

T.C
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BRUSELLOZ OLGULARININ KLİNİK,
LABORATUVAR BULGULARI, TEDAVİ SONUÇLARI
VE KOMPLİKASYON ORANLARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Betül SÜMER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

ERZİNCAN-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Brusellozis Tanımı	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Bulaş Yolları.....	6
2.5. Bakteriyolojik Özellikler	7
2.5.1. Bakterinin Türleri	7
2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikler	8
2.5.2.1. Biyotip Düzeyinde İdentifikasyonları	9
2.5.2.2. Antijenik Özellikler.....	12
2.5.2.3. Genetik Özellikler	12
2.5.2.4. Direnç Özellikleri.....	13
2.6. Patogenez.....	13
2.7. Konak İmmünitesi	15
2.8. Klinik Belirti ve Bulgular	15
2.8.1. Asemptomatik veya Subklinik Bruselloz	16
2.8.2. Akut Bruselloz	16
2.8.3. Subakut Bruselloz	16
2.8.4. Kronik Bruselloz.....	16
2.8.5. Relaps.....	16
2.9. Komplikasyonlar	17
2.9.1. Gastrointestinal Sistem	17

2.9.2. Hepatobiliyer Sistem.....	17
2.9.3. İskelet Sistemi.....	18
2.9.4. Sinir Sistemi.....	18
2.9.5. Genitoüriner Sistem	19
2.9.6. Gebelik.....	19
2.9.7. Kardiyovasküler Sistem.....	19
2.9.8. Solunum Sistemi	20
2.9.9. Hematopoetik Sistem.....	20
2.9.10. Deri Komplikasyonları	21
2.9.11. Göz Komplikasyonları.....	21
2.10.Tanı.....	21
2.10.1. Direkt Tanı Yöntemleri.....	23
2.10.1.1. Kültür	23
2.10.1.2. Moleküler Testler	24
2.10.1.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	24
2.10.1.2.2. Restriction Fragment Length Polimorfizm (RFLP)	24
2.10.2. İndirek Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler).....	24
2.10.2.1.Hızlı aglütinasyon Testleri	25
2.10.2.1.1. Rose Bengal Testi.....	25
2.10.2.1.2. Lam aglütinasyon Testi(Spot Test)	25
2.10.2.1.3. Mikroaglütinasyon Testi.....	25
2.10.2.1.4. Kart Test	25
2.10.2.2. Tüp Aglütinasyon Testleri.....	25
2.10.2.2.1. Serum Aglütinasyon Testi (SAT) [Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA)] (Wright Aglütinasyon Testi).....	25
2.10.2.2.2. İndirek Coombs	26
2.10.2.2.3. Diamino 6,9 Etoxy Acridin (Rivanol) ve 2- Merkapto Ethanol'lü Aglütinasyon Testi	26
2.10.2.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)	26
2.10.2.4. Kompleman Fiksasyon Testi.....	27
2.10.2.5. Brucellaapt Testi.....	27
2.10.2.7. Brusella Dipsitik	27
2.10.2.8. Floresan polarizasyon deneyi.....	27
2.10.2.9. İmmünfloresan Test	28

2.10.2.10. Deri Testleri	28
2.10.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri	28
2.11. Tedavi	28
2.12. Korunma	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Bruselloz Olgu Tanımı	31
3.2. Olguların Klinik Sınıflandırılması.....	31
3.3. Çalışma Dışı Bırakma Ölçütü.....	31
3.4. Laboratuvar Verilerinin Sınıflandırılması	32
3.5. Nonspesifik Testlerin Laboratuvar Sonuçlarının Tanımı	33
3.6. Spesifik Testler.....	33
3.6.1. Rose Bengal Testi	33
3.6.2. Standart Tüp Aglütinasyon Testi	34
3.6.3. Kültür	35
3.7. Radyolojik Görüntüleme	35
3.8. Tedavi	35
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKÇA.....	73

