



T.C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

***BRUCELLA* TANISINDA COOMBS TESTİNİN YERİ**

**Orhan TURAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**

**Gaziantep
2017**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***BRUCELLA* TANISINDA COOMBS TESTİNİN YERİ**

Orhan TURAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

Gaziantep
2017

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***BRUCELLA* TANISINDA COOMBS TESTİNİN YERİ**

Orhan TURAN

Tez Savunma Tarihi: 08.06.2017
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum

Prof.Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL
Tez Danışmanı

Jüri Üyeleri:

İmzası

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

.....

Prof. Dr. Ayşen BAYRAM

.....

Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

.....

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

08.06.2017

Orhan TURAN



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca özellikle de tez çalışması döneminde bilgisini, tecrübesini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL'e, öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Yasemin ZER ve Doç. Dr. Fahriye EKŞİ'ye çok teşekkür ederim.

İstatiksel verilerin analizinde katkı ve yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Seval KUL hocama çok teşekkür ederim.

Çalışmalarımda yardımcı olan Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Muhammetnur TEKAYEV ile Mikrobiyoloji Laboratuvar çalışanları Mehmet YAVUZ, Kadir TEKTAŞ, Mustafa IŞIK, Murat ORULLUOĞLU ve Bilgi İşlem çalışanı Şerif ŞENGİZER'e çok teşekkür ederim.

Tezin hazırlanmasında büyük katkısı ve emeği olan kardeşim Ayhan TURAN'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beni yönlendiren ve desteklerini esirgemeyen sayın Zihni KEPKEP ve sayın Şakir KEPKEP'e çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen sevgili babam Ahmet TURAN'a, annem Gülseren TURAN'a, kardeşlerim Selma TURAN, Hatice TURAN ve Ayşe TURAN'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ÖZET	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bruselloz	5
2.1.1. <i>Brucella</i> Bakterilerinin Genel Özellikleri	6
2.1.1.1. <i>Brucella abortus</i>	10
2.1.1.2. <i>Brucella melitensis</i>	10
2.1.1.3. <i>Brucella suis</i>	10
2.1.1.4. <i>Brucella neotomae</i>	11
2.1.1.5. <i>Brucella ovis</i>	11
2.1.1.6. <i>Brucella canis</i>	11
2.1.2. <i>Brucella</i> Türlerinin Antijenik Yapısı	12
2.1.3. <i>Brucella</i> Türlerinin Epidemiyolojisi ve Bulaş	13
2.1.4. Türkiye Halk Sağlığı Verileri.....	14
2.1.5. <i>Brucella</i> Patojenisitesi ve Virülansı	15
2.2.2. <i>Brucella</i> Enfeksiyonunun Patogenezi	16
2.2.2.1. <i>Brucella</i> İmmünolojisi	18
2.2.3. Brusellozun Kliniği	20
2.2.3.1. Akut Bruselloz	20
2.2.3.2. Subakut Bruselloz	21
2.2.3.3. Kronik Bruselloz	21
2.2.3.4. Asemptomatik Subklinik Bruselloz	22
2.2.3.5. Relaps-Reinfeksiyon	22
2.2.3.6. Fokal Bruselloz	22
2.2.3.7. Komplikasyonlar	23
2.2.4. Bruselloz Tanısı	23
2.2.4.1. Direkt Tanı	24

2.2.4.1.1. Kùltür	24
2.2.4.1.2. Molekùler Testler	25
2.2.4.2. İndirek Tanı Testleri (Serolojik Testler)	25
2.2.4.2.1. Rose Bengal Lam Aglütinasyon Testi.....	25
2.2.4.2.2 Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA) (Wright testi).....	26
2.2.4.2.3. 2-Merkaptoetanol (2ME) / Rivanol Testi (Diamino 6,9 etoxy acridin)	26
2.2.4.1. Coombs Testi.....	27
2.2.5. Bruselloz Tedavisi ve Korunma.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Wright Testi Yapılışı.....	29
3.2. Coombs Testi Yapılışı.....	31
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA SONUÇ	40
6. KAYNAKLAR	46
EKLER.....	57
EK 1	57
Ek-2.....	58
ÖZGEÇMİŞ	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. <i>Brucella melitensis</i> kolonisi	6
Şekil 2.2. <i>Brucella</i> Bakterisinin Genel Görünümü	7
Şekil 2.3. Türkiye’de 2006-2015 yılları arasında Bruselloz vaka kaydı	15
Şekil 3.1. <i>Brucella</i> ön tanısı ile gönderilen hasta serum örnekleri	29
Şekil 3.2. Wright Testi sonuçları	30
Şekil 3.3. <i>Brucella</i> Coombs Testi sonuçları	31



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Brucella türlerinin ve biyotiplerinin ayırıcı özellikleri.....	12
Tablo 2.2. Türkiye’de Bruselloz Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları	14
Tablo 4.1. Cinsiyetle gruplar arasındaki ilişki	33
Tablo 4.2. Yaş ile gruplar arasındaki ilişki	33
Tablo 4.3. Çalışma gruplarının cinsiyete ve gönderilen kliniklere göre dağılımı	34
Tablo 4.4. Çalışma gruplarının test sonucuna ve cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 4.5. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametre sonuçlarına göre dağılımı.....	35
Tablo 4.6. Biyokimyasal açıdan gruplar arasındaki istatistiksel ilişki	36
Tablo 4.7. Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal ölçümleri (Grup-1)	37
Tablo 4.8. Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal ölçümleri (Grup-2).....	38
Tablo 4.9. Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal ölçümleri (Grup-3).....	39

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

AI	Avidite indeksi
ALT	Alanin aminotransferaz
AMP	Adenin monofosfat
AST	Aspartat aminotransferaz
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
<i>B. abortus</i>	<i>Brucella abortus</i>
<i>B. canis</i>	<i>Brucella canis</i>
<i>B. melitensis</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>B. neotomae</i>	<i>Brucella neotomae</i>
<i>B. ovis</i>	<i>Brucella ovis</i>
<i>B. suis</i>	<i>Brucella suis</i>
CRP	C-reaktif protein
CT	Coombs Testi
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIA	Enzim Immuno assay
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GMP	Guanin monofosfat
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
H₂S	Hidrojen sülfür
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IFN-γ	İnterferon-gama
LPS	Lipopolisakkarit
2-ME	2-Merkaptoetanol Testi
MAT	Mikroaglutinasyon Testi
MI	Mililitre
μl	Mikrolitre
OM	Outer membrane (Dış membran)
OMP	Dış membran proteinleri
PBS	Phosphate Buffer Saline
pH	Power of Hydrogen

PMNL	Polimorfo nukleer lokositler
PCR	Polymerase Chain Reaction
R	Rough (Pürtüklü)
RB	Rose Bengal Testi
RBC	Red Blood Cell (Eritrosit)
RES	Retiküloendotelyal sistem
RFLP	Restriction Fragment Length Polimorphism
rRNA	Ribozomal Ribonükleik Asit
SF	Serum Fizyolojik
S	Smooth (Düzgün)
S-LPS	Smooth-Lipopolisakkarit
SPSS	İstatistik proramı (Statistical Packages of Social Sciences)
STA	Standart tüp aglütinasyonu
Th	T helper (Yardımcı T hücre)
TCR	T Hücre Reseptörü
TNF	Tümör nekroz faktör
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TMP/SMZ	Trimethoprim/Sulfamethoxazole
WBC	White Blood Cell (Lökosit)

ÖZET

BRUCELLA TANISINDA COOMBS TESTİNİN YERİ

Orhan TURAN

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

Haziran 2017, 59 sayfa

Ülkemizde ve Dünya'nın birçok yöresinde yaygın olarak görülen ve ekonomik anlamda ciddi kayıplara neden olan Bruselloz, önemli bir zoonotik hastalıktır. Çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Bruselloz ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen 100 hasta serumu araştırılmıştır. Serum örneklerinde Wright ve Coombs aglütinasyon testleri çalışılmıştır. Wright testi ile negatif saptanan hastalarda Coombs testi ile Blokan antikor varlığı araştırılmıştır. Wright testi 1/20 titreden başlatılarak 1/2560 titreye kadar, Coombs testi ise 1/80 titreden başlatılarak 1/640 titreye kadar dilüsyonlar yapılarak çalışılmıştır. Çalışmada 100 hastanın 46'sında (%46) Wright testi ve Coombs testi negatif, 11'inde (%11) Wright testi pozitif, 43'ünde (%43) ise Wright testi negatif çıkarken Coombs testi pozitif bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerden WBC, RBC, HGB, HCT, CRP, Sedimentasyon, ALT ve AST ile gruplar karşılaştırıldığında, WBC için her iki tetkik de negatif olanlarla coombs pozitif hastalar arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p=0.019$). GGT ölçümlerinde ise Wright (-) Coombs (+) ile Wright (+) grupları arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p=0.038$). Elde edilen veriler doğrultusunda Wright negatif, Coombs pozitif hasta sayısı oldukça yüksek bulunmuştur (%48.3). Çalışmada *Brucella* serolojisinde STA ile yalancı negatif sonuçlara yol açan blokan antikorların sıklığının ihmal edilemeyecek kadar yüksek oranda olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu yüksek oran nedeniyle STA sonuçlarının Coombs veya ELISA gibi diğer serolojik yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir. Bu nedenle *Brucella* ön tanısı ile başvuran hastalarda mutlaka Coombs testinin de çalışılması ya da ekonomik kayıpları önlemek bakımından sadece *Brucella* Coombs testi çalışılması uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: *Brucella*, Coombs, Wright, Blokan antikor

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF COOMBS TEST IN *BRUCELLA*

Orhan TURAN

Master of Science Thesis, Department of Medical Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

June 2017, 59 pages

In our country and in many areas of the world Brucellosis, which is widely seen among and causes serious economic loss, is the most common zoonotic disease in the world. Serum samples of the 100 patients, which sent to the laboratory with pre-diagnosis of *Brucella* were examined in Gaziantep University Medicine Faculty Şahinbey Research Application Hospital. Wright and Coombs agglutination tests were performed on serum samples. The Coombs test and Blocking antibodies were investigated in patients, which are detected negative by the Wright test. Dilutions were studied on the Wright test and started at 1/20 titer to 1/2560 titer and for Coombs test was started at 1/80 titer to 1/640 titer. In the study, Wright test and Coombs test were negative in 46 (%46) of 100 patients, 11 (%11) patients of the Wright test were found positive, the Wright test was negative and Coombs test was positive in 43 (%43) patients. When biochemical parameters of the WBC, RBC, HGB, HCT, CRP, ESR, ALT and AST were compared, a significant differences were observed ($p=0.019$) between the Coombs positive patients and negative for both of the investigations of WBC. There was a significant difference between the Wright (-) Coombs (+) and Wright (+) groups in GGT measurements ($p=0.038$). Toward of the obtained data the numbers of the Wright negative, Coombs positive patients were significantly higher (48.3%). In the serology of the *Brucella* also appears to have a high frequency of blocking antibodies that cause false negative results with STA. Due to this high rate of STA results is recommended for confirmation with other serological methods such as Coombs or ELISA. Therefore, in patients which admitted with the pre-diagnosis of the *Brucella* must be studied the Coombs test or studying only the *Brucella* Coombs test would be appropriate to avoid economic losses.

Key words: *Brucella, Coombs, Wright, Blocking antibodies*

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ülkemizde ve Dünya'nın birçok ülkesinde halk arasında yaygın olarak görülen, ekonomik anlamda ciddi kayıplara neden olan Bruselloz, dünyada en sık gözlenen bir zoonotik hastalık olup insan ve hayvan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Özellikle Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Afrika ve Güney Amerikada insan ve hayvanlarda yaygın olarak rapor edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde kontrol altına alınmasına rağmen; gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl dünyada 500.000 yeni vaka bildirilmektedir (2,3).

Ülkemizde, bu alanda yapılan çalışmaların çoğu genellikle hayvancılığın yoğun yapıldığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinden bildirilmektedir (3). Hastalığın insanlara temel bulaşı; pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin tüketimi, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve hayvan sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş dokulara direkt teması ile olmaktadır. Bu nedenle hayvancılık yapanlar, veteriner hekimler, mezbaha işçileri, et sanayisinde çalışanlar hastalığın görülme sıklığı açısından risk altındadır (4,5). Ülkemizde yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda; bruselloz açısından riskli olan kasaplar, besiciler, mezbaha ve mandıra çalışanları gibi meslek gruplarında %9–25, risk grubunda olmayanlarda ise %3 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (6,7).

Bruselloz'un tanımlanmasında genel olarak bakteriyolojik ve serolojik testler kullanılmaktadır. Brusellozun serolojik tanısı genellikle Standart Tüp Agglütinasyon testi (STA) olan Wright testi ile yapılmaktadır (8,9). Wright testi ile serumda IgG ve IgM antikorları araştırılmaktadır. Ancak bazı kişilerde IgG, IgM ve IgA yapısındaki aglütinan antikorlar oluşurken, bazı kişilerde de (daha çok kronik olgularda) IgG ve IgA yapısındaki blokan ya da eksik (non-agglutinating, incomplete) antikorlar meydana gelebilmektedir (10,11,12,13). Bu olayın işleyişi tam anlamıyla tespit edilememiştir (10). *Brucella* eksik antikorları ile antijenin sensitize parçası spontan olarak bağlanmakta, ancak aglütinasyon görülmemektedir. Bu eksik antikorların tanısında Coombs testi kullanılmaktadır. Coombs testi (CT), STA'nın bir uzantısı olarak yapılan blokan ya da aglutine olamamış IgG' leri belirlemeye yarayan bir testtir. Coombs

testinde anti-insan globulin IgG ile antijene bağlı blokan antikorların aglütinasyonu sağlanmaktadır (14).

Ülkemizde ve özellikle brusellozun yaygın olduğu bölgemizde blokan antikorlar nedeniyle tanıda güçlük yaşanmakta ve klinik olarak şüphelenilen olgularda Coombs testi istenmektedir. Blokan antikor oluşumunun yaygınlığı hakkında bölgemizde bir çalışma mevcut değildir. Ancak, yapılan az sayıdaki çalışmalarda bu oranın hayli yüksek olduğu görülmektedir.

Bu amaçla tezde, brusellozda ne oranda blokan antikor gelişebileceği değerlendirilmiş, ayrıca, blokan antikor oluşan kişiler ile diğer gruplar arasında biyokimyasal parametreler açısından olabilecek farklılıklar araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsan brusellozu insan yaşamını tehdit eden bir hastalık olmakla birlikte, çoklu organ tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Enfeksiyonun başlaması ile birlikte ilk haftada IgM antikorlarında yükseliş görülürken, enfeksiyonun ikinci haftasında ise IgG antikorlarında artış görülmektedir. IgG ve IgM antikorları hastalığın dördüncü haftasında pik yapmaktadır. Antibiyotik tedavisine başlanması ile IgM ve IgG antikor miktarının düşüşü gözlenmektedir. Standart yöntem olarak hala hastadan alınacak detaylı öykü ve kan kültüründen bakterinin üretilmesi kullanılmaktadır. Brusellozun kesin tanısı kan, kemik iliği ve doku örneklerinden bakterinin izole edilmesi ile konulmaktadır. Özellikle tanıda kullanılan kemik iliği kültürü, bakteri özellikle retiküloendotelial sistemde yüksek konsantrasyonda olduğu için altın standart yöntemdir. İnsan brusellozunun tanısında kullanılan yöntemlerden olan, Standart tüp aglütinasyon testi (STA) en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Enzim immün yöntemleri (ELISA), *Brucella* 'ya özgül IgG, IgM ve IgA antikorlarının düzeyini belirleyen, klinik yorumu daha kolay olan ve STA testinde yalancı negatiflik/pozitifliklere neden olan faktörleri ortadan kaldıran bir yöntemdir (15).

2.1. Bruselloz

Bruselloz, ilk olarak Hippocrates tarafından humma olarak tanımlanmıştır. Sir David Bruce 1886'da Malta adasında çalışmalar yaparken Malta Humması sebebiyle ölen kişilerde dalak pulpasından hastalık etkenini izole etmeyi başarmıştır. Adlandırılması ise küçük koklar şeklinde görülmesi sebebiyle, "*Micrococcus*" şeklinde yapılmıştır. 1897'de Malta'da, Hughes hastalığı "ondülan ateş" olarak adlandırmıştır ve etken bakteriye "*Micrococcus melitensis*" adını vermiştir. Malta'da patoloji profesörü olarak çalışan Wright, Gruber ve Durham'ın serum reaksiyonu adlı yöntemini *Micrococcus melitensis* septisemisinin tanısında kullanmıştır (16). Ülkemizde bruselloz ilk kez 1915 yılında Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından tespit edilmiştir. Hastalık ilk olarak Malta adasında tespit edildiğinden "Malta Humması" veya "Akdeniz Humması" olarak isimlendirilmiştir (17).

