru olurken Şubat(n:4) ve Aralık(n:4) ayları başvurunun en az olduğu aylardı. En çok başvurunun olduğu mevsimler ilkbahar ve sonbahar olurken en az başvuru kış mevsiminde oldu. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayıp hayvancılıkla uğraşan, çiğ süt ve süt ürünlerini sık tüketen göçebe kesim yaz aylarında Doğu Anadolu Bölgesi'nin serin yayla bölgelerine hayvanlarını götürmekte ve tüm yaz boyunca orada kalmaktadır. Burada kaldıkları süre boyunca da hastaneye ulaşmaları zor olmaktadır. Başvuruları durumunda da bölgeye yakın merkezlere gitmektedirler. Bazı çalışmalarda hastalığın en sık ilkbahar ve yaz aylarında olduğu belirtilmişken bizim çalışmamızda ilkbahar ve sonbahar

olarak bulunmasında yaz aylarında olan bu geçici göç durumunun neden olduğunu düşünmekteyiz.

Bruselloz multisistemik bir hastalık olup vücudun birçok sistem ve organını etkileyebilmektedir. Bu özelliğinden dolayı da nonspesifik birçok şikayet ile hasta başvuruları olabilmektedir. Başta osteoartiküler sistem olmak üzere santral sinir sistemi, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, hepatobiliyer, genitoüriner, oftalmik ve hematolojik sistem gibi sistemler tutulmaktadır(4). Tutulan organa göre değişmekle birlikte en sık ateş, artralji, halsizlik ve gece terlemeleri görülür. Miyalji, iştahsızlık, bulantı/kusma, baş ağrısı, sırt ağrısı, karın ağrısı, öksürük de başvuru şikayetleri arasında yer almaktadır. Özdem ve arkadaşlarının(132) çalışmasında başvuru anındaki semptom sıklığı sırasıyla 135 kişide (%71,4) artralji, 112 kişide (%59,2) ateş, 45 kişide (%23) kilo kaybı ve 27 kişide (%14,3) gece terlemesi şeklinde bildirilmişti. Gündeşlioğlu ve arkadaşlarının(139) 2019 yılında yaptığı ve 148 çocuk hastanın olduğu çalışmada sıklığına göre %59 ateş, %41 eklem ağrısı, %38 bacak ağrısı, %25 halsizlik, %17 kilo kaybı, %15 terleme, %13 baş ağrısı, %11 karın ağrısı, %1 testis ağrısı şikayetleri ilk başvuru şikayetlerini oluşturuyordu. Bosilkovski ve arkadaşlarının(130) çalışmasında ateş sıklığı %78, eklem ağrısı %72, terleme %64, halsizlik %60, baş ağrısı %33 ile en sık başvuru şikayetleri arasındaydı. Bizim çalışmamızda artralji % 88,3 ile başvuru şikayetleri arasında ilk sırada yer aldı. Ateş %65 olguda ve halsizlik %65 olguda görülürken artraljiden sonra en sık görülen şikayetler oldu. %52,4 iştahsızlık, %41,7 terleme, %34 miyalji, %33 kilo kaybı sık rastlanan şikayetler arasındayken hastaların diğer şikayetleri bulantı/kusma, bel ağrısı, sırt ağrısı, titreme, baş ağrısı, karın ağrısı, öksürüktü. Başvuran 60 erkek hastadan 1 tanesinde skrotal ağrı vardı. Toplam 2 hasta sadece burun kanaması şikayeti ile başvurdu.

Bruselloz tanısı başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, radyolojik görüntülemeler ve diğer laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Kesin tanı bakterinin izole edilmesi yani kan, kemik iliği, BOS, eklem sıvısı vb. dokuların örneklerinden yapılan kültürlerle konulur. Brusella bakterisinin kültürlerde üremesinin zor olması, inkübasyon süresinin uzun olması nedeniyle

alternatif tanı yöntemi olarak serolojik tetkikler sıklıkla kullanılmaktadır(1,2). Serolojik test olarak da birçok merkezde en sık kullanılan test Brusella Capture testidir. Bu test immunocapture aglütinasyon tekniğine dayalı olarak tek adımda aglütinasyon vermeyen IgG ve IgA antikorlarının yanı sıra aglütine edici antikorların saptanmasını sağlar. Testte titre değerleri 1/40 ile 1/5120 arasında değişmektedir. 1/160 ve üzerindeki titre değerleri pozitif kabul edilir. Uluğ ve arkadaşları(133) Brusella Capture titresini % 31,8 oranında 1/160, % 54,6 oranında 1/320, % 9,1 oranında 1/640, % 4,5 oranında 1/1280 şeklinde belirtmişlerdir. Çataklı ve arkadaşlarının(140) çalışmasında Brucella Capture titresini % 33 hastada 1/320, % 30 hastada 1/640 ve % 36 hastada 1/640 olarak bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada hastalardan %45,7'sinin başvuru anındaki Brusella Capture titresi 1/5120 idi. Titre 1/2560 olan olgular %16,5 iken %12,6 olguda 1/1280; %15,5'inde 1/640 ve %6,8'inde 1/320 olarak tespit edildi. Hastalardan sadece %2,9'unun başvuru anındaki titresi 1/160 olarak görüldü.