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Brucella Türlerinin Ayırt Edici Özellikleri	11
Tablo 2. Bruselloz Tanısı İçin Laboratuvar Kriterleri.....	21
Tablo 3. Bruselloz Direk ve İndirek Tanı Testleri	22
Tablo 4. Laboratuvar Verilerinin Sınıflandırılması.....	32
Tablo 5. Olguların Yaş Aralıkları, Yaş Ortalaması ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	37
Tablo 6. Ek Komorbidite Varlığı ve Sık Görülen Hastalıkların Dağılımı.	38
Tablo 7. Olguların İkamet Ettikleri İl ve İlçelere Göre Dağılımı.....	39
Tablo 8. Olguların Başvuru Sırasındaki Yakınma Sıklıkları.....	41
Tablo 9. Olguların Fizik Muayene Bulguları	41
Tablo 10. Olguların Nonspesifik Laboratuvar Verileri	42
Tablo 11. Laboratuvar Değerlerinin Ortalaması	42
Tablo 12. Brusella RB ve STA Test Sonuçları	43
Tablo 13. Klinik Sınıflama ve CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 14. Kan kültürlerinde Üreme Durumuna Göre Serum CRP Değerleri	44
Tablo 15. Klinik Sınıflamaya göre Kan Kültürlerindeki Üreme Durumu.....	44
Tablo 16. Kan Kültürlerindeki Üreme Durumu ile Brucella STA Testi Titrelerinin Arasındaki İlişki	45
Tablo 17. Komplikasyon Yüzdesi ve Oranları	46
Tablo 18. Komplikasyonların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.	46
Tablo 19. Komplike Olguların Organ Tutulumlarında Dağılımlar	47
Tablo 20. Tedavi Rejimleri ve Kullanım Sıklıkları.....	50
Tablo 21. Komplikasyonlara Göre Tedavi Seçenekleri, Süreleri ve Tedavi Yanıtları	51
Tablo 22. İkili ve Üçlü Tedavi Rejimlerine Göre Klinik Yanıtlar	53
Tablo 23. Klinik Sınıflama ve Relaps Arasındaki İlişki	53
Tablo 24. Komplikasyon ile Relaps Arasında Değerlendirme.....	54
Tablo 25. Çeşitli Bruselloz Çalışmalarında Saptanan Başvuru Yakınmaları.....	57
Tablo 26. Çeşitli Bruselloz Çalışmalarında En Sık Görülen Klinik Bulgular.....	58
Tablo 27. Yapılan Çeşitli Çalışmalarda Laboratuvar Verileri.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada İnsan Brusellozu İnsidansı	3
Şekil 2. Bruselloz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye.	4
Şekil 3. Bruselloz Morbidite Hızının En Yüksek Olduğu İller-2017	5
Şekil 4. Olguların Cinsiyet ve Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı	37
Şekil 5. Hastaların Bulaş Yollarına Göre Dağılımı	38
Şekil 6. Hastaların Şikayetlerinin Başladığı Aylar ve Hasta Sayıları.....	39
Şekil 7. Klinik Form Görülme Oranları.....	40
Şekil 8. Sakroileit ve Epididimorşit Tutulumu Olan Olguların Yaşlara Göre Dağılımı	48
Şekil 9. Epididimorşit ve Sakroileit Tutulumu Olan Olguların Yaşlarının Karşılaştırılması	49

KISALTMALAR

2-ME	2-Merkaptoetanol
AC	Akciğer
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
<i>B. abortus</i>	<i>Brucella abortus</i>
<i>B. canis</i>	<i>Brucella canis</i>
<i>B. cetecae</i>	<i>Brucella cetecae</i>
<i>B. maris</i>	<i>Brucella maris</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. pinnipediae</i>	<i>Brucella pinnipediae</i>
<i>B. suis</i>	<i>Brucella suis</i>
BACTEC	Becton Dickinson
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
CBC	Tam kan sayımı
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
CO ₂	Karbondioksit
CRP	C-reaktif protein
CT	Coombs testi
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EKO	Ekokardiyografi
ELİSA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMB	Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
Faktör V	Nikotin amid dinükleotid
Faktör X	Hemin
FPA	Floresans Polarizasyon Testi
GIS	Gastrointestinal sistem
IG	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
IFT	İmmunfloresan Test
KC	Karaciğer
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KDO	2-keto-3 deoksioktulosonik asit
KFT	Kompleman Fiksasyon Testi
KVS	Kardiyovasküler sistem
LPS	Lipopolisakkarid
MDP	Metilen difosfonat

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
N-acil-D-perozamin	4-6 dideoksi-4-amino-D-mannoz
N-formil perosamin	4-formamido, 4, 6-dideoksi D-mannoz
OMP	Dış membran proteinleri
OM	Dış membran
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
R	Pürtüklü
RB	Rose Bengal
RES	Retikülo endotelyal sistem
RFLP	Restriction Fragment Length Polimorphism
RIA	Radioimmunoassay
Rivanol	Diamino 6, 9 Etoxy Acridin
RNA	Ribonükleik asit
RSHM	Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi
RTD	Rutin test dilüsyonu
S	Düz
SDA	Serum dekstroza agar
Se	Selenyum
ST	Spot Test
STA	Standart Tüp Aglutinasyon
Tb	Tbilis
Th1	Tip 1 hücreler
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TMP-SMZ	Trimetoprim/Sulfametoksazol
USG	Ultrasonografi
Zn	Çinko
X-Ray	Direk grafi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin sonuna gelirken bu uzun ve zorlu süreçte bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, eğitim sürecim boyunca desteğini ve güvenini daima hissettiğim, aynı zamanda tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük emeği ve katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ' ye,