İnsan ve hayvanlarda hücre içi yerleşim göstren *Brucella* türleri, enfeksiyona sebep olan gram-negatif, aerop, küçük basillerdir (18). Bruselloz, dünyada çok geniş alanlara yayılan bir zoonoz olarak bilinmektedir (18,19). *Brucella* bakterisi birçok doku ve organda üreyebilir ve brusellozde klinik semptomlar özgül olmadığından dolayı, sebebi bilinmeyen ateş olgularının ayırt edici tanısında klinisyenlerin brusellozu da araştırmaları önerilmektedir (18). Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 2-3 haftadır. Hastalığın belirtilerinde ateş (sıklıkla ondülan), gece terlemesi, sırt ağrısı, kas ağrısı ve iştahsızlık gibi özgül olmayan bulgular görülür. Bruselloz sırasında, osteomyelit, hepatomegali, splenomegali, menenjit, endokardit ve epididimo-orşit gibi çok çeşitli komplikasyonların gelişebildiği de bilinmektedir (20).

2.1.1. *Brucella* Bakterilerinin Genel Özellikleri

Brucella cinsi bakteriler genellikle 0,6- 1,5 x 0,5- 0,7 µm boyutlarında olup, Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, zorunlu aerop hücre içi kokobasillerdir. Çoğunlukla tek bulunmalarına karşın, bazen ikili, kısa zincir halinde ve küçük gruplar halinde bulunabilirler (21). Modifiye Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile kırmızı renkte boyanırlar. Bipolar boyanma özelliği göstermezler (22). Kapsül yapıları, Smooth ve mukoid koloni oluşturan suşlarda görülebilmektedir. Pasajlarla ve R koloni şekillerinde bu kapsüller kaybolmaktadır (23).



Şekil 2.1. *Brucella melitensis* kolonisi (24)



Şekil 2.2. *Brucella* Bakterisinin Genel Görünümü

B. melitensis (keçilerde, koyunlarda, develerde), *B. abortus* (sığırlarda, bufalolarda), *B. suis* (domuz ve vahşi hayvanlarda), *B. canis* (köpeklerde), *B. ovis* (koyunlarda), *B. neotame* (kemiricilerde). İlk dört tür insanları enfekte edebilir, *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, hem insanlarda hemde hayvanlarda en sık hastalık yapan etkenlerdir. Su hayvanları ile ilişkili *Brucella* türlerinin insanlarda da hastalık yaptığı bildirilmiştir (25).

Brucella'nın antijenik içeriğinin önemli bir kısmı karakterize edilmiştir. Antikor salınımını yönlendiren esas antijen ise lipopolisakkarittir (LPS) S tipi koloniler içinde bulunan S-LPS; lipid A (iki çeşit aminoglikoz içerir), yağ asitleri, (β -hidroksimiristik asit dışında), glukoz, mannoz, quinosamin içeren kor bölge ve yaklaşık 100 tane 4-

formamido-4,6 dideoksimannoz kalıntısı içeren homopolimerden oluşan O zincirden oluşur (26).

Brucella türlerinin virülanslık seviyesi tam olarak aydınlatılmış değildir. *Brucella* insan vücuduna akciğer, konjunktiva, orofarinks mukozasından veya derinin bütünlüğünü kaybetmiş bölümlerinden girebilmektedir. Bakteri mukozayı geçtikten sonra polimorfnüveli lökosit veya histiyositler tarafından hemen fagosite edilir. Vücuda giren bakteri sayısı az ise hemen elimine edilir, ancak sayı fazla ise bir kısmı lenfatik dolaşıma girmeyi başarır ve lenf bezlerine ulaşır; bu aşamadan sonra sinüzoidlerde bulunan makrofajlar tarafından fagosite edilir (2).

Vücuda giren bakteri miktarı aşırı derecede fazla ise, fagositer hücreler tümünü fagosite etmeyi başaramaz, bu durumda kana bakteri geçer ve bakteriyemiye neden olur. Kanda dolaşan bakteri, dolaşımdaki polimorfnüveli lökositler ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek retiküloendotelyal hücrelerden zengin karaciğer, dalak, lenf bezi ve kemik iliği gibi organlara taşınır. Bu organlarda bakteri tamamen elimine edilebilmektedir. Konak savunma sisteminin bakteriyi tamamen elimine edemediği durumlarda bulunmaktadır. Bu durumda ise granülomlar meydana gelir. Meydana gelen granülomların süpürasyonu sonucu bakteri tekrar kana geçerek yineleyen bakteriyemiye neden olmaktadır. Yineleyen bakteriyemi, retiküloendotelyal sistem dışında bakterinin kas iskelet sistemi, idrar yolları optik sinir, akciğer, kardiyovasküler sistem, deri ve yumuşak doku gibi bölgelere lokalizasyonundan kaynaklanabilmektedir. Bruselloza bağlı patolojik lezyonlar bu nedenle bakterinin girdiği bölgede veya bağışık yanıtta yer alan örneğin lenf bezi, dalak ve kemik iliği gibi organlarda görülebilmektedir. Yineleyen bakteriyemiye bağlı olarak ikincil organlarda lokalizasyonlar görülebilmektedir. İkincil organlarda bakterinin lokalizasyonu, bu dokularda bağışık yanıtla bağlı doku yıkımı görülebilmesine neden olmaktadır. Çeşitli glomerüler lezyonlar, deride vaskülit ve diğer organlarda immün kompleks depolanmasına bağlı lezyonlar görülebilmektedir (16).

Brucella cinsi bakteriler ısı, iyonizan radyasyona ve dezenfektanlara karşı direnç gösterememektedirler (21). Ayrıca mide asidine karşı dayanıklılık göstermez (27). *Brucella* türleri genellikle 60 °C’ de ısıda 10 dakika boyunca tutularak veya %1’lik fenol eriyiğinde 15 dakika içerisinde ölmektedirler. *Brucella* cinsi bakteriler süt içinde

17 gün, tereyağında 142 gün, çiğ süttten yapılan dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün yaşayabilirken, %17 tuz içeren ise 1 ay, 4-8°C'de saklanan keçi sütünden yapılmış peynirde ise 6 aydan daha uzun süre, tuzlanmış domuz etinde 3 hafta canlılıklarını koruyabilmektedirler. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiğinden, yoğurt ise asidik değeri fazla olduğundan hastalığı bulaştırmazlar. Etlerin normal dinlendirilmesiyle oluşan pH değişikliği (asidite) enfekte etteki *Brucella* türlerini öldürmede yeterlidir (27, 21).

Çeşme suyunda 8°C'de 57 gün canlılığını korurken, 25°C'de ise 10 gün canlı kalabilmektedir. İnsan idrarında en az 7 gün canlı kalırken, hayvan dışkılarında açık ortamlarda 100 gün, ahırlarda ise yaklaşık 4 ay boyunca canlılık devam etmekte olup, hayvanların barınağı olan ahır tozlarında 6 hafta, toprakta 10 hafta, gübrede 2 yıldan daha fazla canlı kaldığı bildirilmiştir (27,28,21). Güneş ışığında ise 1-12 saat arasında, 60°C'de 10 dakika, 100°C'de ise hemen ölmektedirler. Dondurulmuş dokularda birkaç yıl canlı kalırken, nemli toprakta 60 gün canlı kalabilmektedirler. Ayrıca %40 nem içeren topraklarda, 20 °C'de 144 gün canlı kalabilirler. İdrarda 30 gün, atık fötuslarda en az 75 gün ve uterus akıntılarında 200 günden fazla canlı kalabilir (29).

Bu bakteriler; streptomisin, tetrasiklin, rifampisin, 3.kuşak sefalosporinler, trimetoprim/sülfametoksazol'e (TMP/SMZ) ve sülfonamide karşı duyarlılık göstermekte olup, penisilinlere karşı direnç sahibidirler (27,28).

Brucella cinsinin taksonomisi üzerinde çalışmalar devam etmekte olup, taksonomik açıdan netlik kazanamamıştır. 16S rRNA gen sekanslarına bağlı olarak *Brucella* ailesi alfa-2 protoeobakteria olarak kategorize edilir ve *Agrobacterium*, *Rickettsia*, *Rhizobium* ve *Rhodobacter* ile yakın filogenetik ilişkileri vardır. Konak tercihi ve patojenitesindeki farklılıklara bağlı olarak *Brucella* altı türe ayrılmıştır: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae*. Verger ve arkadaşları ise DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları yaparak her cinsten 51 suş keşfederek tanımlamalarını yaptılar. Elde etmiş oldukları sonuçlar doğrultusunda, tüm türlerin *B. melitensis*'in biyovaryoları olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (30).

Brucella cinsi içerisinde önem ifade eden türlerin bir kısmının temel özellikleri aşağıda verilmiştir.

2.1.1.1. *Brucella abortus*

Brucella abortus türünün serolojik ve biyokimyasal reaksiyonlarla belirlenebilen birbirinden farklı 9 biyotipi bulunmakta olup, sığırlarda enzootik karakterde yavru atma hastalığının etkeni olup temelde sığırları enfekte etmesine rağmen deve, geyik, köpek, at, koyun, keçi, domuz ve insanlarda da enfeksiyona sebebiyet vermektedir. Gelişimleri açısından ağır seyreden bir tablo göstermekle birlikte yayılımları yavaş olmaktadır. Ayrıca bu mikroorganizmalar yumuşak huylu enfeksiyonlara neden olmaktadır. İlk izolasyonlarında %10 CO₂'e gereksinim duyarlar ve H₂S üretirler. Genel olarak üreyi hidrolize ederler fakat bazı *Brucella* suşları üreyi hidrolize etmeyebilir. Bazik fuksin, metil viyole, pyronin, safranin O varlığında üreyeb *B. abortus*, tiyonin varlığında üremezler. Nitratları nitrite indirgerler (31,32).

2.1.1.2. *Brucella melitensis*

Brucella melitensis tipik olarak koyun ve keçilerde bruselloz etkeni olup, insanlarda da Malta Humması hastalığını oluşturmasıyla bilinmektedir. *Brucella melitensis* insanlar açısından en tehlikeli *Brucella* türüdür. Katalaz ve oksidaz pozitifdir. *B. abortus*'un aksine üremeleri için CO₂'e gereksinim duymazlar ve H₂S üretmezler. Genelde üreyi hidroliz eden suşlara karşın bazı suşları üreyi hidroliz etmeyebilir. Bazik fuksin, tiyonin, metil viyole varlığında ürerler. Nitratları nitrite indirgerler (31,32).

2.1.1.3. *Brucella suis*

Brucella suis domuzları, ren geyiklerini, vahşi karibuları, kemiricileri enfekte eder. 5 biyotipi bulunmaktadır. Bu biyotipler içerisinde Biyotip 2 hariç bütün biyotipleri insanları enfekte eder. Katalaz ve oksidaz yönünden pozitifdirler. Üremeleri için CO₂'e gereksinim duymazlar. Biyotip 1 çok miktarda H₂S üretirken diğer biyotipleri üretmezler. Üreyi çok hızlı hidrolize ederler. Tiyonin varlığında ürerler fakat bazik fuksin, metil viyole, pyronin, safranin O ve malaşit yeşili varlığında üremezler. *Brucella suis* diğer *Brucella* türlerine göre konak yelpazesi daha geniş olan bir türdür (32).

2.1.1.4. *Brucella neotomae*

Brucella neotomae çöl farelerini enfekte etmekte olup, katalaz yönünden pozitif, oksidaz yönünden negatiftir. Üremeleri için CO₂'e gereksinim duymaz, H₂S üretir ve üreyi çabuk hidrolize eder. Bazik fuksin, tiyonin mavisi ve safranin O varlığında üremezken, tiyonin varlığında ürerler. Nitratları nitrite indirgerler (32).

2.1.1.5. *Brucella ovis*

Brucella ovis koçlarda epididimit enfeksiyonlarından sorumludur. *Brucella ovis* koyun yetiştiriciliği yapılan bölgelerde ekonomik açıdan önem ifade eden dişi koyunlarda ağırlıklı olarak düşüklere neden olduğu bildirilmiştir. *Brucella ovis* ile keçiler ise deneysel yöntemle enfekte edilmiştir. Bununla birlikte diğer hayvanlar ve insanlar üzerinde enfeksiyona sebebiyet vermezler. Katalaz yönünden pozitif, oksidaz yönünden negatifliği ifade ederler. Üremeleri için CO₂' e gereksinim duyarlar. H₂S üretmezler. Diğer türlerin aksine üreyi hidrolize etmezler. Metil viyole ile inhibe olurlar. Bazik fuksin ve tiyonin varlığında ürerler. Nitratı nitrite indirgemezler (31,32).

2.1.1.6. *Brucella canis*

Brucella canis insanlarda enfeksiyon yaptığı bildirilmiş bir tür olmakla beraber, erkek köpeklerde epididimoorşit, dişi köpeklerde ise düşüklere neden olur. Fakat diğer hayvanlarda *Brucella canis* ile ilgili enfeksiyon bildirimi olmamıştır. Katalaz ve oksidaz pozitifdir. Üremeleri için CO₂' e gereksinim duyarlar. H₂S üretmezler. Üreyi çok çabuk hidrolize ederler. Nitratları nitrite indirgerler. Üremeleri bazik fuksin ile inhibe olur. Tiyonin varlığında üreyebilirler (32). *Brucella* türlerinin ve biyotiplerinin ayırıcı özellikleri aşağıda verilmiştir (33,34).

Tablo 2.1. *Brucella* türlerinin ve biyotiplerinin ayırıcı özellikleri (33,34)

Tür					Boyalı Besiyerlerinde Üreme					Aglütinasyon			Tb Fajı Erime		En Çok Duyarlı Konak	
					Tiyonin			Bazikfuksin		Anti	Anti	Anti	RTD	10.000x		
	a	b	c	b	c	A	M	R	RTD	RTD						
<i>Brucella mellitensis</i>	1	--	--	D	--	+	+	+	+	--	+	--	--	--	Koyun Keçi İnsan	
	2	--	--	D	--	+	+	+	+	+	--	--	--	--		
	3	--	--	D	--	+	+	+	+	+	+	--	--	--		
<i>Brucella abortus</i>	1	+ --	+	1-2 h	--	--	--	+	+	+	--	--	+	+	Sığır Cinsi İnsan	
	2	+	+	1-2 h	--	--	--	--	--	+	--	--	+	+		
	3	+ --	+	1-2 h	+	+	+	+	+	+	--	--	+	+		
	4	+ --	+	1-2 h	--	--	--	+	+	--	+	--	+	+		
	5	--	--	1-2 h	--	+	+	+	+	--	+	--	+	+		
	6	--	-- +	1-2 h	--	+	+	+	+	+	--	--	+	+		
	7	--	-- +	1-2 h	--	+	+	+	+	+	+	--	+	+		
	8	+	--	1-2 h	--	+	+	+	+	+	--	+	--	+		+
	9	-- +	+	1-2 h	--	+	+	+	+	+	--	+	--	+		+
<i>Brucella suis</i>	1	--	++	0- 30 dk	+	+	+	--	--	+	--	--	--	+	Domuz İnsan Ren Geyiği	
	2	--	--	0- 30 dk	--	+	+	--	--	+	--	--	--	+		
	3	--	--	0- 30 dk	+	+	+	+	+	+	--	--	--	+		
	4	--	--	0- 30 dk	+	+	+	+	+	+	+	--	--	+		
<i>Brucella rangifer</i>	1	--	+	0- 30 dk	--	--	+	--	--	+	--	--	--	+	Ağaç Ratları	
<i>Brucella ovis</i>	1	+	--	--	+	+	+	+	+	--	--	+	--	--	Koç	
<i>Brucella canis</i>	1	--	--	0- 30 dk	+	+	+	--	--	--	--	+	--	--	Köpek, İnsan	

a= 1/25.000, b= 1/50.000, c= 1/100.000, A= Mono Spesifik abortus serumu, M= Mono Spesifik melitensis serumu, R= Anti. Bruc. Serumu, D=değişken, Tb= Tbilisi, RTD= Rutin Test Dilüsyonu, Boya deneyleri Trypticase Soy agar veya Tryptose Agar'da yapılmıştır.

2.1.2. *Brucella* Türlerinin Antijenik Yapısı

Brucella antijenleri somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri ve dış membran proteinleri dışındaki tüm suşlarda ortak komponentlere sahiptir (34). *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*' in lipopolisakkaritlerinin A (abortus) ve M (melitensis) olarak adlandırılan 2 farklı antijenik determinanı vardır. Bu determinantlar etkenlerin identifikasyonunda kullanıldığı gibi aynı zamanda *Brucella* bakterilerinin virulansından da sorumludur (36,37). Lam aglütinasyon ve Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemleriyle A ve M epitoplarına spesifik monoklonal veya poliklonal antikorlar saptanarak serovarlar arası farklılık ve A/M antijenik determinatlarının oranı belirlenmektedir. *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis*'de A antijeni, M antijeni veya hem A hem de M antijeni bulunabilmektedir. Fakat *B. canis* ve *B. ovis*' de A ve M antijenik determinantları bulunmaz. Somatik A ve M antijenleri *Brucella* bakterilerinde ayrı oranlarda bulunurlar. *B. melitensis*' te M antijeni A antijeninden fazlayken (A/M = 1/20), *B. abortus* ve *B. suis*' de ise oran tam tersidir (A/M= 20/1). Bu nedenle aglütinin absorpsiyon testleri kullanılarak *B. melitensis*'i diğerlerinden serolojik olarak ayırmak mümkün olduğu halde *B. abortus* ile *B. suis*'i birbirinden ayırmak olanaksızdır (36,38).