Primer olarak lenforetiküler sistemi tutabilen bir hastalık olan brusellozda hematolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. B. Melitensis'te diğer türlere göre daha çok görülen anemi, lökopeni, trombositopeni ve kemik iliğinin granüloamatöz tutulumu nedeniyle pansitopeni görülebilmektedir(141). Dissemine intravasküler koagülasyon, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura da bruselloz vakalarında ortaya çıkabilmektedir(72). Bruselloza bağlı ortaya çıkan pansitopeni tablosunun tedaviye iyi yanıt verdiği, klinikle beraber laboratuvar bulgularının düzeldiği belirtilmektedir(72,142). El-Koumi ve arkadaşlarının(143) çalışmasında % 43 anemi, % 38 lökopeni, % 20 lökositoz ve % 18 pansitopeni olduğu belirtilmiştir. Kaman ve arkadaşlarının(144) çalışmasında olguların %31,7'sinde anemi, %10,6'sında lökopeni, %4,8'inde trombositopeni, %1,9'unda pansitopeni tespit edildi. Uluğ ve arkadaşları(133) çalışmalarında anemi %40,9; trombositopeni %13,6; lökopeni %18,2; pansitopeni %4,5 ve lökositoz %9,1 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da olguların tam kan parametre değerlendirilmesinde %36,9 anemi görüldü. %10,7 hastada nötropeni tespit edilirken trombositopeni %8,7 ve pansitopeni %3,9 olarak görüldü. Ayrıca %4,9 olguda lökositoz, %7,8 olguda lökopeni ve %3,9 olguda bisitopeni tespit edildi. 103 olgunun %49,5'inde(n:51) tüm tam kan parametreleri normal olarak görüldü.

Enfeksiyöz bir hastalık olan Brusellozda akut faz reaktanları genellikle artmakla birlikte bazen normal de olabilmektedir. CRP ve sedimentasyon sıklıkla bakılan akut faz reaktanlarıdır. Demiroğlu ve arkadaşlarının(145) çalışmasında CRP yüksekliği %59,6; sedimentasyon yüksekliği ise %61,6 oranında bildirilmiştir. Jia ve arkadaşlarının(146) 590 hasta ile yaptığı çalışmada CRP yüksekliği %44,2; sedimentasyon yüksekliği ise %64,7 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda sedimentasyon çalışılmış 72 olgudan %58,3'ünde sedimentasyon yüksekliği varken, CRP değeri olan 102 hastanın %68,6'sında CRP yüksekliği saptandı. Bizim çalışmamızdaki bu veriler her ne kadar literatürdeki verilerle uyumlu olsa da CRP ve sedimentasyon değerlerinin hastalığa spesifik olmaması nedeniyle tanısal değerleri çok yüksek değildir. Ayrıca yaptığımız çalışmada olguların %26,7'sinde KCFT yüksekliği ve %2,5'inde bilirubin yüksekliği tespit edildi.

Hastalığın kesin tanısı etkenin kültürde üremesinin gösterilmesidir. Bu amaçla sıklıkla kan kültürü örnekleri alınmaktadır. Kan kültüründe üremenin olmaması tanıyı dışlamaz. Üremenin olup olmayacağının değerlendirilmesi için kültür örneği en az 7 gün cihazda bekletilmelidir. Özdem ve arkadaşlarının(132) çalışmasında 189 çocuk olgunun %40,2'sinde kan kültüründe üreme saptanmıştır. Ahmetagiç ve arkadaşlarının(135) yapmış olduğu çalışmada çocuk hastaların %25,6'inde kültür üremesi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kan kültürü alınmış olan toplam 53 hasta vardı ve bunların %37,7'sinde üreme olduğu görüldü. Üremenin olduğu bu 20 olgunun tamamında da B. Melitensis üredi. Farklı çalışmalardaki kültür üreme oranlarına bakıldığında kültür örneğini antibiyotik başlamadan doğru zamanda uygun miktar ve şekilde alıp kültür cihazında yeterli süre tutmanın bakteriyi izole ederek kesin tanıya gitme yönünden önemli olduğunu göstermektedir.

Hastalığın osteoartiküler sistem, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem komplikasyonları sık görülmekte olup bu komplikasyonların tanısında görüntüleme yöntemleri her ne kadar tek başına tanı koydurucu olmasa da önemli yere sahiptir. Organomegali şüphesinde USG, endokardit şüphesinde EKO, spondilit/sakroileit şüphesinde MRG sıklıkla başvuru görülen görüntüleme yöntemleridir.

Vücutun en büyük retiküloendotelial fagositik sistemi olan karaciğer Bruselloz hastalığında hızlı bir yanıt verir. Brucella, hepatik hücre aktivasyonu yaparak ve kollajen salgılanmasını uyararak skar dokusu oluşmasına neden olabilir ve kronik fibroz veya siroza kadar gidebilecek komplikasyonlara yol açabilir. Buzgan ve arkadaşları(136) yaptıkları çalışmada hepatomegaliyi %20,6; splenomegaliyi %14,5; hepatosplenomegaliyi %10,3 sıklıkla bildirmişlerdir. Colmenero ve arkadaşları(147) 530 hasta ile yaptıkları çalışmada hepatomegaliyi %38,1; splenomegaliyi %22,3 sıklıkta görmüşlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada olguların %16,5'inde hepatosplenomegali; %5,8'inde hepatomegali ve %4,8'inde splenomegali saptandı. Çalışmamızdaki oranlar her ne kadar literatürdeki oranlarla benzerlik gösterse de görüntülemeyle birlikte organomegali açısından yapılacak iyi bir fizik muayene organomegalinin saptanma ihtimalini arttıracaktır.