Eğitim sürecim boyunca hiçbir konuda yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Dr. Öğrt. Üyesi Umut Devrim BİNAY'a , Dr. Öğrt. Üyesi Orçun BARKAY'a, Uzm. Dr. Özlem GÜL'e,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen, her durumda yanımda olan, bugünlere gelmemde en çok emeği olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Semra SÜMER ve canım babam Enver SÜMER'e,

Güzellikleri ve zorluklarıyla içiçe olan bu eğitim sürecimde her zaman yanımda olan kardeşlerim Selim SÜMER, Selçuk SÜMER ve Reyhan ŞAHİN'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Betül SÜMER

ÖZET

Bruselloz Olgularının Klinik, Laboratuvar Bulguları, Tedavi Sonuçları ve Komplikasyon Oranlarının Retrospektif Analizi

Amaç: Bu araştırmada Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servis ve/veya polikliniğinde izlenen Bruselloz tanısı almış hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tedavi ve sonuçları, komplikasyon oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014- Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde bruselloz tanısı almış 291 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş ve cinsiyete göre dağılımları, taze süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsü, hayvancılık ile uğraşp uğraşmadıkları, şikayet süreleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tanı ve tedavi yöntemleri yönünden değerlendirildi. Tüm olgularda tanı; klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin pozitif olması ($\geq 1/160$ titre veya en az iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinde titrede 4 kat artış) ve/veya pozitif kan kültürü ile konuldu. Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik verilerde Ki Kare analizi yapıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan değişkenlerde istatistiksel değerlendirme Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Araştırmaya katılan 291 olgunun 148'i (%50,9) erkek; 143'ü (%49,1) kadındı. Yaş ortalaması $45,25 \pm 15,82$ olarak hesaplandı. Olası bulaş yolu olarak en sık taze süt ve süt ürünleri tüketimi ile doğrudan hayvan teması tespit edildi. En sık semptomların eklem ağrısı, halsizlik ve ateşlenme olduğu belirlendi. Şikayetlerin en çok yaz aylarında başladığı tespit edildi. Klinik sınıflama ile serum CRP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$). Klinik sınıflama ve kan kültüründe üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,05$). Komplikasyon oranı %18,9 iken en sık kas-iskelet sistemi tutulumu gözlemlendi. Cinsiyet ile komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Erkeklerde en sık genitoüriner sistem, kadınlarda

en sık kas-iskelet sistemi komplikasyonu tespit edildi. Komplikasyon gelişme durumu ile relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). En sık doksisisiklin+rifampisin tedavisi verildi. Relaps oranı %9,6 olarak saptandı. Relaps görülme süresi ortalama $5,22\pm3,27$ ay olarak hesaplandı. Klinik sınıflama ile hastalarda relaps gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Aseptomatikten sepsise kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Nonspesifik laboratuvar bulguları olmakla birlikte bölgemizde lökopeni, trombositopeni, anemi etyolojisi araştırılırken ayırıcı tanıda bulunması gerekir. Morbiditesi, mortalitesi ve sekel sonuçları göz önüne alındığında erken tanı-tedavi ve organ tutulumlarının saptanması oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Brucella melitensis*, Bruselloz, Serum tüp aglütinasyon testi, Komplikasyon, Zoonoz

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Clinical, Laboratory Findings, Treatment Results and Complication Rates of Brucellosis Cases

Objective: In this research, it was aimed to determine the demographic and clinical characteristics, laboratory findings, treatments and treatment results, and complication rates of patients diagnosed with brucellosis who were followed up in Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology service and/or outpatient clinic.