Brucella türlerinin yüzey katmanları diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi; en içte sitoplazma membranı, bunu çevreleyen sert peptidoglikan tabakası ve fosfolipid-LPS-proteinleri (OMP) içeren dış membrandan (OM) meydana gelir. Bununla birlikte bazı suşlarda ayrıca yüzeyel L zarf antijeni varlığı saptanmıştır. Genellikle *B. abortus* kökenlerinde bulunan bu L antijeni, *Brucella* antijenlerinin immün serumlarla aglütinasyonuna engel olmakla birlikte sorumlar 100°C'de yarım saat ısıtıldıktan sonra ortadan kalkmaktadır. Bu özelliği ile *Salmonella*'lardaki Vi antijenine benzemektedir (36,39).

2.1.3. *Brucella* Türlerinin Epidemiyolojisi ve Bulaş

Dünyanın çok geniş yayılım gösteren bruselloz, insanlarda ciddi klinik tablolara sebep olmakla birlikte, aynı zamanda evcil hayvanları da enfekte etmesi ile büyük boyutlarda ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (40).

Ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde, Ankara ovasında, Konya yöresinde, Doğu Anadolu'da hayvanlar arasında oldukça yaygın görülen bir hastalıktır (27,5).

Hayvanlarda yaşam boyu kalan ve kronik enfeksiyonlara yol açan bruselloz etkeni bakteriler, enfekte hayvanların süt, idrar ve gebelik ürünleri ile atılmaktadırlar (21,41). Bruselloz etkeni olan bakteriler hayvanlarda neden olduğu mastit veya genital akıntıdan hayvan sütüne karışmaktadır (27). İnsanlara ise bulaş yolları genellikle enfekte hayvana ait pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi şeklindedir. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde bulaş yolları daha çok pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde bu durum daha çok temas ve inhalasyon yolu ile bulaşın ön planda olduğu görülmektedir (5).

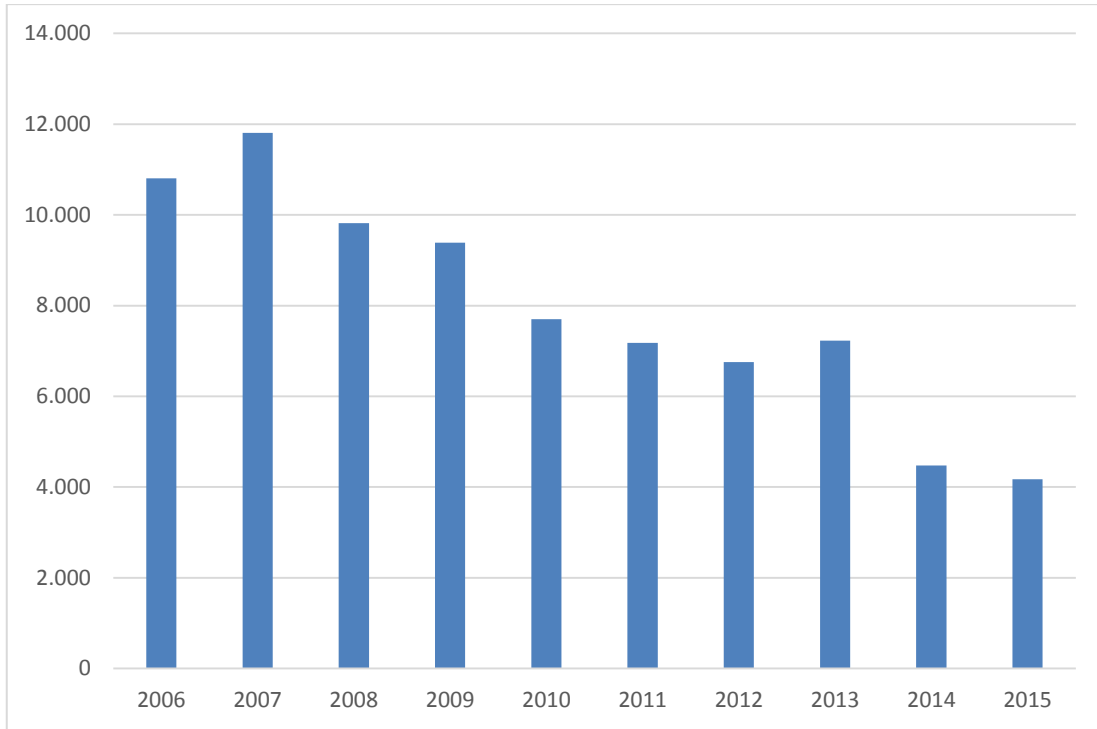
Ülkemizde bulaş genellikle pişirilmemiş sütten yapılan peynir, krema ve yağlarla olmaktadır. Özellikle kırsal kesimde hayvanlardan elde edilen sütler herhangi bir ısıtma işlemine tabi tutulmadığı için hastalığın etki alanı daha da artmaktadır. Bununla birlikte yaz mevsiminde kırsal kesime seyahatlerin artmasıyla birlikte bu bölgelerde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin taze üretimi ve tüketimi enfeksiyonların görülme sıklığını 4 kat kadar arttırmaktadır (27).

Hastalık sütün kaynatılarak yapıldığı yoğurtta bulaş kaynağı oluşturmaz. Ayrıca kaynatılıp, çöktürme işlemine tabi tutulan kaşar ve tulum peynirinde de bulaş görülmemektedir (27). İnsandan insana bulaş oranı son derece düşük olup, kan nakli ile bulaş olabileceğine dair bilgiler mevcuttur (42). Ayrıca, anne sütü ile de etkenin bulaşabileceğini bildiren vakalarda bulunmaktadır (43). Ülkemizde her yaş ve her iki cinsten de hastalık görülebilmektedir. Özellikle 15-35 yaş grubu insanlarda hastalığın görülme oranı en yüksek seviyede iken bazı meslek grupları (hayvan yetiştiriciler, veteriner hekim ve sağlık memurları, mezbaha işçileri ve et sanayinde çalışanlar, veteriner araştırma laboratuvarında çalışan elemanlar) bruselloz açısından risk grubundadır (27). *Burucella* türü bakterilerin sebep olduğu hastalığın ciddiyeti ve insanlar için uygun aşının yokluğundan dolayı biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilir. Bazı *Brucella* suşlarının B kategorisi biyoterörizm ajanı olarak tanımlanmasından dolayı etkenin saptanması için hızlı ve uygun tanı araçları üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (44).

2.1.4. Türkiye Halk Sağlığı Verileri

Tablo 2.2. Türkiye’de Bruselloz Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları (45).

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2006	72.974.000	10.810	14,81	3	0,04
2007	70.586.256	11.809	16,73	0	0,00
2008	71.517.100	9.818	13,73	1	0,01
2009	72.561.312	9.385	13,93	0	0,00
2010	73.722.988	7.703	10,45	0	0,00
2011	74.724.269	7.177	9,60	0	0,00
2012	75.627.384	6.759	8,94	0	0,00
2013	76.667.864	7.225	9,42	0	0,00
2014	77.695.904	4.475	5,76	0	0,00
2015	78.741.053	4.173	5,30	0	0,00



Şekil 2.3. Türkiye’de 2006-2015 yılları arasında Bruselloz vaka kaydı

2.1.5. *Brucella* Patojenisitesi ve Virölansı

Brucella türlerinde virülen olanlar hem fagositik hemde fagositik olmayan hücrelerde enfeksiyona sebep olmaktadır. *Brucella*’nın fagositoz özelliği göstermeyen hücrelere yerleşme mekanizması henüz açıklanamamıştır. Ayrıca genellikle çok kaba endoplazmik retikulum içinde lokalize oldukları görülmüştür. dLPS’e sahip *Brucella* bakterisi, dLPS’e sahip olmayana göre polimorfonükleer (PMNL) ve mononükleer lokositler içinde daha kolay canlılığını sürdürür. Bakterinin hücre içinde canlılığını sürdürmesinde, LPS yapısında “poli N–formil perosamin O” zinciri, “Cu–Zn süperoksid dismutaz eritruloz fosfat dehidrogenaz” içermesi ve stresle indüklenebilir proteinleri salgılamasının rolü olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bakterinin adenin ve guanin monofosfat (AMP, GMP) üreterek fagolizozom oluşumunu, miyeloperoksidaz aktivasyonu ve degranülasyonunu, tümör nekroz faktör (TNF) üretimini inhibe etmesi en önemli virölans faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (46). *Brucella* vücutta yerleşim yerlerine baktığımızda, *Brucella* ağız mukozasından girerse lenf yolları ile boğaz lenf yollarına yerleşmekte, barsak mukozasından geçerse mezenter lenf bezlerine yerleşmekte, konjunktiva ve deriden girerse bölgesel lenf nodüllerinde veya solunum yolundan inhalasyonla alınırlarsa mediastenik lenflerde yerleşmektedir. Daha sonra ise,

Ductus Thorasicus yolu ile kana karışarak bakteriyemi meydana getirirler. Normal olan insan serumlarında bazı *Brucella* türlerine açısından bakterisid etki göstermekte olup, polimorfnüveli lökositler tarafından fagosite olmaları için opsonize etmektedir. Serumun bakterisid etkisine karşı *B. melitensis* direnç göstermekte olup, *B. melitensis*'in diğer *Brucella* türlerine göre daha virülan olmasını açıklar. Bakteriler lenf bezleri, karaciğer, kemik iliği ve diğer retiküloendotelyal sistemde (mononükleer fagositer sistem) intrasellüler olarak çoğalırlar. Burada hızla ölmelerine karşın, çoğalarak fagositik hücreyi harap da edebilmektedirler (47). Farklı yollarla organizmaya alınan ve sonrasında fagosite edilen, ancak PMNL'ler tarafından öldürülmemiş olan bakteriler hızla bölgesel lenf bezlerine ilerler ve burada üredikten sonra lenf yolu ile genel dolaşıma karışır. Tüm vücuda yayılımları ise, gelişen bakteriyemi sonucunda gerçekleşmektedir. Bakteri genellikle retiküloendotelyal sistem (RES) organlarına lokalize olma eğilimi gösterir. Dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf bezleri başta olmak üzere; organ fagositlerince tutulduktan sonra bu hücreler içinde öldürülmeyen bakterilerin hücre içinde üremelerini sürdürdükleri bilinmektedir (47).

2.2.2. *Brucella* Enfeksiyonunun Patogenezi

Brucella'nın başlıca virulans faktörü S-LPS olup, R tipi suşların genellikle virulansları azalmış ve normal serum tarafından öldürülmeye çok daha hassas oldukları görülmektedir. Doğal olarak R tipi olan *B. canis* ve *B. ovis* gibi türlerin çok kısıtlı sayıda enfekte edebildikleri konakların olduğu bilinmektedir (27,21).

Brucella türleri doğal konakçıları olan hayvanlarda hafif seyreden hastalık oluştururlar. Bakteri metabolik yönden glukoza tercih ettiği bir şeker olan eritritolden zengin dokulara yerleşme eğilimi göstermektedir. Hayvanların meme, uterus, plesanta ve epididimine yerleşirler. Bu yüzden bakteri insan dışındaki konaklarda bu organlara yerleşerek düşük, kısırlık ve asemptomatik taşıyıcılığa neden olabilir. İnsan plesantasında eritritol bulunmaması nedeniyle, insanlarda bruselloza bağlı düşük riski, diğer bakteriyel enfeksiyonların seyrinde görülebilecek düşük riskinden fazla değildir. Overler ve endometriyum tutulumu daha nadirken, genç-erişkin hastalarda testis, epididim ve veziküloseminallara yerleşim sonucu akut orşit, epididimit gelişimi daha sıktır (27,48). Brusellozda karaciğer tamamen tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle düşük düzeydedir. *Brucella* bakterileri büyük eklem

ve vertebralarda da yerleşerek buralarda da bir dizi patolojik değişikliğe neden olurlar. En çok tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilite daha çok yaşlılarda rastlanır ve parasipinal apse gelişebilir. Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodosum ve çeşitli cilt döküntüleri, immün komplekslere bağlı olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Bazı hastalarda Antinükleer antikor veya Romatoid faktör pozitifliği saptanmıştır (27,48).

Bruselloz etkeni genellikle Pastorize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin alınımı ile bulaşmaktadır. Genel olarak *B. melitensis* ve *B. suis*'in *B. abortus* ve *B. canis*'e göre daha virulan olduğu kabul edilmektedir. Konağın beslenme şekli ve bağışıklık durumu, bulaşan bakterinin miktarı, bulaşma yolu gibi faktörler hastalığın oluşumunda belirleyici faktörlerdir. Bakteri oral yoldan alındığında; mide asidinin yetersizliği veya herhangi bir ilaçla ya da diyetle nötralize edilmiş olması, bakterinin geçişini kolaylaştırır. *B. melitensis* mide asiditesine *B. abortus*'a oranla daha dayanıklıdır. Bakterinin diğer giriş yolları bütünlüğü bozulmuş deri, konjonktiva ve bakterilerle kontamine tozlar aracılığı ile solunum yoludur (27,21).

Etkenin inkübasyon süresi yaklaşık olarak 2-3 hafta olup, bu sürenin, alınan bakteri sayısı ve bakterinin vücuda giriş yoluna göre değiştiği söylenebilir. Bölgesel lenf bezlerinde çoğalan bakteriler kan yoluyla yayılarak karaciğer, dalak, lenf bezleri, kemik iliği, böbrek gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarında yerleşmeye eğilim göstermektedir (27,21).

İntrasellüler mekanizmalar ile öldürülemeyen mikroorganizmalar yerleştiği RES organlarının büyümesine neden olurlar. Bunun nedeni; büyük, tek nükleuslu hücrelerde gelişen progressif proliferasyondur. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Bu nedenle uzun süreli antimikrobiyal tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Mikroorganizmaya karşı immünitinin gelişmesi ve makrofajların aktive olması ile mikroorganizmalar öldürülmeye başlar ve bakterinin sahip olduğu hücre duvar yapısı kana dökülür. Organizmanın bu endotoksine yanıtı ile de hastalıkta görülen birçok belirti ortaya çıkar. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde; epiteloid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücreler ile

çevrili granülomlar brusellozun karakteristik histopatolojik görünümünü oluşturur (49,21).

2.2.2.1. *Brucella* İmmünolojisi

Brucella türleri makrofajlar içinde yaşayan fakültatif intrasellüler bakterilerdir. Bununla birlikte *Brucella* türleri konakçıda humoral ve sellüler immün yanıt ifadesinin şekillenmesinde rol almaktadır. *Brucella* gibi intrasellüler bakterilere karşı oluşacak olan bağışıklık, konakçı sellüler cevabının aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleşmektedir (50). Bu sebeple lenfosit proliferasyonu oldukça önem ifade etmektedir. *Brucella* türlerinin proteinleri, lenfositlerin proliferasyonunu uyarı göndermektedir (50).

Brucella etkenlerine karşı oluşan bağışıklıkta antikorların da etkili olduğu, bununla birlikte IgG'nin kompleman ile birlikte enfekte hücrenin yok edilmesinde önem ifade ettiği bilinmektedir (51). Hastalığa karşı gelişen humoral immün yanıt, etkenin eradikasyonu için yeterli düzeye ulaşamamaktadır. Bu sebeple hücresel immünitinin gelişmiş olma şartı bulunmaktadır. *Brucella* antijenlerine karşı hücresel immün yanıt, antikora paralel veya antikordan bağımsız olarak gelişmektedir. Bazı hastalar hastalıkları boyunca anejik kalabilmektedir, genellikle hastalarda hem antikor yanıt hem de hücresel immün yanıt birlikte kendini göstermektedir (52). Hastalığın iyileşmesi hücresel immün yanıt ile özellikle aktive makrofajlar aracılığıyla daha da mümkün hale gelebilmektedir. Bruselloz taşıyan hastalarda serum IFN- γ düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Makrofaj aktive edici ve koruyucu bir sitokin olan IFN- γ 'nın yapımına karşın makrofaj aktive edici fonksiyonunda bir defektin söz konusu olduğu düşünülmektedir (53).

Makrofajlar, reaktif oksijen radikalleri (ROI) ve reaktif nitrojen radikalleri (RNI) aracılığıyla bakterisidal etkiye bulunmaktadır. Bu radikaller, IFN- γ ve TNF- α salınması sonucu uyarılmaktadır. Başlangıçta, hücre içerisindeki *Brucella*'ların öldürülmesinde ROI'nun RNI'dan daha önemli rol oynadığı sanılmıştır (54). Ayrıca demir yüklü makrofajların INF- γ ile uyarılması *Brucella*'nın daha etkili yok edilmesini imkan vermektedir. Fakat *Brucella* enfeksiyonunun kontrolünde hem ROI'nın hem de RNI'nın birlikte etkin oldukları belirtilmiştir (54). Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda

ise, *Brucella* enfeksiyonunun INF- γ tarafından indüklenen interferon düzenleyici faktörler (IRF-1 ve ICSBP) tarafından kontrol altına alındığı belirtilmektedir (55).

Vucüda giren bakteri sayısını ilk etapta azaltmaya yönelik katkı, doğal immün yanıt sayesinde gerçekleşmektedir. Bu işlemin gerçekleşmesi sürecinde, Th1 tipi immün cevap konakta hakimiyeti sağlanmaktadır. *Brucella* enfeksiyonundaki T hücrelerinin ana görevi makrofajların, sitotoksik T-lenfositlerin aktivasyonu ve IgG2a ve IgG3 izotip değişimi için gerekli INF- γ salgılamaktır. 47 CD4(+), CD8(+) ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından salınan INF- γ makrofajların bakterisidal fonksiyonunu harekete geçirmektedir (56). Bunun yanında sitotoksik CD8(+) ve $\gamma\delta$ T hücreleri, enfekte makrofajları öldürmektedir. Th1 aktivasyonu sonucu gelişen IgG2a ve IgG3 patojenin opsonizasyonunu sağlayarak fagositozunu kolaylaştırmaktadır (57).