Brusellozun kardiyovasküler komplikasyonlarına baktığımızda endokardit, myokardit, perikardit, mikotik anevrizmalar, aort kapağında apse ve tromboflebit görülebilmektedir. Endokardit vakalarının sıklığı her ne kadar çok olmasa da bruselloza bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biri olması nedeniyle önemlidir(38). Endokardit en sık aort kapağını tutarken mitral kapak ve prostetik kapak tutulumları da yapabilmektedir(38) Buzgan ve arkadaşlarının(136) çalışmasında olguların %0,7'sinde bruselloza bağlı kardiyovasküler tutulum bildirilmiştir. Ahmetagić ve arkadaşlarının(135) yapmış olduğu çalışmada endokardit %0,4 oranında belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kardiyolojik değerlendirme amacıyla EKO yapılmış olup olguların %7,7(n:8)'sinde anlamlı kardiyolojik patoloji olduğu gözlemlendi. Bu 8 hastadan 7 tanesinde hafif mitral yetmezlik, 1 tanesinde de hafif aort yetmezliği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz kardiyolojik patoloji oranı literatürde yer alan çalışmalardan daha yüksektir. Bizim çalışmamızda EKO yapılmış olan hastaların geneli hastalığı ağır geçiren, yatırılarak tedavi edilen hastalardı.

Bruselloz en sık osteoartiküler sistemde komplikasyona neden olmaktadır. Bruselloz, tüm eklem sistemini etkileyebilme potansiyeline sahip olmakla birlikte daha sık olarak sakroiliak eklem, kalça, omuz, diz, el ve ayak bilekleri gibi büyük

eklemleri tutar.. Sakroileit ve spondilit sık rapor edilen komplikasyonlardır. Sakroileit ve spondilitin tanısında radyoloji görüntüleme olarak MRG kullanılmaktadır. Çiftdoğan ve arkadaşları(148) yaptıkları çalışmada sakroileiti %9,4; spondiliti %5,7 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %7,7'sinde MRG'de sakroileit lehine bulgu saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz MRG verileri literatürle benzerlik göstermektedir.

Bruselloz tanısında sıklıkla kullanılan bir test olan Brusella Capture titresinin yüksekliği ile hastaların akut faz reaktanları ve hastalığın bağlı ortaya çıkan komplikasyonların ilişkisi irdelenmesi gereken önemli bir konudur. Yaptığımız çalışmada Brusella Capture titresinin CRP yüksekliği ve Batın USG'de organomegali lehine anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ($p<0.05$). EKO sonuçlarıyla kıyaslandığında Brucella capture değerinin kardiyak tutulumu olanlar lehine değil de EKO görüntülemesi normal olanlar lehine anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptandı($p<0.05$). Trombositopeni, Sedim yüksekliği, KCFT yüksekliği, kan kültüründe üreme olması ve MRG'de sakroileit olması durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p>0.05$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olsa da Brusella capture titresinin ortalamasının trombositopenisi olanlar, sedim yüksekliği olanlar, KCFT yüksekliği olanlar, kan kültüründe üremesi olanlar ve sakroileit olanlar lehine yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç da daha çok olguyla yapılabilecek bir çalışmada Brusella Capture titresiyile birçok değerin istatistiksel olarak anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Brusella capture ile akut faz reaktanları olan sedimentasyon ve CRP Bruselloz tanısında bakılan tetkiklerin başında gelmektedir. Bu değerlerle diğer tam kan ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyon olup olmadığı ile ilgili yapılacak çalışmalarla elde edilecek verilerle bazı komplikasyonların daha erken farkedilmesi, önlem alınması ve tedavi planlanması sağlanabilir. Demir ve arkadaşlarının (149) yaptığı çalışmada CRP yüksekliği % 81 oranında saptanmıştır. CRP değerinin Brusella Capture ile korelasyon gösterirken lökosit ve trombosit sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda Brusella Capture, sedimentasyon ve CRP'nin diğer kan parametreleri ile korelasyonu yapılarak anlamlı korelasyon gösterdiği değerlerle lineer regresyon yapıldı. Brusella capture titresinin RDW,

nötrofil, albümin, bilirubin, ALT, AST, LDH ile korelasyon gösterdiği saptanmış olsa da yapılan regresyon analizinde belirtilen hiçbir değerle gerçek korelasyon göstermediği tespit edildi. Sedimantasyon ile RBC, HB, HCT, albümin ve CRP korelasyonu gösterilmiş olsa da regresyon analizinde sadece CRP ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Başka bir akut faz reaktanı olan CRP'nin ise korelasyon gösterdiği değerler kreatinin, sedimantasyon, Brusella Capture, PLT, albümin, AST, üre olarak tespit edildi. Regresyon analizinde kreatinin, Sedimantasyon ile pozitif ve PLT ile negatif anlamlı korelasyon gösterdiği görüldü. Brusella Capture, CRP ve Sedimantasyon değerleri ile yapılmış olan korelasyon çalışmaları sınırlı olup vaka sayısının yüksek olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bruselloz kemik iliğini tutarak anemi, lökopeni, trombositopeni, nötropeni, bisitopeni, pansitopeni tablolarına yol açabilmektedir. Bu nedenle de bazen bu tablolara yol açan bazı hastalıklarla karıştırılmaktadır. Yaptığımız çalışmada hastalık tanısında kullanılan Brusella Capture titresinin ile pansitopeni/bisitopeni/nötropeni olup olmasına göre anlamlı farklılık göstermediği saptandı. ($F=0.371$; $p>0.05$). Ama titrenin ortalama değerinin normal(pansitopeni/bisitopeni/nötropeni olmayan) hastalar lehine daha düşük olduğu görüldü. Bu durum da Brusella Capture titresi arttıkça kemik iliği tutulumu ve diğer komplikasyonların daha sık ve ağır görülebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda kuşkusuz daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bakteriyemi durumunda Bruselloz hastalığının daha ağır seyrettiği ve komplikasyon sıklığının arttığı ile ilgili literatürde yeterli çalışma yer almamaktadır. Özdem ve arkadaşlarının(132) bakteriyemi ile ilgili yaptığı çalışmada bakteriyemi olanlarda hepatomegali ve splenomegalinin daha görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmamış; ancak kan kültüründe üreme olanlarda trombositopeni sıklığının daha çok olduğu ve hastalarda serum CRP, ALT ve AST düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Apa ve arkadaşlarının(150) yaptığı çalışmada kan kültüründe üreme olan hastalarda organomegali sıklığının arttığı, CRP ve KCFT değerlerinin üreme olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Chunhua ve arkadaşlarının(151) Çin'de yaptığı çalışmada kan