Material and Methods: The files of 291 patients whom applied to our in- and outpatient clinic and diagnosed as brucellosis between January 2014 and December 2019 were analyzed retrospectively. Cases were evaluated in terms of their distribution by age and gender, history of fresh milk and dairy product consumption, animal husbandry history, complaints on admission, duration of complaints, physical examination and laboratory findings, diagnosis and treatment methods. All cases are diagnosed by clinical signs and positive standard tube agglutination test ($\geq 1/160$ titers or 4-fold increase in titer in double serum samples taken at least two weeks apart) and/or a positive blood culture. Data obtained in the study were analyzed by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 program. Chi-square analysis was performed for categorical data. In the comparison of two groups, statistical evaluation in variables that do not fit the normal distribution were examined by Mann Whitney U test.

Results: 148 (50,9%) of 291 cases participating in the study were male; 143 of them (49,1%) were female. Average age was calculated as $45,25 \pm 15,82$. The most frequent possible transmission route was detected as contact with infected animals and consumption of fresh milk and dairy products. The most common symptoms were joint pain, weakness, and fever. It was determined that the patients mostly applied in the summer months. A statistically significant correlation was found between clinical classification and serum CRP levels ($p < 0,05$); clinical classification and positive blood culture ($p < 0,05$). While the complication rate was 18,9% , the most common complication was musculoskeletal involvement. There was no statistically significant

relationship between genders and complication rates ($p > 0,05$). The most common complications were genitourinary system involvement in men and musculoskeletal involvement in women. There was no statistically significant difference between development of complications and relapse ($p > 0,05$). Doxycycline and rifampicin treatment was given most frequently. The relapse rate was 9,6%. The mean time to relapse was calculated as $5,22 \pm 3,27$ months. There was no statistically significant relationship between clinical classification and relapse occurrence ($p > 0,05$).

Conclusion: Brucellosis is seen as endemic in our country. It can present with a wide clinical range from asymptomatic illness to sepsis. Although there are nonspecific laboratory findings, differential diagnosis should be made when investigating the etiology of leukopenia, thrombocytopenia and anemia in our region. Considering its morbidity, mortality and sequelae results, early diagnosis-treatment and detection of organ involvement are very important.

Keywords: *Brucella melitensis*, Brucellosis, Complication, Serum tube agglutination test, Zoonosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz gelişmiş ülkelerde eradike edilmiş bir hastalık olmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hem hayvanlar hem de insanlar için yüksek oranda morbiditeye neden olmaktadır. Ekonomik kayıp nedeni olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Enfekte hayvan veya sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması, enfekte aerosollerin inhalasyonu veya konjonktivaya inokülasyonu veya pastörize edilmeyen süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşır. Çiftçiler, veteriner hekimler, mezbahane çalışanları ve laboratuvar çalışanları arasında sık görülmesi nedeniyle meslek hastalığı grubundadır.

Bruselloz, vücuttaki herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Asemptomatik klinikten mortal seyirli kliniğe uzanan çeşitli klinik spektrumları olan sistemik bir enfeksiyondur. Belirti ve bulguları spesifik olmayan hastalıkta tanı, laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Tanı ve tedavide gecikme, tedavi başarısızlığı, relaps, kronikleşme, komplikasyon ve mortaliteyi arttırabilir. Bruselloz tedavisinin amacı; hastalığı kontrol etmek, komplikasyonları, relapsları ve sekelleri önlemektir. Hücre içi yerleşim göstermesi ve hücre içi koşullara adapte olma özelliği nedeniyle, tedavinin genel prensipleri arasında asidik hücre içi ortamlarda aktiviteye sahip antibiyotiklerin kullanılması, kombine ve uzun süreli tedavi bulunmaktadır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada;

1. Bruselloz olgularının epidemiyoloji ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi,
2. Tanıda kullanılan testler ve kültür yöntemleri ile nonspesifik laboratuvar testlerinin irdelenmesi,
3. Klinik sınıflama ile laboratuvar testleri ve kan kültür üreme durumlarının kıyaslanması,
4. Olguların sistem tutulumları, komplikasyon sıklığı, cinsiyetler arası farklılık, tedavi rejimleri ve komplikasyon ile relaps oranlarının değerlendirilmesi,
5. Uygulanan tedavilerin etkinliği ve yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Brusellozis Tanımı

Brucella cinsi bakterilerle enfekte sığır, koyun, keçi, domuz ve diğer hayvanların etleri, sütleri, idrarı ve düşük materyalleri gibi doku ve vücut sıvılarıyla temas ile ; bu hayvanların iyi pişirilmemiş etleri, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile bulaşabilen; ateş, üşüme, titreme, eklem ağrısı, baş ağrısı, sırt ağrısı ve halsizlik gibi kendine özgü klinik bulgusu olmayan bir zoonotik hastalıktır (1,2).