İnsan brusellozundaki immün cevapta sadece makrofajlar rol almadığını söyleyebiliriz. $\gamma\delta$ T-reseptörlerini içeren T-lenfositler periferel kandaki T hücrelerinin % 0,5-4'ünü oluşturmaktadır. İnsanlardaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin önemli kısmı (%90) V γ 9 ve V δ 2 bölgelerini içeren TcR'ı kullanırlar. *Brucella* ile enfekte olan monosit hücreleri veya tek başına *Brucella* bakterisi V γ 9V δ 2 T hücrelerini aktive ederler ve hücrelerden TNF- α ve IFN- γ üretimi olur; bu şekilde bakterinin makrofajlar içerisinde çoğalması önlenir. Bu hücreler enfeksiyona erken cevapta önemli rol oynar. Kısaca enfeksiyonun kronikleşmesi veya eliminasyonu makrofaj ve V γ 9V δ 2 T hücrelerinin arasındaki denge düzeyine bağlıdır (58).

Brucella hücre içine yerleşmiş bir bakteri olmasından dolayı aktiflik kazanmamış makrofajlar tarafından öldürülemez. Yani makrofajların aktivasyonu enfeksiyon ile mücadelede oldukça önem kazanmaktadır. Makrofajların aktivasyonunda D vitamini önemli rol oynayan bir mediatör olduğu bilinmektedir (59,60). Makrofajlar IFN- γ ile aktive olması ile 1 α hidroksilazı eksprese ettiklerinde bu enzimin dolaşımdaki 25 OH kolekalsiferolü aktif metabolit olan 1,25 (OH) $_2$ kolekalsiferole çevirdiği ve bu maddenin kalsiyum metabolizmasının regülasyonunda yer almasıyla birlikte, önemli bir immünmodülatör fonksiyonu yaptığı bilinmektedir. 1,25(OH) $_2$ D3, *Mycobacterium tuberculosis*'in insan makrofajlarında replikasyonunu sınırlamaktadır. D vitamini eksikliği ile tüberküloz duyarlılığı arasında epidemiyolojik veriler doğrultusunda bir ilginin olduğu görülmektedir (59,60).

Reinfeksiyona karşı korunmada humoral immünite etkili olurken, bakterisidal fazda hücrel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T-lenfositlerinden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. İmmün yanıtın başlamasını takiben, *Brucella* protein antijenlerine karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşan granümatöz lezyonlar, enfeksiyonun sınırlandırılmasında önemli rol oynar (49).

Bağışıklık sisteminin mikroorganizma ile karşılaşmayı takiben 7-10 gün içinde IgM antikor cevabı, ardından 7-14 gün sonra IgG antikor cevabı meydana gelir. Daha sonra her iki immunoglobulin birlikte artar ve çoğunluğunu IgG oluşturur. İyileşme döneminde, IgG antikorları aylar içinde düşer; IgM antikorları ise enfeksiyondan sonra 1-2 yıl, bazen de yıllarca serumda düşük seviyede kalabilir. IgG antikor persistansı veya IgG titresinde ikinci bir artış, sırasıyla persistan enfeksiyon ve relapsı gösterir (61,62).

2.2.3. Brusellozun Kliniği

Sistemik bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz geniş bir klinik yelpazeye sahip olmakla birlikte hastalığın klinik seyri konağın direncine, yaşına, etkenin türüne, virulansına ve uygun antimikrobiyal tedaviye kadar geçen süreye bağlı olarak değişiklik göstermektedir (63,64).

Bruselloz her hastada farklı klinik tablolar gösterebilmektedir. Bunun yanında klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ağrısı ve yaygın vücut ağrıları ile kendini gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır. Bruselloz vakalarında en sık rastlanan bulgular ateş, hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali ve artrittir (65).

Brusellozun göstermiş olduğu semptomların sürelerine göre farklı klinik formları bulunmaktadır. Bunlar: akut, subakut, ve kronik olmak üzere temelde üç tiptir. Ayrıca bu formlar dışında asemptomatik, subklinik, fokal ya da komplikasyonlu, relaps veya reinfeksiyon şeklinde de bruselloz semptomları görülebilir (64).

2.2.3.1. Akut Bruselloz

Akut bruselloz hastalık semptomlarının başlamasıyla birlikte, sekiz haftalık süreye kadar olan dönemi ifade eder. Hastalıkta 2-3 haftalık bir inkübasyon süresi sonunda hafiften çok ağır seyirli toksik bir tabloya kadar değişik şekillerde klinik seyir görülür.

Hastalık bazı olgularda ani başlangıç gösterebilmektedir. Akut başlayan ve ağır seyreden brucelloz, sepsis gibi değerlendirilebilir. Orta ve hafif seyirli vakalar ise grip benzeri klinik tablo gösterdiğinden tanı koymak pek mümkün olmamaktadır. Risk teşkil eden gruplarda yani yüksek ateş, terleme ve yaygın vücut ağrıları gibi semptomların varlığında brucelloz için, ayırıcı tanıda düşünülmesi önem ifade etmektedir. Genellikle intermittant veya remittan ateş görülür. Ateş öğleden sonra üşüme ve titreme ile yükselirken, gece yarısından sonra bol terleme ile düşüş göstermektedir. Ateş, 7- 10 gün aralığında yavaş yavaş düşmektedir. Ateşsiz dönem 3-5 gün civarında olup, daha sonra ateş periyodu tekrar görülmektedir. Bu ateş şekli, brucelloz için tipik olan ondulan ateş trasesi olarak tanımlanmakta fakat pratikte bu ateş şekline sık rastlanmamaktadır (64).

2.2.3.2. Subakut Bruselloz

Akut brucelloz vakalarının tedavi edilmeyen vakaların bir kısmı, subakut döneme geçebilmektedir (28). Subakut brucelloz dönemi iki aydan bir yıla kadar olan hastalık dönemini ifade etmektedir (64). Ondulan ateş, kas ve iskelet sistemine ait belirti ve bulgular öncelikli planda olup, tedavi edilmemiş subakut olguların %60'ında ondulan ateş görülürken klinik bulgulara rölatif bradikardi eşlik edebilir. Ateşin öğleden sonra yükselmeye başlaması ve gece yarısına doğru bol terleme ile düşmesi tipiktir. Olguların %5'inde nörolojik semptomlar vardır. Erkeklerde orşio-epididimit görülebilir (63). Akut ve subakut brucellozda en sık rastlanan fizik muayene bulguları splenomegali (%20-30), hepatomegali (%20), servikal ve aksiller bölgede hafif lenfadenopatidir (%12-21) (21).

2.2.3.3. Kronik Bruselloz

Kronik brucelloz dönemi tanı konulduktan itibaren bir yılı aşkın hastalık süresini ifade eder. Klinik belirtiler genel anlamda olmamakla beraber semptomlar siliktir. Klinik olarak tanı oldukça güç olup, vakaların %85'inde semptom görülmez. Relaps ve komplikasyonların görüldüğü dönemdir. Erişkinlerde baş ağrısı, halsizlik, depresif ataklar, uykusuzluk, emosyonel labilite, kronik yorgunluk semptomlarıyla seyreden kronik form çocuklarda nadir olarak görülmektedir (64). Kronik brucelloz vakalarının %25-50'sinde ateş görülmektedir (28). Hafif lenfadenomegali vardır. Fiziki bulgular akut veya subakut vakalarda olduğu kadar belirgin değildir (64).

Kronik bruselloz dört şekilde ortaya çıkabilir;

- 1-Sinsi seyir,
- 2-Akut hastalık sonrası tekrarlayan relapslar,
- 3-Kalıcı hastalık,
- 4-Fokal organ tutulumları (64).

Kronik brusellozlu olguların bir bölümünde ilk epidozun uygun olmayan tedavisine bağlı enfeksiyon devam edebilir. Kemik, karaciğer veya dalakta süpüratif lezyonlar vardır (28). Akut seyir ve periferik büyük eklemlerin (kalça, diz, dirsek, omuz, ayak bileği) tutulumu daha çok çocuk ve genç erişkin döneminde görülürken, kronik seyir ve spondilit, vertebral osteomyelit ve paravertebral abseler yaşlılarda daha sıktır (63).

2.2.3.4. Asemptomatik Subklinik Bruselloz

Hastalığın subklinik olarak geçirilme oranı oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Bruselloz çocukların bir kısmında asemptomatik olarak seyredebilmektedir (64).

2.2.3.5. Relaps-Reinfeksiyon

Bruselloz tam tedavi edilmesine rağmen %5 oranında relaps görülür. Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Tedavili veya tedavisiz iyileşme olduktan sonra yeniden akut olarak başlar. Yüksek ateş veya daha şiddetli semptomlar görülebilir. Relaps ve reinfeksiyonun ayırt edilmesi zordur. Hastalarda humoral ve hücrel cevap olduğu halde oluşan antikorların koruyuculuğu yoktur (64).

2.2.3.6. Fokal Bruselloz

Bruselloz lokal olarak bir organı tutabilmektedir. Fokal bruselloz; genellikle sistemik bir hastalığın belirli bir organda daha fazla yakınma ya da komplikasyonunun göstergesidir. Akut bruselloz vakalarının dışında hemen her sistemi tutan fokal formuna rastlanabilir (64).

2.2.3.7. Komplikasyonlar

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup birçok doku ve organı tutulabilir. Spesifik organ tutulumları, “fokal veya lokalize hastalık” veya komplikasyon olarak ifade edilmektedir (49).

Brusellozda en sık karşılaşılan komplikasyonlar;

- Osteoartiküler Komplikasyonlar (63,67).
- Gastrointestinal Sistem Komplikasyonlar (68,69).
- Genitoüriner Sistem Komplikasyonları (70).
- Nörobruselloz Komplikasyonlar (71,72,73,74).
- Kardiyovasküler Komplikasyonlar (75)
- Pulmoner Sistem Komplikasyonlar (76,77,78,79).
- Hematolojik Sistem Komplikasyonlar (63,80).
- Kutanöz Komplikasyonları (81).
- Oküler Sistem Komplikasyonları (63).

İnsanlarda bruselloza neden olan türler arasında en virülan tür olan *B. melitensis*, en sık akut ciddi hastalık tablosuna ve komplikasyonlara neden olmaktadır. *B. suis* daha çok subakut ve kronik seyirli süpüratif destrüktif lezyonlarla seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır. *B. abortus* orta derecede ılımlı, komplikasyonları daha nadir, sporadik olgulara neden olmaktadır. *B. canis*'in neden olduğu enfeksiyonların klinik seyri *B. abortus* enfeksiyonuna benzemekle beraber, sinsi başlangıçlı olup nüksler sık görülmektedir (63).

2.2.4. Bruselloz Tanısı

Bruselloz tanısında hastanın hikayesi, fiziksel muayene bulguları, radyoloji bulgular ve laboratuvar verileri önem arz etmektedir (82). Özellikle brusellozun tanısında laboratuvar bulguları büyük önem taşımaktadır. Rutin laboratuvar tetkiklerinde; lökosit sayısı normal olmakla birlikte, bazen lökopeni bazende 10.000/mm³'in üzerinde lökositoz saptanabilir. Hastanın lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Kronik vakalarda anemi, trombositopeni de görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır. İdrar tetkik sonuçları normaldir. Hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde febril albuminuri bulunabilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman;

idrar dansitesi düşebilir, proteinürü belirginleşir, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendir görülebilir (27). Kesin tanı mikrobiyolojik yöntemlerden elde edilen bulgular sonunda konulabilmektedir. Tanıda kullanılan yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü; örnek içerisinde bulunan mikroorganizma sayısına, tanıda kullanılan antikor ya da genetik probun cins ya da türe özgü olup olmaması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir (82). *Brucella* kültürü yönünden incelenecek başlıca örnekler kan ve kemik iliği, daha az olarak da dalak ve karaciğer biyopsileri, abse, BOS (Beyin omurilik sıvısı), eklem, periton ve perikard sıvıları ve idrar örnekleri gelmektedir. Serolojik çalışmalar amacıyla en sık alınan örnek ise serumdur. Akut dönemde serolojik çalışmalar için serum örnekleri hastalığın başlangıcında; iyileşme döneminde ise akut dönemden 21 gün sonra alınması uygundur. Kültür için alınan bakteriyolojik örnekler en geç 2 saat içerisinde ekilmeli, eğer ekimlerin yapılması mümkün değilse 4-10°C’de korunması gerekmektedir (82).

Bruselloz’da kan kültürü pozitifliği %15-70 arasında değişmektedir. Bakterinin kan kültürlerinden izolasyonunun düşük olmasının nedenleri arasında; hastanın önceden antibiyotik kullanması, bakteri sayısının düşük olması, ateşin yüksek olduğu dönemde kanın alınmaması, kültürlerin en az 3-4 hafta izlenmemesi sayılabilir. Brusellozda bakteriyi üretmek için uzun süre beklenmesi, üretme oranlarının değişkenliği, her yerde kan kültürü yapılamaması nedeniyle serolojik tanı ön plana çıkmaktadır (83).

Bruselloz tanısında kullanılan değişik yöntemler bulunmaktadır. Bunlar; Direk ve İndirek tanı yöntemleridir.

2.2.4.1. Direkt Tanı

Direkt tanı yöntemi *Brucella*’nın kültürden izolasyonu ya da antijenlerin ve nükleer materyallerin moleküler yöntemlerle gösterilmesi esasına dayanır.

2.2.4.1.1. Kültür

Kültür tanısında öncelikle örneklerin 2 saat içerisinde ekilmesi gerekmekte olup, ekimi hemen yapılmayan örneklerde ise, 2-8°C’de saklanmak koşuluyla buzdolabında bekletilmesi gerekmektedir. Karaciğer, dalak, biyopsi materyalleri, abse, eklem ve BOS

sıvısı gibi örneklerden bakteri izole edilebilirse de pratikte en sık kullanılan yöntem kan ve kemik iliği kültürleridir (82,84). Bakterinin kan kültürlerinden izolasyon oranı %15-70 arasındayken kemik iliğinde bu oran %80'lere çıkar. Kan kültürlerinde etkenin üretilme şansı antibiyotik kullanımı ve ateşli dönemde kültür alınamaması gibi nedenlerle azalır. *Brucella*'da katı ve sıvı besiyerleri kullanılabilir. *Brucella* kanlı agar, çikolata agar, serumlu dekstrozu agar, gliserol dekstrozu agar, patates agar, triptaz agar, triptikaz soy agar, *Brucella* agar, *Brucella* K vitaminli agar besiyerlerine ekim yapılır. Ekimler 2 şekilde yapılabilir, ekimlerden biri %5-10 CO₂'li ortamda, diğer ekim normal atmosfer basıncında inkübe edilir (28). Kültür amaçlı alınan örnekler katı besiyerine ekilmesi halinde, 48-72 saatlik inkübasyon gerekir. Oluşan kolonilerde *Brucella* bakterisine özgü olan antiserumlarla çalışma yapılmakta olup, aglutinasyonun görülmesi durumu *Brucella* mikroorganizması üretildiğini kanıtlar (85,86).

2.2.4.1.2. Moleküler Testler

PCR uygulamaları kültürden ve serolojik testlere oranla daha doğru sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte pahalı olması dezavantaj olup, tiplendirmeler için ve ayırıcı tanı amacıyla kullanılır. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) genusun üyelerini ayırmada kullanılabilecek özel moleküler bir testtir (87).

2.2.4.2. İndirek Tanı Testleri (Serolojik Testler)

Serolojik testlerin tercih edilmesindeki temel amaç, kültür işlemlerinde zaman kaybının yaşanması ve moleküler yöntemlerin ise oldukça pahalı bir yöntem olmasıdır. Serolojik testler diğer bakterilerle çapraz reaksiyon veren anti LPS antikorların tespitine dayanır (28,88).

2.2.4.2.1. Rose Bengal Lam Aglutinasyon Testi

Rose Bengal boyası ile boyanan *Brucella abortus* S99 süspansiyonunun hasta serumuyla aglutinasyonu temeline dayanan bir lam testidir. Antijen süspansiyonundaki tampon pH'ı 3,6-3,7 olduğundan IgM aktivitesi önlenir. Bu sebeple pozitif sonuçlar genellikle IgG antikorunu saptar. Lam üzerine 0,03 ml antijen ve aynı oranda hasta serumu eklenerek 3-4 dakika karıştırıldıktan sonra meydana gelen çökelti pozitif

aglutinasyon olarak değerlendirilir. Maliyet açısından oldukça ucuz olması ve zaman açısından kısa sürede sonuç vermesi tarama testi olarak kullanılmasında cazip hale gelmektedir (89,90).