kültüründe üreme olan hastalarda CRP anlamlı olarak yüksek, platelet ve albümin değeri de düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kan kültürü üremesi olanlarda platelet değeri anlamlı olarak düşük saptandı(p:0,005). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olsa da kan kültüründe üreme olanlarda WBC, HB ve albumin daha düşük; sedimantasyon, ALT, AST, CRP daha yüksek tespit edildi. Yine çalışmamızda kan kültüründe üreme olanlarda hepatomegali ve splenomegali görülme sıklığının arttığı görüldü(p:0,03). Çalışmamızda elde edilen veriler literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.



6. SONUÇLAR

- 1) Bu çalışmaya 2016-2023 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde Bruselloz tanısı alan 103 çocuk hasta dahil edildi.
- 2) Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 2 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama yaş $11,26 \pm 4,705$ olarak tespit edildi.
- 3) Hastaların %41,7'si kadın, %58,3'ü erkek hastalardan oluşuyordu.
- 4) Bölge dağılımı olarak %70,8 Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %29,2 Doğu Anadolu Bölgesi şeklindeydi. Ayrıca hastaların %44,7'si kent merkezinde, %55,3'ü de kırsal kesimde yaşamaktaydı.
- 5) %36,9 olguda ailede bruselloz öyküsü pozitifliği ve %48,5 hayvancılık öyküsü vardı.
- 6) En sık Mart(n:14) ve Nisan(n:14) aylarında başvuru olmuşken Şubat(n:4) ve Aralık(n:4) ayları başvurunun en az olduğu aylardı. En çok başvurunun olduğu mevsimler ilkbahar ve sonbahar olurken en az başvuru kış mevsiminde oldu.
- 7) En sık başvuru şikayetleri artralji(%88,3) ateş(%65) ve halsizlik(%65) şeklindeydi.
- 8) 103 olgunun %49,5'inde tüm tam kan parametreleri normal iken %36,9 olguda anemi: %10,7 olguda nötropeni, %8,7 olguda trombositopeni , %3,9 olguda pansitopeni tespit edildi.
- 9) Sedimantasyon çalışılmış 72 olgudan %58,3'ünde sedimantasyon yüksekliği, CRP değeri olan 102 hastanın %68,6'sında CRP yüksekliği, %2,5'inde bilirubin yüksekliği, %26,7'sinde KCFT yüksekliği tespit edildi.
- 10) Kan kültürü bakılmış olan 53 olgunun %37,7'sinde üreme oldu. Üremenin olduğu 20 olgunun tamamında B. Melitensis üredi.
- 11) Batın USG bakılmış olan 53 olgunun %32,1'inde hepatosplenomegali %11,3'ünde hepatomegali ve %9,4'ünde splenomegali saptandı.
- 12) Ekokardiyografik değerlendirme toplam 74 hastada yapılmış olup 8 hastada anlamlı patoloji olduğu gözlemlendi. Bu 8 hastadan 7 tanesinde hafif mitral yetmezlik, 1 tanesinde de hafif aort yetmezliği tespit edildi.

13) Brusella Capture testinin ortalama değeri CRP yüksekliği olanlar ve Batın USG’de organomegali olanlar lehine anlamlı düzeyde yüksekliği ($p<0.05$). Ama sedim yüksekliği, KCFT yüksekliği, kan kültüründe üreme olması, MRG’de sakroileit olması durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü($p>0.05$).

14) Tüm laboratuvar değerlerinin birbiriyle korelasyonu yapılmış olup, regresyon ile birlikte değerlendirildiğinde sedimantasyonun CRP ile; CRP’nin sedimantasyon, kreatinin ve platelet değerleri ile korelasyon gösterdiği görüldü.

15) Brucella Capture değerinin ortalaması pansitopeni/bisitopeni/nötropeni olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş olsa da, değerin normal(pansitopeni/bisitopeni/nötropeni olmayan) olduğu hastaların Brusella Capture ortalama değerleri daha düşük saptanmıştır.

16) Kan kültüründe üreme olması durumunun platelet değerinin düşük olması ve organomegali olması durumlarıyla istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Bruselloz hastalığının sık görüldüğü bölgemizde, hastalığın yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da kırsal kesimlerde, hayvancılıkla uğraşanlarda özellikle taze süt ürünlerinin yoğun olarak elde edildiği mevsimlerde sıklığının arttığını görmekteyiz. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, bu hastalığın başvuru şikayetleri arasında ateş, halsizlik, kas ağrısı ve artraljinin sık görüldüğü, akut faz reaktanlarında artışla birlikte tam kan parametrelerinde ve transaminaz yüksekliğinin olabileceği, hepatomegali ve/veya splenomegalinin saptanması nedeniyle, hastalığın endemik olduğu bölgelerde bu tarz anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına sahip olan çocuklarda ayrıacı tanıda Bruselloz mutlaka akılda tutulmalı ve bu açıdan da değerlendirilmelidir. Enfeksiyonların kesin tanısında en önemli parametrenin kültürlerde üretilmesi olduğunu bilmekteyiz. Ancak çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde de görüldüğü üzere bu oranın düşük olduğu (%37.7), kültür sonuçlarında üreme olmaması durumunda da Bruselloz hastalığının var olabileceğini Brusella capture testi ile tespit ettik. Kültürle tanı koymanın her zaman mümkün olmaması nedeniyle bu tür hastalarda alternatif tanı yöntemlerinin kullanılması mutlaka gerekmektedir. Kan kültürü için yeterli ve doğru numune alınmasından sonra laboratuvar da ekim süresinin normalden daha uzun olması gerektiğini, bu şekilde