2.2.4.2.2 Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA) (Wright testi)

STA serolojik testler içerisinde en yaygın kullanılan testtir. Serumda total IgG ve IgM antikorlarını ölçer. Enfeksiyon sonucu oluşan spesifik ve nonspesifik antikorları saptar ve bu antikorların ayrımı yapılmamaktadır. Kronik olgularda negatif çıkabilir. Hasta serumu bir dizi tüpte serum fizyolojik ile en az 1/320 oranına kadar dilüe edilir. Her tüpe *B. abortus* S99 ve 1119 suşundan hazırlanan 0.05 ml *Brucella* antijeni ilave edilir. Tüpler 2 saat 37°C'de ve bir gece oda ısısında bekletildikten sonra aglutinasyon oluşumuna göre değerlendirilir. Dilüe tüplerdeki 1/160 ve üzerindeki aglutinasyon pozitif olarak kabul edilir. Uygun ve yeterli tedaviye rağmen hastaların %5-72'sinde STA testi pozitifliği 2 yıla kadar devam edebilir (90,91). STA testinde yalancı pozitiflik; yanlış pozitiflikler genellikle 1/20, 1/40 gibi düşük titrede olurlar. Tularemi, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, lenfoma, *Yersinia enterocolitica*, salmonelloz ve kolera aşısı STA testinde yalancı pozitiflik oluştururlar (92,93). İmmun yetmezlik durumları, blokan ve inkomplet antikor varlığı, *B. canis* enfeksiyonu, prozon, postzon olayı ve yanlış laboratuvar teknikleri STA testinde yalancı negatiflik meydana getirir (92).

2.2.4.2.3. 2-Merkaptoetanol (2ME) / Rivanol Testi (Diamino 6,9 etoxy acridin)

Bu testte STA testinde olduğu gibi seri dilüsyonlar yapılır, hasta serumuna 2-Mercapto Etanol veya Rivanol eklenmesi ile hasta serumundaki IgM antikorlarının disülfid bağları kırılarak aglutinasyonu bloke edilir. Standart Tüp Aglutinasyon testi IgM ve IgG'leri saptarken 2ME testinde IgM'lerin aglutinasyon yeteneği ortadan kaldırılır. 2-ME testi inaktif formun aktif kronik enfeksiyondan ayırt edilmesinde kullanılır (94).

2.2.4.1. Coombs Testi

Blokan antikorları ve prezon fenomenini ortadan kaldırarak aglütinasyon testinin duyarlılığını artıran bir yöntemdir. STA testindeki tüplerin yüksek devirde santrifüj edilmesi sonrasında üzerlerine antiinsan IgG (Coombs' serumu) damlatılmaktadır. Bu yöntemin uygulanışı iki farklı şekilde olabilir:

- a) STA testindeki tüpler 2000 xg'de 15 dakika santrifüj edilir, süpernatant atılır ve kalan antijen PBS (phosphate-buffered saline) (pH: 7.2) ile karıştırılır. Santrifüj ve yıkama işlemi 3 kez tekrar edilir. Son yıkamadan sonra 0.9 mL PBS ve 0.1 mL anti-insan IgG eklenir. 37°C'de 24 saat inkübe edilir. STA Coombs' serumu eklendikten sonraki titreler kaydedilir (14).
- b) Yukarıdaki işlemler aynı şekilde uygulanır. Santrifüj işlemi 3000 xg'de 20 dakika yapılır. En son yıkamadan sonra süpernatant atılır ve üzerine 15 µl Coombs' serumu eklenir. 37°C'de 30 dakika inkübasyon sonunda sonuçlar değerlendirilir (95).

2.2.5. Bruselloz Tedavisi ve Korunma

Brucella türleri hücre içine yerleşen ve fagolizozom asidik olması sebebiyle tedavisinde hücre içerisine geçebilen ve asitli ortamda etkinliği olan antibiyotikler kullanılması gerekmektedir (96). Antibiyotik tedavisi semptomları hafifletmekte olup, hastalığın seyrini kısaltarak, ölümcül de olabilen komplikasyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (97). Akut ağır seyreden bruselloz vakalarında hastanın kesinlikle hastane koşullarında tedavi edilmesi gerekir. Özellikle ateş düşünceye kadar yatak istirahati oldukça önemlidir. Lökomotor sistem belirti ve bulguları görülen hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması semptomatik rahatlamayı sağlar. Ağır seyretmekte olan vakalarda sıvı-elektrolit dengesinin mutlaka sağlanması gerekli olup, malnütrisyon durumlarında protein, enerji ve vitamin gereksinimleri karşılanmalıdır. Hastalara uygulanan yardımcı tedavi antimikrobik tedaviye katkı sağlar ve iyileşmeyi hızlandırır (97).

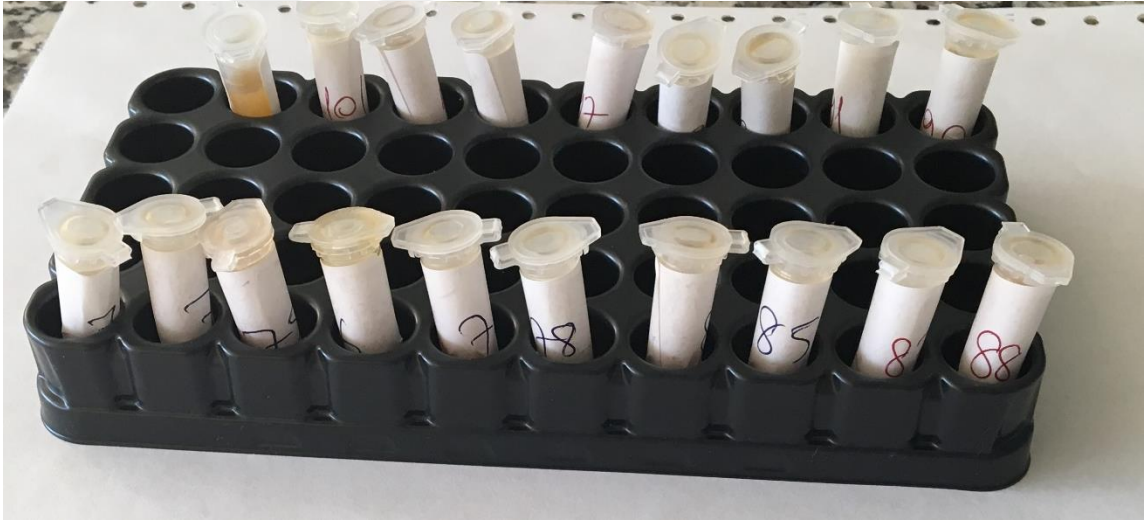
Brucella türlerinin intrasellüler yaşaması ayrıca mikroabseler ve granülomlar oluşturmada tedavide sürecinde problemler yaratmaktadır. İn vitro çalışmalarda birçok antibiyotik *Brucella* suşlarına etkili olmaktadır. Fakat bu bakterilerin makrofaj ve RES hücrelerine yerleşmelerinden dolayı in vivo tedavide etkisi kısıtlı olmaktadır. Makrofaj ve RES hücrelerinin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır ve bunun için tedavide verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar ve RES hücrelerine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH' da etkili ve tercihen bakterisid etkili olması gerekir. Tedavide başarı, ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya ve tedavi süresini uzun tutmaya bağlıdır (98,99).

Tedavi yönteminin seçiminde fokal ya da sistematik hastalığın varlığına ek olarak hastanın yaşı, gebelik, alerji gibi etkenlerde göz önünde bulundurularak seçim yapılması gerekmektedir (96). Brusellozda tedavi, DSÖ' nün de önerdiği şekilde ikili, bazen de üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımı, hızlı direnç gelişimi ve bakterinin intrasellüler çoğalabilmesine neden olarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine neden olabilmektedir (100).

Brucella bulaşının önlenmesini sağlamak amacıyla özellikle süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek kullanımı veya kaynatma işlemin yeterli düzeyde yapılarak tüketilmesi gerekmektedir. Kırsal kesimde yaşayan halkın bu konuda bilinçlendirilerek çiğ süttten peynir ve yağ yapımı önlenmesi gerekmektedir. İnsan brusellozunun kontrolü için evcil hayvanlarda hastalığın kontrolü sağlanması gerekmektedir. Etkili canlı bakteri aşıları *B. abortus* (suş19) ve *B. melitensis* (suşRev-1) türlerine karşı hazırlanmıştır ve hayvanlarda koruma sağlayabilir. *B. suis* veya *B. canis*' e karşı aşı yoktur. Bu aşılar insanlar için patojeniktir ve insanlarda bruselloza neden olabilir. İnsanlarda tedavi için güvenli ve etkili bir aşı yoktur. *Brucella* türleri biyolojik silah olarak kullanabilir, bu nedenle insanlarda tedavi için aşı geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Hayvanlardan insanlara hastalığın temas yoluyla bulaşını önlemek için; mezbaha işçileri, veterinerler, hayvan sağlık memurları, hayvan bakıcıları, et paketleyicilerinin, hayvanların atıkları ile direkt temas etmemeleri ve eldiven giymeleri önerilmelidir. Laboratuvar kaynaklı bulaşların önlenmesinde, enfekte materyalle temas durumunda eldiven, gözlük, maske ve önlük kullanılmak gerekir (16).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinden *Brucella* ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen 100 hasta serumu incelenmiştir. Bu kriterlerle Nisan- Aralık 2016 tarihleri arasında toplanan 100 örnek geldiği anda çalışılarak sonuçları kaydedilmiştir (Şekil 3.1). Aynı zamanda hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal parametreleri, izin alınarak Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Bilgi İşlem Merkezinden temin edilmiştir. Serum örneklerinde Wright ve Coombs aglütinasyon testleri çalışılmıştır. Wright testi ile negatif saptanan hastalarda Coombs testi ile Blokan antikorlar araştırılmıştır. Wright tüp aglütinasyon testi 1/20 titreden başlatılarak 1/2560 titreye kadar dilüsyonları çalışılmıştır. Coombs testinde ise 1/80'den başlatılarak 1/640 titreye kadar dilüsyonları çalışılmıştır. Wright ve Coombs aglütinasyon testlerinde 1/160 titre ve üzeri titreler pozitif olarak değerlendirildi.



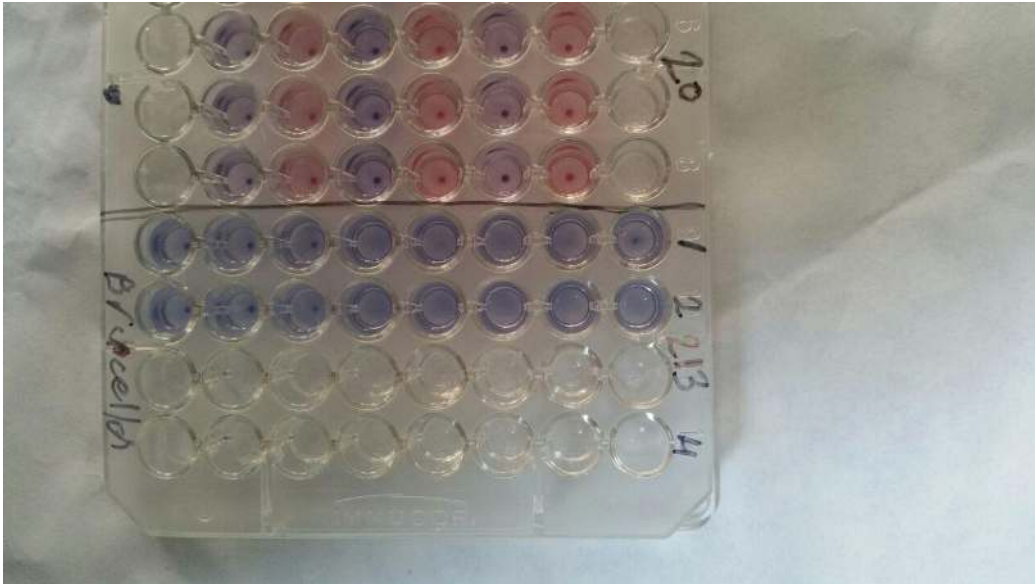
Şekil 3.1. *Brucella* ön tanısı ile gönderilen hasta serum örnekleri

3.1. Wright Testi Yapılışı

Çalışmamızda Wright testi (Vircell, Spain) modifiye edilerek uygulanmıştır (101).

- 1) Hasta serumları, serum fizyolojik ve *Brucella* antijeni yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- 2) Her bir örneğe dilüsyon hazırlamak için ayrı ayrı test tüpleri spora yerleştirildi.
- 3) Bu tüplere 900 µl serum fizyolojik konuldu.

- 4) 900 µl serum fizyolojik üzerine 100 µl hasta serumu eklendi ve 1/10' luk dilüsyon elde edildi.
- 5) Hasta serumlarına verilen numaralar 96 kuyucuktan oluşan pleytlere her bir hasta serumu için 8 kuyucuk ayrıldı, kuyucuklara sırasıyla titreler yazıldı ve bir pleytte 12 hasta serumuna Wright testi çalışılacak şekilde numaralandırıldı.
- 6) Pleytte 1. kuyucuk hariç 2,3,4,5,6,7 ve 8. Kuyucuklara 100' er µl serum fizyolojik eklendi.
- 7) Hazırlanan 1/10'luk dilüsyondan 1. ve 2. kuyucuklara 100' er µl eklendi.
- 8) 2. kuyucuktan itibaren seri dilüsyon yapıldı ve 8. kuyucukta dilüsyon yapıldıktan sonra 100 µl dışarı atıldı.
- 9) Kuyucuklardaki dilüsyonlar 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, 1/2560 oldu.
- 10) Bu işlem yapıldıktan sonra her kuyucuğa 100 µl *Brucella* antijeni (Vircell, Spain) eklendi.
- 11) 37°C veya oda ısısında 16-24 saat inkübe edildi.
- 12) İnkübasyonu takiben 1/160 ve üzeri titrelerde aglütinasyon görülen tüpler pozitif olarak kabul edildi.

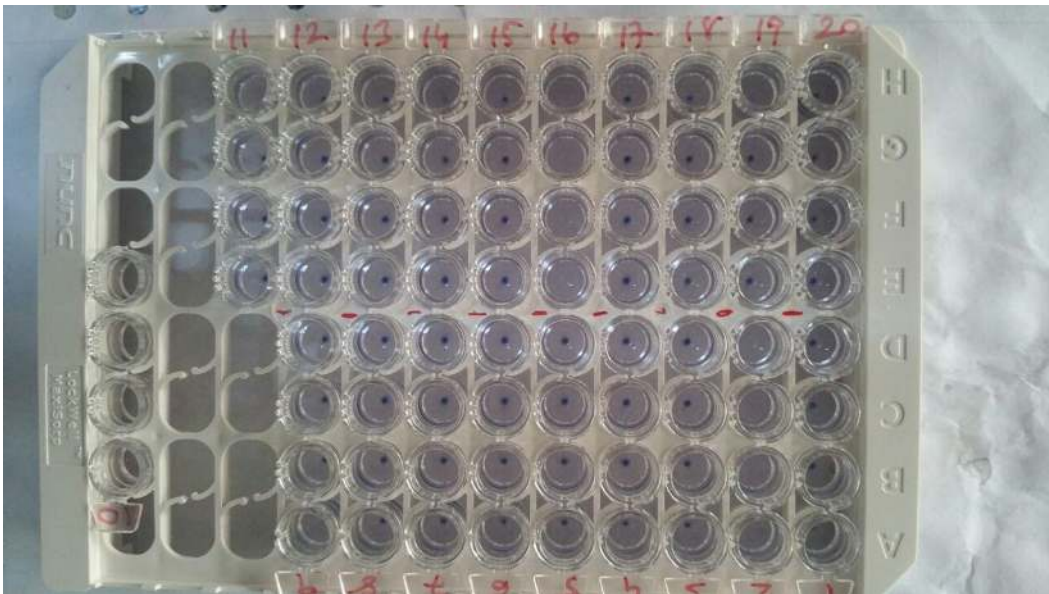


Şekil 3.2. Wright Testi sonuçları

3.2. Coombs Testi Yapılışı

Çalışmamızda Coombs testi (Brucellacapt, Vircell, Spain) modifiye edilerek uygulanmıştır (101). Wright testi negatif çıkan hasta serumlarında Coombs testi çalışıldı.

- 1) Hasta serumlarına verilen numaralar 96 kuyucuktan oluşan anti human IgG kaplı pleytte her bir hasta serumu için 4 kuyucuk ayrıldı, kuyucuklara sırasıyla titreler yazıldı ve bir pleytte 24 hasta serumuna wright testi çalışılacak şekilde numaralandırıldı.
- 2) Pleytte ilk kuyucuğa 97,5 µl diğer kuyucuklara 50'şer µl dilüent konuldu.
- 3) 1. kuyucuğa 2,5 µl hasta serumu konuldu.
- 4) 1. kuyucuktan itibaren seri dilüsyon yapıldı ve 4. kuyucukta dilüsyon yapıldıktan sonra 50 µl dışarı atıldı.
- 5) Bu işlem yapıldıktan sonra her kuyucuğa 50 µl *Brucella* antijeni eklendi.
- 6) Bu işlemler yapıldıktan sonra pleyt bir kap içerisine yerleştirildi ve bu kabın içerisine ıslatılmış peçete konularak nem ortamı sağlanarak etüve bırakıldı.
- 7) 37°C' de 16-24 saat inkübe edildi.
- 8) 1/80' den başlayarak 1/640' a kadar titrelendirildi.
- 9) İnkübasyonu takiben 1/160 ve üzeri titrelerde aglütinasyon görülen kuyucuklar pozitif olarak kabul edildi.



Şekil 3.3. *Brucella* Coombs Testi sonuçları

3.3. İstatistiksel Yöntem

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Student T testi, 3 bağımsız grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan ölçümlerin 3 grup karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmıştır ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen toplamda 100 hasta içerisinde, 77'si (%77) kadın 23'ü (%23) erkektir. Hastaların 32'si (%32) Dahiliye-Romatoloji, 29'u (%29) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, 27'si (%27) Enfeksiyon Hastalıkları, 7'si (%7) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 5'i (%5) ise çeşitli polikliniklerden gönderilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda cinsiyet gruplar arasında dengeli dağılmıştır ($p=0,514$) (Tablo 4.1). Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,972$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Cinsiyetle gruplar arasındaki ilişki

		GRUP						
		Wright(-) Coombs (-)		Wright(-) Coombs (+)		Wright(+)		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
CİNSİYET	Erkek	13	28.3	8	18.6	2	18.2	0.514
	Kadın	33	71.7	35	81.4	9	81.8	
Toplam		46	100	43	100	11	100	

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı dengeli olmuştur($p=0.514$).

Tablo 4.2. Yaş ile gruplar arasındaki ilişki

Değişkenler	Wright(-) Coombs(-)(n=46)	Wright(-) Coombs(+)(n=43)	Wright(+) (n=11)	P
Yaş	40.41±18.65	41.23±16.52	41.36±19.71	0.972

Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık yoktur($p=0.972$).

Çalışmada 100 hastanın 46'sında (%46) Wright testi ve Coombs testi negatif (1. GRUP), 43'ünde (%43) Wright testi negatif iken Coombs testi pozitif (2. GRUP), 11'inde (%11) ise Wright testi pozitif (3. GRUP) bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının cinsiyete ve gönderilen kliniklere göre dağılımı

Çalışma Grupları	GRUP-1 Wright (-) Coombs (-)		GRUP-2 Wright (-) Coombs (+)		GRUP-3 Wright (+)		Toplam
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Dahiliye-Romatoloji	12	5	7	4	4	0	32
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	16	4	7	1	1	0	29
Enfeksiyon Hastalıkları	0	0	19	2	4	2	27
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2	2	2	1	0	0	7
Çeşitli Poliklinikler	3	2	0	0	0	0	5
Toplam	33	13	35	8	9	2	100

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının test sonucuna ve cinsiyete göre dağılımı

		Grup-1 Wright (-) Coombs (-)		Grup-2 Wright (-) Coombs (+)		Grup-3 Wright (+)		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Pozitif	Kadın	0	0	35	35	9	9	44	44
	Erkek	0	0	8	8	2	2	10	10
Negatif	Kadın	33	33	0	0	0	0	33	33
	Erkek	13	13	0	0	0	0	13	13

Brucella aglütinineri pozitif bulunan 100 hastanın 43'ünde (%43) Coombs tek başına pozitif bulunmuştur. WBC ölçümlerinde sadece Grup-1 ile Grup-2 arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p=0.027$). Grup-2 ile Grup-3 arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p=0.046$). Grup-3 ile Grup-1 arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.629$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametre sonuçlarına göre dağılımı

Değişkenler	n	GRUPLAR					p
		GRUP-1 Wright(-) Coombs(-)	n	GRUP-2 Wright(-) Coombs (+)	n	GRUP-3 Wright (+)	
WBC	42	8.83±2.74	43	7.31±2.84	11	9.30±3.78	0.027
RBC	42	4.99±0.50	43	4.84±0.36	11	4.81±0.76	0.305
HGB	42	13.43±1.57	43	13.24±1.53	11	12.66±2.34	0.394
HCT	42	41.24±4.52	43	39.22±6.86	11	38.70±5.70	0.256
CRP	40	11.61±16.85	43	9.85±17.75	11	9.39±17.56	0.238
SEDİM	27	26.33±20.54	42	15.69±10.47	11	23.63±26.68	0.161
ALT	40	23.40±20.83	43	22.74±15.41	11	35.00±29.19	0.347
AST	27	25.37±14.84	41	25.65±12.50	11	30.54±18.17	0.491
GGT	42	46.00±0.00	30	22.86±12.43	7	54.28±43.46	0.038

Tablo 4.5' de görüldüğü üzere biyokimyasal parametrelerden RBC, HGB, HCT, CRP, Sedimentasyon, ALT ve AST karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak WBC ölçümlerinde Grup-1 ile Grup-2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p:0.027$).

GGT ölçümlerinde ise Grup-2 ile Grup-3 anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0.038$). Her iki parametresi de negatif olan, yani Grup-1'le, Wright veya Coombs'u pozitif olan (Grup 2 ve 3) hastalar arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Biyokimyasal açıdan gruplar arasındaki istatistiksel ilişki

Biyokimyasal parametreler	Wright (-) Coombs (-) (n=42)	Wright veya Coombs Pozitif (n=54)	P
WBC	8.83 ± 2.74	7.72 ± 3.12	0.072
RBC	4.99 ± 0.5	4.84 ± 0.46	0.124
HGB	13.43 ± 1.57	13.13 ± 1.72	0.378
HCT	41.25 ± 4.53	39.12 ± 6.6	0.077
CRP	11.61 ± 16.86	9.76 ± 17.55	0.609
SEDİM	26.33 ± 20.54	17.34 ± 15.3	0.051
ALT	23.4 ± 20.84	25.24 ± 19.34	0.660
AST	25.37 ± 14.85	26.69 ± 13.84	0.696
GGT	46.00±0.00	28.81 ± 24.4	0.880

Biyokimyasal parametrelerden Sedimentasyonda gruplar arasında anlamlı bir ilişki elde edilememesine rağmen elde edilen p değeri dikkate değerdir.

Tüm çalışma grupları ve araştırılan parametreler Tablo 4.7’de, 4.8 ve 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal ölçümleri (Grup-1)

Hasta Sayısı	BİRİNCİ GRUP Wright (-) Coombs (-)											
	Örnek Adı	Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Biyokimyasal Ölçüm Değerleri										
		Yaş	Cinsiyet	WBC	RBC	HGB	HCT	CRP	SEDİM	ALT	AST	GGT
1	14.Hasta	44	Erkek	9.5	5.7	16.7	49.9	2.66	12	36	20	46
2	16.Hasta	7	Erkek	4.47	4.34	12	34.6	0.48	8	16	28	
3	21.Hasta	42	Kadın	11.8	4.66	12.9	37.8	1.77		9		
4	34.Hasta	40	Erkek	9.02	6.55	11.5	38.6	5.7		14		
5	42.Hasta	50	Kadın	7.47	4.62	13	37.1	5.44		10		
6	43.Hasta	73	Kadın	7.37	4.26	10.2	34.8	3.37		12		
7	45.Hasta	5	Erkek	6.53	5.01	12.9	38.9	0.17	3	11	25	
8	46.Hasta	9	Kadın	8.57	4.47	12.6	36.8	10.92	28			
9	48.Hasta	10	Erkek									
10	49.Hasta	46	Kadın	6.3	4.44	12	39.2	15.68				
11	50.Hasta	52	Erkek	8.35	5.28	15.5	46.8	4.35	13	17		
12	51.Hasta	2	Kadın	10.9	5.17	11.8	36	0.61		23	42	
13	55.Hasta	18	Kadın									
14	58.Hasta	52	Kadın	8.91	4.59	13.5	41	0.89		26		
15	59.Hasta	48	Kadın	10.9	4.92	12.9	40.7	6.75		22		
16	60.Hasta	59	Kadın	13.2	5.23	13.7	42.4	15.6	43	22	22	
17	61.Hasta	25	Kadın	4.57	4.2	12.2	38.3	1.2		28		
18	62.Hasta	45	Kadın	11.5	4.58	12.1	36.5	2.15		10		
19	65.Hasta	30	Kadın									
20	66.Hasta	44	Kadın	10	4.83	13.7	38.7			15		
21	67.Hasta	26	Erkek	12.2	5.45	15.7	45.6	3.51		33		
22	68.Hasta	30	Kadın	9.1	4.46	13.4	39.4	12.7		20		
23	69.Hasta	12	Kadın	7.65	5.05	12.1	37.3			130	79	
24	70.Hasta	39	Erkek									
25	71.Hasta	67	Kadın	6.2	4.62	13	38.7	4.83		12		
26	73.Hasta	37	Erkek	4.86	5.57	16.7	49.5	0.80	3	30	26	
27	74.Hasta	75	Erkek	7.49	5.38	16.1	47.9	0.45	3	19	14	
28	75.Hasta	44	Kadın	9.4	5.19	13.9	45	4.7	22	18	17	
29	76.Hasta	56	Kadın	6.09	5.28	14.0	45.8	4.05	22	15	18	
30	77.Hasta	51	Erkek	6.3	5.2	15.3	47.6	41.84	29	65	64	
31	78.Hasta	30	Kadın	13.7	4.83	13.1	40.5	10.81	33	7	15	
32	80.Hasta	38	Kadın	9.67	5.05	14.5	44.6	4.67	11	20	20	
33	81.Hasta	30	Kadın	14.3	5.15	13	40.1	26.10	57	10	16	
34	82.Hasta	14	Erkek	6.02	4.53	12	35.7	32.1	40	8	15	
35	84.Hasta	25	Kadın	7.96	5.21	14.3	43.5	0.1	3	10	15	
36	85.Hasta	47	Kadın	8.55	4.66	12.3	38	9.73	32	22	27	17
37	86.Hasta	54	Kadın	8.44	4.6	10.9	34.9	6.98	14	31	26	
38	87.Hasta	60	Kadın	5.8	4.23	12	37.2	3.35	34	23	20	
39	88.Hasta	63	Kadın	15.28	5.15	13.6	42.9	30.35	37	19	17	
40	90.Hasta	48	Erkek	5.82	6.11	16.9	51.8	0.95	2	27	24	
41	91.Hasta	61	Kadın	10.41	5.57	13.8	45.1	13.60	39	14	21	
42	92.Hasta	37	Kadın	6.54	5.03	14.1	42.9	6.67	13	23	29	
43	93.Hasta	59	Kadın	7.63	5.55	15	46.3	1.31	18	17	20	
44	97.Hasta	39	Kadın	13.67	5.28	13.8	43.6	28.58	62	20	15	
45	98.Hasta	57	Kadın	7.97	4.74	13.1	41.4	1.29	46	17	19	
46	100.Hasta	59	Kadın	10.31	4.79	12.3	38.9	57.81	84	55	31	

Tablo 4.8. Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal ölçümleri (Grup-2)

İKİNCİ GRUP Wright (-) Coombs (+)												
Hasta Sayısı	Örnek Adı	Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Biyokimyasal Ölçüm Değerleri										
		Yaş	Cinsiyet	WBC	RBC	HGB	HCT	CRP	SEDİM	ALT	AST	GGT
1	1.Hasta	40	Kadın	4.87	4.39	13.1	38.6	1.94	19	72	77	30
2	2.Hasta	32	Kadın	4.72	4.56	12.3	38.2	0.2	5	12	19	14
3	3.Hasta	48	Kadın	10.4	5.13	15.1	43.8	4.94	12	36	21	20
4	4.Hasta	41	Kadın	9.11	5.02	12.5	38.4	14.84	22	8	16	15
5	5.Hasta	44	Kadın	6.44	4.32	11.4	36.4	0.78	12	10	14	13
6	6.Hasta	44	Kadın	7.56	4.59	8.8	30.7	5.46	34	20	18	33
7	7.Hasta	65	Kadın	3.99	5	14.1	42.8	1.65	8	13	20	22
8	8.Hasta	42	Erkek	5.97	4.84	15.6	45.8	1.47	5	16	17	15
9	9.Hasta	40	Kadın	5.91	4.5	11	34.2	0.05	9	16	17	9
10	10.Hasta	60	Erkek	10.6	5.78	14.9	45.4	19.4	31	15	20	34
11	11.Hasta	71	Erkek	8.41	4.6	12.7	38.7	27.47	28	37	35	26
12	12.Hasta	30	Erkek	11.08	5.55	15.8	47	5.07	4	59	32	
13	13.Hasta	44	Kadın	8.49	4.94	11.7	36.7	4.7	35	18		
14	15.Hasta	20	Kadın	4.7	4.14	12.6	37.1	0.66	13	17	23	10
15	17.Hasta	29	Kadın	7.63	5.07	12.1	39.8	0.2	5	13	23	12
16	18.Hasta	15	Kadın	6.09	4.74	11.3	35.6	79.8		21	19	
17	19.Hasta	33	Kadın	8.92	4.7	13.4	39.1	6.66	12	11	16	27
18	20.Hasta	29	Kadın	3.85	4.94	11.9	37.4	0.34	9	15	20	12
19	22.Hasta	36	Erkek	9.31	4.92	14.4	41.6	16.77	18	59	42	44
20	23.Hasta	62	Kadın	5.05	4.76	14	39.9	1	20	16	24	
21	25.Hasta	72	Kadın	5.8	4.75	13.9	41.1	2.36	9	18	29	25
22	26.Hasta	73	Kadın	11.35	4.42	11.8	3.3	6	34	18	33	28
23	27.Hasta	31	Kadın	3.54	4.67	10.5	33.9	0.3	12	13	21	10
24	28.Hasta	50	Kadın	4.58	5.22	14.1	41.5	45.03	19	31		
25	30.Hasta	2	Erkek	9.11	4.53	11.1	31.1	0.25	8	22	42	
26	31.Hasta	14	Kadın	7.68	4.92	13.3	41.7	0.56	8	13	20	13
27	32.Hasta	49	Kadın	7.45	4.93	13.6	40.9	5.56	9	14	12	32
28	33.Hasta	45	Kadın	5.93	4.81	14	41.6	2.86	13	13	20	12
29	37.Hasta	56	Erkek	9.28	4.95	14.6	42.5	0.75	8	28	28	15
30	40.Hasta	45	Kadın	7.8	5.31	14.3	42.8	3.63	9	16	25	19
31	41.Hasta	16	Kadın	8.6	4.47	13.5	39.7	1.41	9	20	19	20
32	52.Hasta	28	Kadın	3.9	4.88	14.3	42.5	0.4	8	9	13	13
33	54.Hasta	33	Kadın	16.2	5.12	14	41.2	38.83	34	20	28	45
34	56.Hasta	49	Kadın	10.5	5.24	14.9	44.3	5	16	21	21	25
35	63.Hasta	65	Erkek	8.31	4.56	12.2	35.9	0.21	3	18	20	30
36	72.Hasta	27	Kadın	4.76	4.65	12.8	37.6	44.3	11	61	58	63
37	79.Hasta	44	Kadın	7.0	5.46	15.0	45.8	0.3	8	15	18	
38	83.Hasta	32	Kadın	5.41	4.92	13.9	40.4	2.4	29	13	20	
39	89.Hasta	45	Kadın	6.76	4.6	12.4	37.4	2.76	48	52	36	
40	94.Hasta	67	Kadın	9.49	5.5	16.1	49.7	2.61	13	17	22	
41	95.Hasta	41	Kadın	9.06	4.84	12.9	40.8	2.10	13	20	19	
42	96.Hasta	28	Kadın	7.48	4.3	13.6	42.2	2.69	23	28	35	
43	99.Hasta	36	Kadın	12.67	4.62	14.2	41.5	60.0	14	14	40	

Tablo 4.9. Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal ölçümleri (Grup-3)

ÜÇÜNCÜ GRUP Wright (+)												
Hasta Sayısı	Örnek Adı	Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Biyokimyasal Ölçüm Değerleri										
		Yaş	Cinsiyet	WBC	RBC	HGB	HCT	CRP	SEDİM	ALT	AST	GGT
1	24.Hasta	73	Kadın	16.4	4.12	12.6	37.8	60.06	46	15	27	74
2	29.Hasta	55	Kadın	8.56	5.59	16.5	47.5	1.45	5	93	44	67
3	35.Hasta	34	Kadın	5.67	5.04	13.3	40.5	1.53	8	21	23	21
4	36.Hasta	19	Kadın	6.47	5.16	11.4	35.5	3.41	24	28	32	
5	38.Hasta	44	Kadın	15	4.39	9.9	34	6.6	17	22	15	
6	39.Hasta	52	Erkek	9.71	5.23	14.8	43.6	4.57	6	71	49	138
7	44.Hasta	47	Kadın	10.2	5.3	11.4	38.5	1.68	9	19	26	
8	47.Hasta	19	Erkek	10.1	6.05	16.1	48	1.06	2	25	20	32
9	53.Hasta	68	Kadın	7.66	3.38	9.7	30.4	3.6	92	6	8	11
10	57.Hasta	26	Kadın	9.12	4.3	12.8	36.5	0.57	13	13	20	
11	64.Hasta	18	Kadın	3.46	4.41	10.8	33.5	18.76	38	72	72	37

5. TARTIŞMA SONUÇ

Bruselloz, *Brucella* bakterileri tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu İstatistiklerine göre 2015 yılında olgu sayısı 4.173 olarak bildirilmiştir. Morbiditesi 5.3/100 000 tür (45). Semptom ve bulguları nonspesifik olduğundan birçok hastalığı taklit edebilir. Kesin tanı yöntemi kültürdür. Ancak otomatize sistemlerle kan kültüründe yaklaşık 5 gün, kemik iliği kültüründe 7 günde bakteri üretilmektedir. Çeşitli çalışmalarda brusellozlu olguların kan kültüründe %70-80, kemik iliği kültüründe %92 oranında üreme olduğu bildirilmektedir (28). Bruselloz'da serolojik yöntemler tanıya yardımcı önemli testlerdir. Bunlardan Standart Tüp Aglütinasyon (STA) yöntemi ülkemizde sıklıkla kullanılan bir testtir. Ancak, blokan antikorların varlığı tanıyı güçleştirmekte, Coombs testinin gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Biz çalışmada bu gerekliliğin ne oranda olduğunu araştırmaya çalıştık. Ayrıca, blokan antikor gelişen hastalarla diğer *Brucella* hastaları ve kontrol grubu (Grup-1) arasında biyokimyasal parametreler açısından farklılıkları araştırdık.