mikroorganizmanın kan kültüründe tespitinin daha mümkün olacağına da hatırlatmakta fayda olacağını düşünüyoruz.

Brusella capture titresi ve Eritrosit sedimentasyon hızının hastalığa bağlı sistem tutulumlarını ve komplikasyon gelişimi açısından bir korelasyon göstermediğini, ancak CRP ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon, kreatin ile pozitif korelasyon görülmesi nedeniyle CRP'nin sistem tutulumları ve komplikasyon gelişimi açısından bir öngöründe bulunabileceğini, bu hastaların takibinde önemli bir belirteç olarak kullanılacağını düşünüyoruz. CRP yüksekliği ve kan kültüründe üreme elde edilen olgularda trombosit sayısında azalma olabileceği ve buna bağlı komplikasyon gelişme ihtimaline bağlı olarak bu hastaların tedavi esnasında da belli aralıklarla tam kan ve biyokimyasal tetkikler açısından da takip edilmelidir.

Elde ettiğimiz veriler sonucunda; bruselloz hastalığının birden fazla sistem üzerinde etki gösterebileceğini, bu hastalığa ait klinik ve laboratuvar özelliklerinin iyi bilinmesi gerektiğini, bu hastalığın yakın bir izlem gerektirdiğini, doğru dozlarda ve sürede tedavi edilmez ise hastalığa bağlı ek komplikasyonların gelişebileceğini, hastalıkla en etkin mücadelenin koruyucu önlem ve eğitimler olduğunu hatırlatıp, bu konuda kamu otoriteleri arasında yer alan Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı'nın sorumluluğuna vurgu yapıp, iyi bir yönetimle zoonotik bir hastalık olan Brusellozun giderek azaltılabileceğine inanıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4(12):e317.
2. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):392-8.
3. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat.* 2009;48(1):41-6.
4. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, 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.
5. Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(2):233-8.
6. Young E. Principles and Practice of Infectious Diseases, edited by GL Mandell, JE Bennet, R. Dolin, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, USA. 2005.
7. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview. *Pathogens.* 2021;10(12):1623.
8. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croatian medical journal.* 2010;51(4):327-36.
9. Pappas G, Akritidis N, Tsianos E. Effective treatments in the management of brucellosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(2):201-9.
10. Geyik MF, Gür A, Nas K, Cevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly.* 2002

11. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Ed). Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: 636-642.
12. Sümerkan B. Brucella Türleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2237-2243.
13. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 10. Baskı, İzmir. 2000: 199-204.
14. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2007, 1214-6.
15. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book: Brucellosis. Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:273-76.
16. HSGM TCSB. Bruselloz İstatistik Verileri 2017
17. Gül S, Satılmış ÖK, Oztürk B, Gökçe Mİ, Kuscu F. Seroprevalence of brucellosis among children in the Middle Anatolia Region of Turkey. J Health Popul Nutr. 2014;32(4):577-9.
18. Çakır Ş, Yıldırım M. Türkiye’de Küçük Ruminantlarda Brusellozun Kontrol ve Eradikasyon Stratejileri. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2018;11(2):98-104.
19. Yumuk Z, O’Callaghan D. Brucellosis in Turkey-an overview. Int J Infect Dis. 2012;16(4):e228-35.
20. Schurig GG, Sriranganathan N, Corbel M. Brucellosis vaccines: past, present and future. Vet Microbiol. 2002;90(1-4):479-96.
21. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008

22. Chain PS, Comerçi DJ, Tolmasky ME, Larimer FW, Malfatti SA, Vergez LM et al. Wholegenome analyses of speciation events in pathogenic Brucellae. *Infect Immun*. 2005;73(12):8353-61.
23. Garcia HH, Jimenez JA, Escalante H. Sestodlar. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA, editors. *Klinik Mikrobiyoloji*. 9th ed. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. p. 2166-75.
24. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(2):283-9; quiz 90
25. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol*. 2018;67(2):151-61.
26. Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech*. 2013;32(1):177-88.
27. Willke T, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 399-424.
28. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella–Host Interactions. *Am J Pathol*. 2015;185(6):1505-17.
29. Corbel MJ, Alton GG, Banai M, Díaz R, Dranovskaia BA, Elberg SS et al. *Brucellosis in Humans and Animals*; WHO Press: Geneva, Switzerland, 2006.
30. Meltzer E, Sidi Y, Smolen G, Banai M, Bardenstein S, Schwartz E. Sexually transmitted brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):e12-5.
31. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Ed). *Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: 636-642.
32. Eduardo G, Carlos C. Brucella. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR Eds. *Infectious Diseases*. 2nd Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:18371845.
33. Madkour MM. Bruselloz. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008

34. Young E. Principles and Practice of Infectious Diseases, edited by GL Mandell, JE Bennet, R. Dolin, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, USA. 2005.
35. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J.* 2004;45(6):727-33.
36. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases.* 2003;7(3):173-82.
37. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):e469-78.
38. Mandel GL, Bennet JE, Bennett DR. Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3495–522.
39. Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; e-book 2022.
40. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int.* 2009;51(1):114-9.
41. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk çağında bruselloz. *J Pediatr Inf.* 2011;5:59-62.
42. Doğanay M, Akıncı E, Aksakal N, Baykam N, Eren Ş, Güner R et al. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü, Ankara. 2011.
43. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2325-36.
44. McGill PE. Geographically specific infections and arthritis, including rheumatic syndromes associated with certain fungi and parasites, *Brucella* species and *Mycobacterium leprae*. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):289-307.

45. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Brusellozis. *Güncel Pediatri*. 2004;2(1):39-43
46. Jaramillo-de la Torre JJ, Bohinski RJ, Kuntz C. Vertebral osteomyelitis. *Neurosurg Clin N Am*. 2006;17(3):339-51.
47. Harman M, Unal Ö, Onbaşı K, Kıymaz N, Arslan H. Brucellar spondylodiscitis: MRI diagnosis. *Clin Imaging*. 2001;25(6):421-7.
48. Yılmaz MH, Mete B, Kantarci F, Ozaras R, Ozer H, Mert A et al. Tuberculous, brucellar and pyogenic spondylitis: comparison of magnetic resonance imaging findings and assessment of its value. *South Med J*. 2007;100(6):613-4.
49. Hajı AAM, Rasoulnezhad M, Jafari S, Hasibi M, Soudbakhsh A. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: review of 31 cases. *Arch Iran Med*. 2008;11(1):21-5.
50. Martínez-Chamorro E, Muñoz A, Esparza J, Muñoz MaJ, Giangaspro E. Focal cerebral involvement by neurobrucellosis: pathological and MRI findings. *Eur J Radiol*. 2002.
51. Kaya O, Akcam F, Avsar K, Tıglı A, Yaylı G. Brucellosis: evaluation of clinical and laboratory findings of 75 cases. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006;26(6):623-9.
52. Demiroğlu YZ, Turunç T, Karaca S, Arlier Z, Aliskan H, Colakoglu S. Bruselloza sinir sistemi tutulumu; klinik sınıflama, tedavi ve sonuçlar. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(3):401-10.
53. Young EJ, Pickering LK, Prober CG. *Brucella species (brucellosis)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Churchill Livingstone: Pennsylvania; 2012. p. 861-4
54. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):e339-43.
55. Eren S, Bayam G, Ergönül Ö, Celikbaş A, Pazvantoğlu O, Baykam N et al. Cognitive and emotional changes in neurobrucellosis. *J Infect*. 2006;53(3):184-9.

56. Budnik I, Fuchs I, Shelef I, Krymko H, Greenberg D. Unusual presentations of pediatric neurobrucellosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(2):258-60
57. Türel Ö, Sanli K, Hatipoglu N, Aydogmus Ç, Hatipoglu H, Siraneci R. Acute meningoencephalitis due to *Brucella*: case report and review of neurobrucellosis in children. *Turk J Pediatr.* 2010;52(4):426-9
58. Tosun A, Göksoy E, Çeçen E, Aydoğdu A, Aral YZ. Bir olgu nedeni ile nörobruselloz. *Ege Pediatri Bülteni.* 2007;14(3):177-82.
59. Bilen Ş, Güneş HN, Saka M, Ak F. Four different clinical manifestations of neurobrucellosis. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):e75-7.
60. Kleegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. *Nelson Textbooks of Pediatrics*, 18th Elsevier Ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2007.
61. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful management of *Brucella mellitensis* endocarditis with combined medical and surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(6):806-10.
62. Çelen MK. Komplike bruselloz. *Ankem Derg* 2006;20:214-8.
63. Stamatiou K, Polyzois K, Dahanis S, Lambou T, Skolarikos A. *Brucella melitensis*: A rarely suspected cause of infections of genitalia and the lower urinary tract. *Braz J Infect Dis.* 2009;13:86-9.
64. Topaktaş R, Ersöz C, Polat EC, Erdem MR, Tepeler A, Armağan A et al. Brusella epididimorşiti: Bir olgu sunumu. *J Clin Exp Invest.* 2012;3(1):117-20.
65. Yetkin MA, Erdinc FS, Bulut C, Tulek N. Epididymoorchitis due to brucellosis in central Anatolia, Turkey. *Urol Int.* 2005;75(3):235-8.
66. Akıncı E, Bodur H, Çevik MA, Erbay A, Eren SS, Zireman I et al. A complication of brucellosis: epididymoorchitis. *Int J Infect Dis.* 2006;10(2):171-7.