Gültekin (102), *Brucella* antikorlarının belirlenmesi amacıyla yapmış olduğu ve bruselloz ön tanılı 117 kişiyi kapsayan yüksek lisans tez çalışmasında, dört farklı yöntem kullanmış ve bu testlerden en az birisinin pozitif olduğu 85 hastanın 57'sinin (%67.1) erkek ve 28'inin (%32.9) kadın olduğunu belirtmiştir. Bu hastaların yaşları 5-75 (ortalama 34.0) aralığını kapsamaktadır. Çalışma kapsamında RBT'de (Rose Bengal Testi) iri tanecikli kümeleşme oluşumu pozitif, STA'da 1/40 ve üzeri pozitif, Coombs testinde 1/160 ve üzeri pozitif ve ELISA'da ise 11'den büyük sonuçları pozitif olarak kabul edilmiştir. Serum örneklerinden RBT ile 81'i (%95.3), STA ile 73'ü (%85.9), CT ile 64'ü (%75.3), ELISA ile 67'si (%78.8) pozitif bulunmuştur. ELISA (IgG ve/veya IgM) pozitifliği referans olarak alındığında, testlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri; Rose Bengal için %94.0 ve % 64.0 STA için % 94.0 ve % 80.0, Coombs için % 91.0 ve % 94.0, ELISA IgG için % 86.6 ve %100.0, ELISA IgM için % 70.1 ve % 100.0 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmada, hastalığın klinik şekillerini belirlemek ve çapraz reaksiyon, blokan antikor varlığı, prezon olayı gibi tanıyı olumsuz etkileyecek durumları engellemek için bruselloz kliniği olan kişilere endemik bölgelerde her zaman RBT ve STA'nın yeterli olmadığı, özellikle STA'nın düşük titreleri için

serokonversiyon takibi veya Coombs ve ELISA gibi testlerle laboratuvar tanısının desteklenmesi gerektiği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda, hastaların ateş ve eklem ağrıları nedeniyle, ağırlıklı olarak Dahiliye-Romatoloji polikliniğine başvurdıkları görülmüştür. *Brucella* seropozitif saptanan hastalarla, saptanamayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da bruselloz saptanan olgularda yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır (104, 106, 107).

Ersoy (103), Çanakkale ilinde yapmış olduğu uzmanlık tez çalışmasında, toplamda 500 hasta üzerinde çalışmasını yürütmüştür. Çalışma kapsamında STA'da 1/160 ve üzeri, Coombs testinde ise 1/320 ve üzeri olguları pozitif olarak kabul etmiştir. Çalışmada, cinsiyete göre STA testi sonucunda bir kadının seropozitif olduğunu tespit etmiş olup, Coombs testinde ise 13 erkek (%86.7) ve 2 kadın (%13.3) olmak üzere 15 hastanın seropozitif olduğunu belirtmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, erkeklerin kadınlara oranla istatistiksel anlamda seropozitiflik açısından daha yüksek oranda olduğu belirtilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca, Ersoy çalışma sonuçlarını yaş gruplarına göre incelemiş (18-40 yaş, 41-60 yaş ve 60 yaş üstü), 41-60 yaş grubunun seropozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu tespit etmiştir ($p=0.012$).

Akyıldız (104), 2010 yılında yapmış olduğu uzmanlık tez çalışmasında Vitamin D ve Vitamin D reseptör düzeylerinin bruselloz gelişimi ve hastalığın seyri üzerine etkisinin değerlendirmiş, 86 hasta ve 86 kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımının bruselloz sıklığı üzerinde etkisine bakmıştır. Yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubuna (37.09 ± 13.4) göre hasta grupta (40.86 ± 18.4) daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki farkın istatistiki açıdan anlam taşımadığı saptanmıştır ($p=0.403$). Sonuçlara göre hasta grubun 38 (% 46.9)'i erkek, sağlıklı kontrol grubunun ise 43'ü (% 53.1) erkek olduğunu belirlemiş olup, bruselloz sıklığının kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğunu ancak arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ifade etmiştir ($p=0.445$).

Altun ve ark. (105)'nin yapmış olduğu bir çalışmada, 2011 yılında bruselloz tanısı konulan 50 hastanın yaş, cinsiyet, klinik semptom ve bulguları, rutin laboratuvar sonuçları, Rose Bengal testi, Standart Tüp Aglütinasyon testi (STA), Coombs testi sonuçları ve tedavileri değerlendirilmiştir. Elde etmiş oldukları sonuçlara göre,

hastaların yaş ortalaması 38.2 yıl olup, bunların (16±78) %62'si erkek, %38'i kadındır. Eklem ağrısı (%72), miyalji (%54), halsizlik (%42), terleme (%42) ve iştahsızlık (%28) en sık rastlanan klinik semptomlar olarak tespit edilmiştir. Hastaların daha çok Genel cerrahiye başvurduğu (%36), bunun ise dahiliye (%24), ortopedi (%10), enfeksiyon hastalıkları (%8), beyin cerrahisi (%10), fizik tedavi (%10), üroloji (%6) ve çocuk hastalıklarının (%6) takip ettiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, hastaların 50'sinde Rose Bengal testi pozitif, 48'inde STA sonucu 1/160 ve üzerinde saptanırken, 2 olguda ise Coombs testi pozitif sonuç verdiğini ifade etmişlerdir. Spesifik *Brucella* antikorlu içermesine rağmen blokan antikorlar nedeniyle aglütinasyon vermeyen bruselloz şüpheli hasta serumlarının Coombs serumu ile çalışılması gerektiğinin önemli olduğunu ve değişik semptom ve bulgular sonucunda farklı polikliniklere başvuran eklem ağrısı ve ateş öyküsü olan hastalarda bruselloz'un ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir hastalık olduğunu söylemişlerdir.

Aral ve ark. (106), Kahramanmaraş ilinde yapmış oldukları bir çalışmada, bruselloz hastalığının seroprevalansı üzerine araştırma yapmışlardır. Araştırmaya 1100 kişinin serum örnekleri dahil edilmiştir. Serum örneklerinden 11 (%1)'i seropozitif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, 410 erkeğin 5'inde (%1.2), 690 kadından ise 6'sında (%0.8) seropozitiflik saptamışlardır. Cinsiyet ile seropozitiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görmediklerini belirtmişlerdir ($p>0.05$).

Sivas'ta Alim ve ark. (107) tarafından yapılan başka bir çalışmada, 106 kişinin 56'sının (%52.8) kadın, 50'sinin (%47.2) erkek olduğu, bunların yaş ortalamalarının 40.9 ± 19.6 ($X\pm SD$), yaş aralığının 20-80 olduğu belirtilmiştir. Yaş ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Değerlendirmeye tabi tutulan 106 kişi içerisinde 22'sinde Rose Bengal Testinin pozitif sonuçlandığı rapor edilmiştir. Rose Bengal pozitif çıkan 22 kişiden 16'sında Wright Testinin 1/80 ve üzeri titrede pozitif sonuç verdiğini görmüşlerdir. Bununla birlikte çalışma kapsamında tutulan 106 kişiden 16 (%15.1)'sında *Brucella* seropozitifliği tespit etmişlerdir. Cinsiyete bağlı olarak *Brucella* seropozitifliğinin kadınlarda %5.4, erkeklerde ise %26 ile kayda değer şekilde anlamlı farklılık içinde olduğu rapor edilmiştir ($p<0.05$). Ayrıca bruselloz açısından risk grubu oluşturup-oluşturmamasına göre seropozitifliğe bakılmış, hayvanlara direk temas, hijyen açısından yeterliliğe sahip olmayan et, pastörize edilmeyen süt ve ürünlerinin kullanımı ve meslek gibi özelliklerin risk grubunu oluşturduğu ifade edilmiştir. Risk grubu

içerenlerde seropozitiflik %21.5 iken, risk grubu içermeyenlerde %4.9 oranında saptanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (p<0.05).

Akpınar ve ark. (108), Isparta ve yöresinde bruselloz şüphesi ile incelen hastaların retrospektif analizi ve serolojik testlerin karşılaştırılması isimli yapmış olduğu doktora çalışmasında toplamda 24343 hasta dosyası incelemeye almıştır. Yapılan çalışmada, RB(+) ve SAT 1/160 ve üzeri pozitif olan 382 hastanın yaş, cinsiyet, meslek, klinik bulgu ve laboratuvar bulguları araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, hastalığın kadın ve erkek cinsiyeti açısından eşit oranları yansıttığı, olguların 25–30 yaş aralığında kümелendiği tespit edilmiştir. Seropozitif kişilerde en sık saptanan yakınmalar ateş (% 93), halsizlik (% 90), kas ağrısı (% 80), olarak bulmuştur. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler incelendiğinde; AST >40 İU/lit % 47, ALT >35İU %41, ESR >20 mm/saat % 63, CRP >8 mg/dl % 85 olarak belirlemiştir. Erkeklerin % 11 inde kadınların % 42 sinde anemi tespit edilmiştir. RBT (+) ve SAT 1/160 ve üzeri seropozitif olan 87 serum örneğinde ELISA yöntemi ile *Brucella* Ig G ve *Brucella* IgM çalışılarak ve testler arasında karşılaştırma yaparak, vakaların %82'sinde IgG, %63 ünde Ig M'in pozitif çıktığını saptamışlardır. Çalışmaları sonucunda serolojik testlerin birbirleri ile uyumluluk gösterdiği belirtilmiştir.

Alışkan ve ark.'nın (109), Brusellozun tanısında brucellacapt testinin değerlendirildiği çalışmasında, kan kültürlerinden *Brucella melitensis* izolasyonu yapılan 25 brusellozlu hasta ile 31 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 56 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan alınan serum örneklerinde, STA, Coombs ve Brucellacapt testleri çalışılmış ve 1/160 titre ve üzeri pozitif kabul etmişlerdir. Kültür pozitif hastaların %40'ında (10/25) STA, %92'sinde (23/25) ise hem Coombs hem de Brucellacapt testleri pozitif ($\geq 1/160$) bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise bu testlerden herhangi birinde pozitiflik bulunmamıştır. Coombs ve Brucellacapt test sonuçlarının %100 uyum gösterdiği belirlemiş ve kültür yöntemi referans alındığında Brucellacapt testinin duyarlılığı %92 (23/25), özgüllüğü ise %100 (31/31) olarak hesaplamıştır. Elde etmiş oldukları veriler sonucunda, Brucellacapt testinin bruselloz tanısında Coombs testine benzer şekilde yüksek performansa sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca elde edilen verilerin, kapsamlı bir çalışma gruplarından sağlanacak verilerle desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir.

Arabacı (110), yapmış olduğu çalışmada, Gaziantep'te risk grubunda ve kontrol grubunda bulunan kişilerde *Brucella* ve *Coxiella burnetii* antikorlarını araştırmıştır. Çalışmaya dahil ettiği serum örneklerinde *Brucella* antikor varlığını mikroaglutinasyon testi ve Brucellacapt testi ile araştırmış, $\geq 1/40$ titreler *Brucella* etkenleri ile temasın göstergesi açısından, $\geq 1/160$ titreler brusellozun serolojik tanısı açısından pozitif kabul edilmiş, ELİSA ile şüpheli ve pozitif saptanan örneklerde IFA testi ile doğrulama yapılmıştır. Risk grubunun 83'ü (%27.7) çiftçi, 82'si (%27.3) kasap, 66'sı (%22) laboratuvar personeli, 60'ı (%20) mezbaha işçisi, 9'u (%3) veteriner, kontrol grubunun ise 110'u (%36.7) ev hanımı, 105'i (%35) esnaf, 85'i (%28.3) memurdur. Brucellacapt sonuçlarına göre *Brucella* antikor pozitifliği temas göstergesi açısından; risk grubunda %22, kontrol grubunda %14.7, brusellozun serolojik tanısı açısından; risk grubunda %6.7, kontrol grubunda %2.7 oranında saptanmıştır. Risk ve kontrol grubu arasında *Brucella* antikor pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın amaçlarından biri de blokan antikor varlığının biyokimyasal parametrelerle bir ilişkisi olup olmadığı idi. Ancak yapılan araştırmalarda GGT ve WBC dışında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır. GGT (gama glutamil transferaz) büyük oranda karaciğerden salgılanan bir enzimdir. GGT değeri karaciğer sağlığı hakkında fikir verir. GGT'nin normal değeri 8-38 U/L olarak kabul edilmektedir. WBC (White Blood Cells) kemik iliği, lenf bezleri, dalak ve timüs bezinde üretilir. Yüksekliği enfeksiyon varlığını gösterir. WBC ölçümlerinde Grup-1 ile Grup-2 ($p=0.019$) ve Grup-2 ile Grup-3 ($p=0.046$) arasında anlamlı bir farklılık vardır. Çalışmada coombs pozitif hastalarda GGT değerleri normal saptanırken, normal antikorların üretildiği Wright pozitif olgularda daha yüksek görölmektedir. WBC ve GGT'nin blokan antikor saptanan bruselloz olgularında neden normal sınırlarda çıktığı daha geniş serilerde araştırılması gereken bir konudur. Sedim anlamlılığı ise Akut faz reaktanlarını ortaya çıkaran bir testtir. Yaptığımız çalışmada sedimantasyonda Grup-1 ile Grup-2 veya Grup-3 arasında anlamlı bir sonuç ilişki çıkmasa da bulunan sonuçlar, anlamlı farklılık değerine yakındır. Bu sebeple bruselloz hastaları ile biyokimyasal parametrelerden sedimantasyon ilişkisinin araştırılması da önerilmektedir.

Çalışmamıza 100 bruselloz ön tanılı hasta serumu dahil edilmiştir. Çalışmada öncelikle Wright testi uygulanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda 89 örnekte Wright (-) bulunmuştur. Wright negatif olanlarda Coombs testi uygulanmış, 43 (%48.3) örnekte

Coombs testi pozitif olarak belirlenmiştir. Bu durum, *Brucella* ön tanısı ile gelip sadece STA yapılan hastaların ne oranda tanı alamayacağını önemli bir göstergesidir.

Bu çalışma, *Brucella* serolojisinde STA ile yalancı negatif sonuçlara yol açan blokan antikorların sıklığının ihmal edilemeyecek kadar yüksek oranda (%48.3) olduğunu göstermektedir. Bu yüksek oran nedeniyle bazı çalışmalarda STA sonuçlarının Coombs veya ELISA gibi diğer serolojik yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, *Brucella* tanısında kullanılan yöntemlerden olan Wright ve Coombs testinin duyarlılıklarına baktığımızda Coombs testinin duyarlılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (102,108). Yaptığımız çalışmada da coombs testinin pozitifliğini ve dolayısıyla blokan antikor oranını yüksek bulduk. Bu nedenle *Brucella* ön tanısı ile başvuran hastalarda mutlaka Coombs testinin de çalışılması ya da ekonomik kayıpları önlemek bakımından sadece *Brucella* Coombs testi çalışılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Tun TN. Prevalence survey of bovine Brucellosis (*Brucella abortus*) in dairy cattle in Yangon, Myanmar. Master of Veterinary Public Health, Chiang Mai University and Freie Universitat, Berlin. 2007.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human Brucellosis- A Review. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):775–86.
3. Şimşek H. [Brucellosis] Aylık Epidemiyoloji Raporu. 2004;3(2):89.
4. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005;2669-2674.
5. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye’de Bruselloz: Genel Bakış. *Klinik Dergisi*. 2006;19: 87-97.
6. Altındış M. Afyon Bölgesi Besicilerinde, Kasaplarda, Süt Ürünleri Toplayıcısı Ve İmalathanelerinde Çalışanlarda Bruselloz Seropozitifliği. *İnfek Dergisi*. 2001;15(1): 11–5.
7. Büke ÇA, Çiçeklioğlu M, Erdem İ, Özacar T. Süt Ürünleri İşleyicilerinde Bruselloz Prevalansı Ve Brusellozu Bilme Durumu. *İnfek Derg*. 2000; 14:321-5.
8. Ruiz JD, Sanchez G, Rehuera JM, Martin L. Rose Bengal Test: Diagnostic Yield And Use For The Rapid Diagnosis Of Human Brucellosis İn Emergency Departments İn Endemic Areas. *Clin Microbial Infect*. 2005;11(3): 221–5.
9. Bricker BJ. Diagnostic Strategies Used For The Identification Of *Brucella*. *Vet. Microbiol*. 2002;90(1–4):433–4.