67. Ceylan K, Karahocagil MK, Soyoral Y, Sayarlioglu H, Karsen H, Dogan E et al. Renal involvement in Brucella infection. *Urology*. 2009;73(6):1179-83.
68. Lazcano IH, Méndez LS, Santos JS. Mixed cryoglobulinemia with renal failure, cutaneous vasculitis and peritonitis due to *Brucella melitensis*. *J Infect*. 2005;51(5):e257-9
69. Yıldırım HŞ, Parlak E. Brusellozis'e Bağlı Pansitopeni: Olgu Sunumu. *Euras J Fam Med*. 2014;3(3):166-8.
70. Bektaş MS, Mesut O, Aktar F, Temel H, Başaranoğlu M. Akut Brusellozlu Bir Olguda Pansitopeni. *Turkish J Pediatr Dis*. 2013;7(3):145-6.
71. Tural Kara T, Kan A. Hematological findings in children with brucellosis. *Pediatr Inf* 2020;14(3):129-34.
72. Özlü C. Brucellosis From Hematology Perspective. *Dent & Med J*. 2022;4(1):72-8
73. Sasan M-S, Nateghi M, Bonyadi B, Aelami MH. Clinical features and long term prognosis of childhood brucellosis in northeast Iran. *Iran J Pediatr*. 2012
74. Yaman Y, Gözmen S, Özkaya AK et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with brucellosis: report of three cases. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(10):11726.
75. Ulu Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013;8(1):34-41
76. Korkmaz P, Kızır M, Namdar ND, Özmen A, Uyar C, Değer AN. Case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:5740589.
77. Kara SS, Volkan B, Cayir A. Transient dyslipidemia in childhood brucellosis. *J Clin Anal Med*. 2019;10(2):173-6.
78. AlMutairi N, AlRubaie K, Asharari KS, Albalawi H. Unusual bilateral panuveitis uveitis with brucellosis. *Saudi J Ophthalmol*. 2021;35(2):143-145.

79. Mirza B, Kanawi HM, Alkhatib T, Bukhari AF, Zawawi F. Neurobrucellosis Complicated by Sensorineural Hearing Loss: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(9):e29482.
80. Bosilkovski M. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis:2021
81. Ayşe Willke Topçu GS, Mehmet Doğanay. Bruselloz. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2017. p. 870.
82. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview. *Pathogens*. 2021;10(12):1623.
83. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2325-36.
84. Gamazo C, Vitas A, López-Goñi I, Díaz R, Moriyón I. Factors affecting detection of *Brucella melitensis* by BACTEC NR730, a nonradiometric system for hemocultures. *J Clin Microbiol*. 1994;31:3200-3.
85. Vila A, Pagella H, Vera Bello G, Vicente A. *Brucella suis* bacteremia misidentified as *Ochrobactrum anthropi* by the VITEK 2 system. *J Infect Dev Ctries*. 2016
86. Poonawala H, Conner T, Peaper D. The Brief Case: Misidentification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Clin Microbiol*. 2018;56:e00914-17.
87. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):e00073-19.
88. Saddique A, Ali S, Akhter S, Khan I, Neubauer H, Melzer F, et al. Acute Febrile Illness Caused by *Brucella abortus* Infection in Humans in Pakistan. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21).
89. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis--the value of bone marrow culture. *J Infect Dis*. 1986;153(1):122-5.

90. Amoupour M, Nezamzadeh F, Bialvaei AZ, Sedighi M, Jazi FM, Alikhani MY, et al. Differentiation of *Brucella abortus* and *B. melitensis* biovars using PCR-RFLP and REP-PCR. *New Microbes New Infect.* 2019;32:100589-.
91. Zeynep KOLÖREN EÇ, Emine AYAZ,Ülkü KARAMAN. Rflp Yönteminin Parazitolojide Uygulama Alanları. *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 2017.
92. López-Goñi I, García-Yoldi D, Marín CM, de Miguel MJ, Muñoz PM, Blasco JM, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay (Bruce-ladder) for molecular typing of all *Brucella* species, including the vaccine strains. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):34847.
93. Eales KM, Norton RE, Ketheesan N. Brucellosis in northern Australia. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):876-8.
94. Corbel MJ, Food, Agriculture Organization of the United N, World Health O, World Organisation for Animal H. *Brucellosis in humans and animals.* Geneva: World Health Organization; 2006.
95. Yagupsky P. Detection of *Brucellae* in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1999
96. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi 2014
97. Uysal b. Bruselloz tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması 2012.
98. Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO. Comparison of the *Brucella* Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with *Brucella* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(2):129-32.
99. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 10. Baskı, İzmir. 2000: 199-204.
100. Buchanan TM, Faber LC. 2-mercaptoethanol *Brucella* agglutination test: usefulness for predicting recovery from brucellosis. *J Clin Microbiol.* 1980;11(6):6913.

101. Balows A, William Jr J, Ohashi M, Turano A. Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice: Springer Science & Business Media; 2012.
102. Farrell ID, Hinchliffe PM, Robertson L. The use of the agglutinating complement fixation test in the diagnosis of human brucellosis. *Journal of Hygiene*. 1975;74(1):29-33.
103. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;36:S12-S7.
104. Chappel RJ, Hayes J, Brain GJ, McNaught DJ. A modified radioimmunoassay for antibodies against *Brucella abortus*. *The Journal of hygiene*. 1982;88(1):1-9.
105. Nielsen K, Lin M, Gall D, Jolley M. Fluorescence Polarization Immunoassay: Detection of Antibody to *Brucella abortus*. *Methods*. 2000;22(1):71-6.
106. Altuglu I, Zeytinoğlu A, Bilgic A, Kamcioglu S, Karakartal G, Smits H. Evaluation of *Brucella* dipstick assay for the diagnosis of acute brucellosis. Work was performed in Ege University Medical Faculty, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2002;44(3):241-3.
107. Tuna N, Ogutlu A, Gozdas HT, Karabay O. Pedro Pons' sign as a Brucellosis complication. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54(1):183-4.
108. Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Almirante B, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis*. 2001;32(7):1024-33.
109. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases*. 2003;7(3):173-82.
110. Ural O. Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. *Klinik Dergisi*. 2005;18(1):106-8.
111. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

- 112.** Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD007179.
- 113.** Roushan MRH, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1075-80.
- 114.** Yoldas T, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Sayli TR. Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(4):446-9.
- 115.** Soner K, Aslan M, Volkan B, Metin Ö, Fettah A. Bruselloz tanılı 94 çocuk hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Kocatepe Medical Journal.* 2016;17(2):60-5.
- 116.** Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Antibiotic susceptibility and treatment of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013;8(1):51-4.
- 117.** Roushan MRH, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1075-80.
- 118.** Gul HC, Erdem H, Gorenek L, Ozdag MF, Kalpakci Y, Avci IY et al. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases. *Intern Med.* 2008;47(11):995-1001.
- 119.** Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, Karahocagil M, Shehata G, Eren-Tülek N et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1523-8.
- 120.** Gordon ES and Richard FJ. Brucella. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1419-21.
- 121.** Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;123-32.

122. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
123. Choudhary N, Sharma N, Dhayni R, Singh A. Safe laboratory practices. NISCAIR-CSIR, India 2012;20(2):225-32.
124. Öncel S. Brusella enfeksiyonları: Değerlendirme ve yönetim. KOU Sag Bil Derg. 2016;2(3):25-30.
125. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of Brucella - a systematic review. Trop Med Int Health. 2017;22(5):539-46.
126. Essrani R, Shnitser A. Brucella melitensis-Induced Transaminitis. Cureus. 2021;13(3):e13656-e.
127. Türk Hematoloji Derneği laboratuvar kılavuzu 1-2014
128. Gül S, Satılmış ÖK, Ozturk B, Gökçe Mİ, Kuscı F. Seroprevalence of brucellosis among children in the Middle Anatolia Region of Turkey. J Health Popul Nutr. 2014;32(4):577-9.
129. Okur M, Erbey F, Bektaş MS, Kaya A, Doğan M, Acar MN et al. Retrospective clinical and laboratory evaluation of children with brucellosis. Pediatr Int. 2012;54(2):215-8
130. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Labacevski N, Petrovski M. Childhood brucellosis: Review of 317 cases. Asian Pac J Trop Med. 2015;8(12):1027-32
131. Salman S Qasim, K Alshuwaier, MQ Alosaimi, MA Alghafees, a Alrasheed. Brucellosis in Saudi children: presentation, complications, and treatment outcome, 2020
132. Suna Özdem, MD, Gönül Tanır, MD, Fatma Nur Öz, MD, Rumeysa Yalçınkaya, MD, Rüveyda Gümüşer Cinni, MD, Zeynep Savaş Şen, MD, Nesibe Nur Aydın, MD, Ayşe Kaman, MD, Meltem Polat, MD, Türkan Aydın Teke, MD Bacteremic and Nonbacteremic Brucellosis in Children in Turkey, 2022

133. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Can-Uluğ N. Clinical and laboratory features, complications and treatment outcome of brucellosis in childhood and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 413-424.
134. Fanni F, Shahbaznejad L, Pourakbari B, Mahmoudi S, Mamishi S, Clinical manifestations, Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre. *J Health Popul Nutr*. 2013 Jun;31(2):218-22
135. Ahmetagić S, Porobić-Jahić H, Koluder N, Čalkić L, Mehanić S, Hadžić E et al. Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000-2013. *Med Glas*. 2015;12(2)177-82.
136. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14(6):e469-78.
137. Liu K, Yang Z, Liang W, Guo T, Long Y, Shao Z. Effect of climatic factors on the seasonal fluctuation of human brucellosis in Yulin, northern China. *BMC Public Health*. 2020;20(1):506.
138. Akpınar O. Kh Bruselloz: 382 olgunun geriye dönük irdelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;3:10813.
139. Özgür Gündeşlioğlu Ö. Brucella infection in children: evaluation of 148 pediatric patients. *J Clin Anal Med*. 2019;10(1)
140. Çataklı T, Kılıç N, Dallar Y. Bruselloz tanılı 33 olgunun retrospektif değerlendirilmesi: *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2011; 50(1):39-42.
141. Tural Kara T, Kan A. Hematological findings in children with brucellosis. *Pediatr Inf* 2020;14(3):129-34.
142. Bosilkovski M. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis: 2021

143. El-Koumi MA, Afify M, Al-Zahrani SH, A Prospective Study of Brucellosis in Children: Relative Frequency of Pancytopenia, Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1):e2013011
144. Ayşe Kaman, Fatma Nur Öz, Ali Fettah, Sevgi Yaşar Durmuş, Türkan Aydın Teke, Gönül Tanır, Clinicoepidemiological findings of childhood brucellosis in a tertiary care center in Central Anatolia: with the emphasis of hematological findings, 2022
145. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alishkan H, Colakoğlu S, Arslan H. [Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases]. Mikrobiyol Bul. 2007;41(4):517-27.
146. Jia B, Zhang F, Lu Y, Zhang W, Li J, Zhang Y, et al. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications. PLoS neglected tropical diseases. 2017;11(5):e0005577-e.
147. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. Medicine (Baltimore). 1996;75(4):195-211.
148. Dilek Yılmaz Çiftdoğan ,Selda Aslan. Pediatrik hastalarda brusellozun osteoartiküler tutulumu: klinik ve laboratuvar özellikleri, 2020
149. Demir T,Orhan B.KırÇehir Bölgesinde Bruselloz Seroprevalansı ve Tanıda Serolojik ve Biyokimyasal Testlerin Yeri : Selçuk Tıp Derg 2012;28(3):173-177.
150. Apa H, Devrim I, Memur S, et al. Factors affecting *Brucella* spp. blood cultures positivity in children. Vector Borne Zoonotic Dis2013; 13:176–80.
151. Chunhua Qie , Junwen Cui , Yamin Liu , Ying Li , Hongzhang Wu , Yuqiang Mi. Epidemiological and clinical characteristics of bacteremic brucellosis. 2020