- 10.** Kılıç S. Bruselloz: Mikrobiyolojik Tanı. Türkiye Klinikleri J Infect Dis Special Topics. 2012; 5(1):46-66.
- 11.** Lindquist D, Chu MC, Probert WS. *Francisella* and *Brucella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. ASM Press, Washington D.C. p. 2007; 815-3.
- 12.** Nielsen K, Yu WL. Serological diagnosis of brucellosis. Prilozi. 2010; 1:65-89.
- 13.** Al Dahouk S, Nöckler K. Implications Of Laboratory Diagnosis On Brucellosis Therapy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(7):833-45.
- 14.** Young EJ. Serologic Diagnosis Of Human Brucellosis: Analysis Of 214 Cases By Agglutination tests And Review Of The Literature. Rev Infect Dis. 1991;13: 359-72.
- 15.** Alışkan H. Kültür Ve Serolojik Yöntemlerin İnsan Brusellozu Tanısındaki Değeri. Mikrobiol. Bul. 2008; 42:185-195.
- 16.** Madkour MM. Bruselloz. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 20:205-211.
- 17.** Arda M. Türkiye’de Hayvan Brusellozunun Durumu Ve Bruselloz Mücadele Projesi. 1.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, Bilgehan Basımevi, İzmir. 1987;166–177.
- 18.** Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med. 2005; 352(22): 2325-36.
- 19.** Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global Burden Of Human Brucellosis: A Systematic review Of Disease Frequency. PLoS Negl Trop Dis. 2012a; 6(10): e1865.
- 20.** Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical Manifestations Of Human Brucellosis: A Systematic Review And Meta-Analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2012b;6(12): e1929.

21. Sümerkan B. *Brucella* türleri. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (Editörler), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002;2:1647-1652
22. Aydın N. Brusella *İnfeksiyonları*, Özel Mikrobiyoloji, Bakteriyel infeksiyöz Hastalıklar, A.Ü. Vet. Fak. Yayınları No.386, Ankara: A.Ü. Basımevi. 1982;225-254.
23. Baysal B:Brucella, Ustaçelebi Ş. (ed):Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. kitabında 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 1999:571-577.
24. www.wikipedia.org. (*Brucella melitensis*)(2017).
25. Whatmore, AM. Current Understanding Of The Genetic Diversity Of *Brucella*, An Expanding Genus Of Zoonotic Pathogens. *Infect Genet Evol.* 2009; 9:1168–84.
26. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997; :213–21.
27. Sözen TH: Bruselloz. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Cilt 1, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:636-642.
28. Baysal B. *Brucella*. Ustaçelebi Ş(editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. I. Baskı: Ankara. Güneş Kitabevi. 1999;571-577.
29. Aydın, FE. Süt ve Süt Ürünlerinde *Brucella* Cinsi Bakterilerin Araştırılması 2007; Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Mersin: Mersin Üniversitesi.
30. Verger JM, Grimont F, Grimont PA, Grayon M. *Brucella*, A Monospesific Genus As Shown By Deoxyribonucleic Acid Hybridization. *Int J Syst Bacteriol.* 1985;35: 292-5

31. Serttaş, B. Isparta İl ve İlçelerinde Çiğ Sütlerde *Brucella abortus*'a Karşı Oluşturulan Antikorların ELISA ve RİNG Testleri ile Araştırılması 2006; Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Isparta.
32. M. J. Pickett, M.J ve J. G. Calderone, J.G. Criteria for Identification of *Brucella* Species, Am J Public Health Nations Health. California. 1963;53(4): 655–656.
33. Alton, G. G., Jones, L. M., Angus, R. D. ve Verger, J. M. Techniques for the Brucellosis laboratory, INRA, Paris. 1998;383-422.
34. Altay G. Kültür Pozitif 70 Bruselloz Hastasının Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi & Antibiyotik Duyarlılıklarının E-Test Yöntemi ile İncelenmesi 2008; Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
35. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, İzmir. 1992;203-207.
36. Bilgehan H. *Brucella*. Klinik Mikrobiyoloji-Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10.baskı, Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 2004;157-168.
37. Abdelkareem, A. A. Trakya Yöresinde Yetiştirilen Sığırların Sütlerinden *Brucella* Türlerinin Varlığını Bakteriyojik ve Moleküler Yöntemlerle Karşılaştırılmalı Olarak Araştırılması 2008; Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
38. Shapiro D., S ve Wong J., D. *Brucella*. Murrey, P. R, Baron E. P., Faller, M. A., Tenover, F. C, Yolken, R, H. (Ed). Manual of Clinical Microbiology, 7. Edition, American Society for Microbiology, 1999;625-629.
39. Badur, S. Bruselloz'da Serolojik Tanı ve Seroepidemioloji. *Klinik Derg.* 1990;3(1):17-20.

40. Çetinkaya Z. *Francisella ve Brucella*. İçinde: Klinik Mikrobiyoloji, Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, (Çeviri editörleri). *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Jorgensen JH. 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009;815-834.
41. Haque N, Bari MS, Hossain MA, Muhammad N, Ahmed S, Rahman A, Hoque SM, Islam A. An overview of Brucellosis. *Mymensingh Medical Journal*. 2011; 20:742-747.
42. Doğanay M, Aygen B, Esel D. Brucellosis due to blood transfusion. *Journal of Hospital Infection*, 2001;49: 151-152.
43. Palanduz A, Palanduz S, Güler K, Güler N. Brucellosis In A Mother And Her Young Infant: Probable Transmission By Breast Milk. *International Journal of Infectious Diseases*, 2000;4: 55-56.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases. *Morbidity Mortality Weekly Report*, 2003, 50: 1-108.
45. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (www.thsk.gov.tr) (23 Mart 2016).
46. Lang, R., Banai, M., Lishner, M., Rubistein, E. Brusellozi: International 3–Journal of Mikrobial Agents. 1995;5: 203–208.
47. Turkcapar, N., Kurt, H. Bruselloz, Gram Negatif Bakteriler 6, Enfeksiyon Hastalıkları Serisi. 2003;7 (3): 23–28.
48. Özinel MA. *Francisella ve Brucella*. İçinde: Tıbbi Mikrobiyoloji, Başustaoğlu A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, Yapar M, (Çeviri editörleri). *Tıbbi Mikrobiyoloji*, Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. 6. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2010; 357-363.
49. Young EJ. *Brucella species*, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York Churchill Livingstone, 2: 2000;2386-2392.

- 50.** Hahn H, Kaufmann SHE. Cell-Mediated Immunity In Bacterial Infections. *Rev Infect Dis*, 1981;3: 1221-50.
- 51.** Suraud V, Jacques I, Olivier M, Guilloteau LA. Acute Infection By Conjunctival Route With *Brucella Melitensis* Induces IgG + cells and IFN-gamma Producing Cells In Peripheral And Mucosal Lymph Nodes In Sheep. *Microbes Infect*, 2008;10:1370-8.
- 52.** Corbel MJ. *Brucella*. "Collier L, Balows A, and Sussman M(eds.): Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infection.", Georgina Bentliff, U.K., 1998;829.
- 53.** Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A Study Of Secreted Cytokine Profile In Human Brucellosis. 11 th ECCMID 1-4 April Congress Book, İstanbul, Turkey. 2001;601.
- 54.** Ko J, Splitter GA. Molecular Host-Pathogen Interaction In Brucellosis: Current Understanding And Future Approaches To Vaccine Development For Mice And Humans. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16:65.
- 55.** Ko J, Gendron-Fitzpatrick A, Splitter GA. Susceptibility of IFN regulatory factor-1 and IFN consensus sequence binding protein-deficient mice to brucellosis. *J Immunol*. 2002; 168:2433.
- 56.** Yingst, S., Hoover, DL. T Cell Immunity To Brucellosis. *Crit Rev Microbiol*. 2003; 29:313.
- 57.** Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP. The Innate Immune Response Against *Brucella* In Humans. *Vet. Microbiol*. 2002; 90:383.
- 58.** Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;897-909.
- 59.** Rook, GA. The Role Of Vitamin D In Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1998;138: 768 70.

- 60.** Chan, TYK. Vitamin D Deficiency And Susceptibility To Tuberculosis. *Calcif Tissue Int.* 2000;66: 476- 8.
- 61.** Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific Antibodies Profile İn Human Brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1992;14: 131-140.
- 62.** Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F. Specific Antibodies Detected During Relapse Of Human Brucellosis. *J Infect Dis.* 1998; 157(5):918-924.
- 63.** Ertek, M. Bruselloz: Klinik formları ve özellikleri. *Ankem Dergisi.* 2003;17: 333-335.
- 64.** Geyik, MF. Brusellozun klinik formları. *Klinik XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi.* 2003;209-210.
- 65.** Dilmener, M. Bruselloz'un Klinik Prezantasyonları. *Klinik Dergisi.* 1990;3: 23-25.
- 66.** Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinoza A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clinical Infectious Diseases.* 1999;29: 1440-1449.
- 67.** Ateş Ö, Çaylı SR, Koçak A, Kutlu R, Önal RE, Tekiner A. Spinal Epidural Abscess Caused By Brucellosis. *Neurologia Medico Chirurgicala.* 2005;45: 66-70.
- 68.** Ablin J, Mevorach D, Eliakim R. Brucellosis And The Gastrointestinal Tract. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1997;24: 25-29.
- 69.** Jorens PG, Michielsens PP, Van den Enden EJ, Bourgeois NH, Van Marck EA, Krueger GR, Ramon AM, Van Maercke YM. A rare cause of colitis-*Brucella melitensis*. Report of a case. *Diseases of the Colon and Rectum.* 1991;34: 194-196.
- 70.** Cesur S, Çapar Y, Demir P, Kurt H, Sözen TH, Tekeli E. *Brucella* Orşiti: Dört Olgunun İncelenmesi. *Klinik Dergisi.* 2002;15: 22-24.

- 71.** Madkour, MM. Brucellosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw-Hill publication. 1998;969-971.
- 72.** Heper Y, Yılmaz E, Akalın H, Mıstık R, Helvacı S. Nörobruselloz: 9 Olgunun irdelenmesi. *Klinik dergisi*. 2004;17: 99-102.
- 73.** McLean DR, Russell N, Kahn MY. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;15: 582-590.
- 74.** Özdemir D, Albayrak F, Cesur S, Gönenli B, Sözen TH, Tekeli E. Bir nörobruselloz olgusu. *İnfeksiyon Dergisi*. 2003;17: 499-500.
- 75.** Al-Jubair K, al-Fagih MR, Ashmeg-A, Belhaj M, Sawyer W. Source Cardiac operations during active endocarditis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1992;104: 487-490.
- 76.** Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and Respiratory System. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37: 95-99.
- 77.** Simsek, F., Yildirmak, MT., Gedik, H., Kantmürk, A., Iris, EN. Pulmonary involvement of Brucellosis: a report of six cases. *African Health Sciences*. 2011;11: 112-116.
- 78.** Turkulov V, Madle-Samardzija N, Canak G, Gavrancić C, Vukadinov J, Doder R. Various clinical manifestations of brucellosis infection. *Medicinski Pregled*. 2008;61: 517-520.
- 79.** Bekci TT, Kesli R. Pulmoner Tutulum Gösteren Bruselloz Olgusu. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;70: 16-18.
- 80.** Gotuzzo E, Cellillo C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 2nd Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992; 1513-1521.

- 81.** Berger, TG., Guill, MA., Goette, DK. Cutaneous lesions in brucellosis. *Archives Dermatology*. 1981;117: 40-42.
- 82.** Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *Ankem dergisi*. 2003;17: 336-339.
- 83.** Tansel, Ö., Yavuz, M., Kuloğlu, F., Akata, F. Trakya üniversitesi hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2003;17: 1-4.
- 84.** Gedikoğlu, S., Helvacı, S., Özakın, C., Gökırmak, F., Kılıçturgay, K. Detection of *Brucella melitensis* by Bactec NR 730 and Bactec 9120 system. *Eur. J. Epidemiol*. 1996;12: 649-650.
- 85.** Young, E.J. *Brucella* species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases.7th Ed. Philadelphia: Churcill Livingstone. 2010;s.: 2921-25.
- 86.** Eduwardo G, Carlos C. *Brucella*. In: Sherwood L, Gorbach Md, John G, Barlett MD, Neil R, Blackow MD. (Eds). Infectious Diseases 2nd Ed. Philadelphia: Wb Saunders Company. 1998; s.:1837-1845.
- 87.** Dahouk, S.A., Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clin. Lab*. 2003;49: 487-505.
- 88.** Redkar R, Rosa S, Bricker B, Delvecchio V. RealTime Detection of *Brucella abortus-Brucella melitensis* and *Brucella suis*, *Mol. Cell. Probes*. 2001;5: 43-52.
- 89.** Kılıçturgay K. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa. 1994; s.:135-139.
- 90.** Bilgehan, H. Bruselloz Tanısında Aglutinasyon, Klinik Mikrobiyoloji Tanı. 3.Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir. 2002; s.223-227

- 91.** Nöckler K, Dahouk SA, Neubauer H, Tomasso H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-A review of the literature. PART-II: Serological test for 71 brucellosis. Clin Lab. 2003; 498:577-89 .
- 92.** Willke Topçu A, Söyletir G, Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji G. Kitapevi Ankara. 1999; s.: 571-577.
- 93.** Yaprak, I., Bakiler, A.R., Kansoy, S. Clinical picture in childhood brucellosis. İn: Tümbay E, Hilmi S, Arığ Ö (eds), *Brucella* and Brucellosis in man and animals. 1st ed. Turkish Microb. Society, İstanbul. 1991; 16:109-122
- 94.** Tümtürk, A., Yetkin, M.A., Tülek, N., Kılıç, D. Brusellozun tanı ve takibinde serum aglütinasyon testi ve "enzyme-linked immunosorbent assay" yönteminin yeri. Klimik Dergisi. 2004;17(2):107-12.
- 95.** Casao MA, Navarro E, Solera J. Evaluation of Brucellacapt for the diagnosis of humanbrucellosis. J Infect. 2004;49: 102-8.
- 96.** Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Brusellozis. Güncel Pediatri. 2004; 2:39-43.
- 97.**Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Dergisi*. 2005; 3:26-29.
- 98.** Schutze GE, Jacobs RF. *Brucella*. İn: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed., Philadelphia: WB Saunders. 2013;980-982.
- 99.** Ural O. Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. *Klimik Dergisi*. 2005; 18:106-108.
- 100.** Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008.
- 101.** Klinik Bakteriyoloji Tanı Standartları Çalışma Grubu. T.C. Sağlık Bakanlığı. (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>). (1 Ocak 2015).

- 102.** Gültekin Esra. Bruselloz Ön Tanılı Hastaların Serumlarında *Brucella* Antikorlarının Belirlenmesi Amacıyla Kullanılan Çeşitli Serolojik Yöntemlerin Karşılaştırılması. 2012; Atatürk Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Yüksek lisans Tezi.
- 103.** Ersoy Tuğba. Çanakkale İli Ezine İlçesinde Bruselloz Seroprevalansı. 2014; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi/ Uzmanlık Tezi.
- 104.** Akyıldız Özay. Vitamin D Ve Vitamin D Reseptör Düzeylerinin Bruselloz Gelişimi Ve Hastalığının Seyri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. 2011; Çukurova Üniversitesi/ Uzmanlık Tezi.
- 105.** Altun Uludağ Hatice, Özel Yakup, Yıldırım Filiz. İkinci Basamak Bir Hastanedeki Bruselloz Olgularının Değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2013; 30:187-190
- 106.** Aral Murat, Doğramacı Köprülü Nazik, Ekerbiçer Hasan Çetin, Gü Mustafa, Çıragil Pınar, Alkış Koçtürk, Sümeyra. Kahramanmaraş İl Merkezinde Bruselloz Hastalığının Seroprevalansı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2011; 4:1
- 107.** Alim Ahmet, Özdemir Levent, Arslan Seher, Nur Naim, Sümer Haldun. Sivas'ın Bir Köyünde Brusella Seroprevalansı. *Toplum Hekimliği Bülteni*. 2006; 25:1
- 108.** Akpınar Orhan. Isparta İli ve Yöresinde Bruselloz Şüphesi İle İncelenen Hastaların Retrospektif Analizi ve Serolojik Testlerin Karşılaştırılması. 2012; Erciyes Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Doktora Tezi.
- 109.** Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, Demiroğlu YZ, Yazıcı AC, Arslan H Brusellozun Tanısında Brucellacapt Testinin Değerinin Araştırılması *Mikrobiyoloji Bülteni*. 41: 2007;591-595.
- 110.** Arabacı P. Risk Grubunda Bulunan İnsanlarda *Brucella* ve *Coxiella Burnetii* Antikorlarının Serolojik Yöntemlerle Araştırılması. 2011; Gaziantep Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Yüksek Lisans Tezi.

EKLER

EK 1

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	'Brucella Tanısında Coombs Testinin Yeri		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	86		
KARAR BİLGİLERİ	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DIĞER:	☐	
Karar No:2016 /86	Tarih: 21.03.2016		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Feridun İŞİK	GÖĞÜS CERRAHİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Bünyamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Yasemin ZER	MIKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Betül TAŞ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
İrem ELBEYLİ	MİMAR	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
İmza:

Min

Elden teslim aldım
Orhan TURAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	'Brucella Tanısında Coombs Testinin Yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	86

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Tekin KARSLIĞIL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji A.D			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ürsiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
Diğer	Belge Adı			Açıklama		

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİR

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Gaziantep'in Şehitkamil İlçesinde doğdu. 2010-2014 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde okudu. 2014 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı.