2.2. Tarihçe

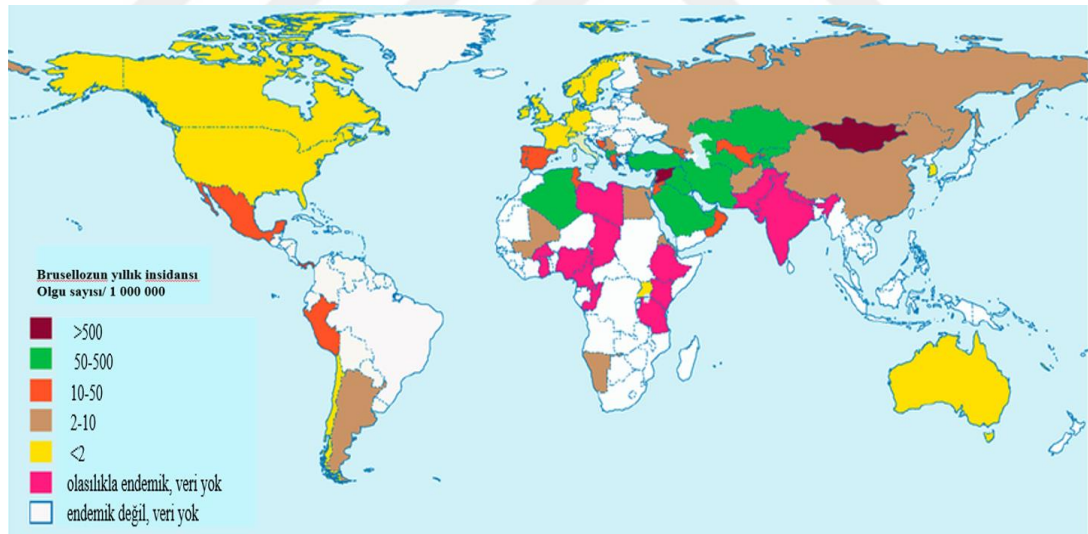
Bilinen en eski hastalıklardandır. Bruselloz ile benzer klinik durumlar Hipocrates döneminde tanımlanmıştır (3). *Brucella* enfeksiyonları için “Malta Humması”, “Akdeniz Humması”, “Kırım Ateşi”, “Ondulan Ateş” ve “Bang hastalığı” gibi farklı isimler kullanılmıştır. 1940 tarihinden günümüze “Bruselloz” ismi ile anılmaktadır (2).

Bruselloz hastalığının ilk doğru tanımlanması 1861’de bir cerrah olan Marston tarafından Malta adasındaki İngiliz askerlerinde “farklı bir ateş nedeni” saptamasıyla yapılmıştır. Etken ise, 25 yıl sonra, cerrah olan David Bruce tarafından 1886 ve 1887 yılları arasında “Malta Humması” nedeniyle ölen hastaların dalak pulpasından izole edilerek *Micrococcus* (daha sonra *Brucella*) *melitensis* olarak isimlendirilmiştir. 1895 yılında veteriner hekim olan Bang, sığırlarda düşüğe sebep olan *Bacillus abortus* olarak adlandırdığı küçük bir basil olduğunu kanıtladı. 1914’te Traum ölü doğan domuzlardan *Bacterium abortus suis* adını verdiği bakteri izole etti. 1953’te van Drimellen koyunlardan *B. ovis*’i; 1957’de Stoenner ve Lackman ratlardan *B. neotomae*’yi; 1968’de Carmichael ve Bruner köpeklerden *B. canis*’i; 1994’te Ewalt ve Ross deniz memelilerinden *B. pinnipidae* ve *B. cetaceae*’yi izole etti. Yunus balıkları ve foklardan izole edilenler *B. pinnipidae* (daha sonra *B. pinnipedialis*), balinalardan izole edilenler *B. cetaceae* (daha sonra *B. ceti*) olarak isimlendirildi (2). Daha sonra 2008 yılında hayvanlardan *B. microti* izole edildi (2). 2010 yılında 71 yaşında prostetik meme implant enfeksiyonu olan bir kadın hastada *B. inopinata* tanımlandı (4).

Bruselloz (*B. melitensis*) ülkemizde 1915 yılında Kuleli Hastanesi'nde H. Kural ve S. Akalın tarafından ilk kez tanımlanmış; 1931'de sığırlardan Z. Berke; koyun ve keçilerden 1943'de Golem, 1944'de ise Köylüoğlu ve Aktan *Brucella* cinsi bakterileri izole etmişlerdir (5).

2.3. Epidemiyoloji

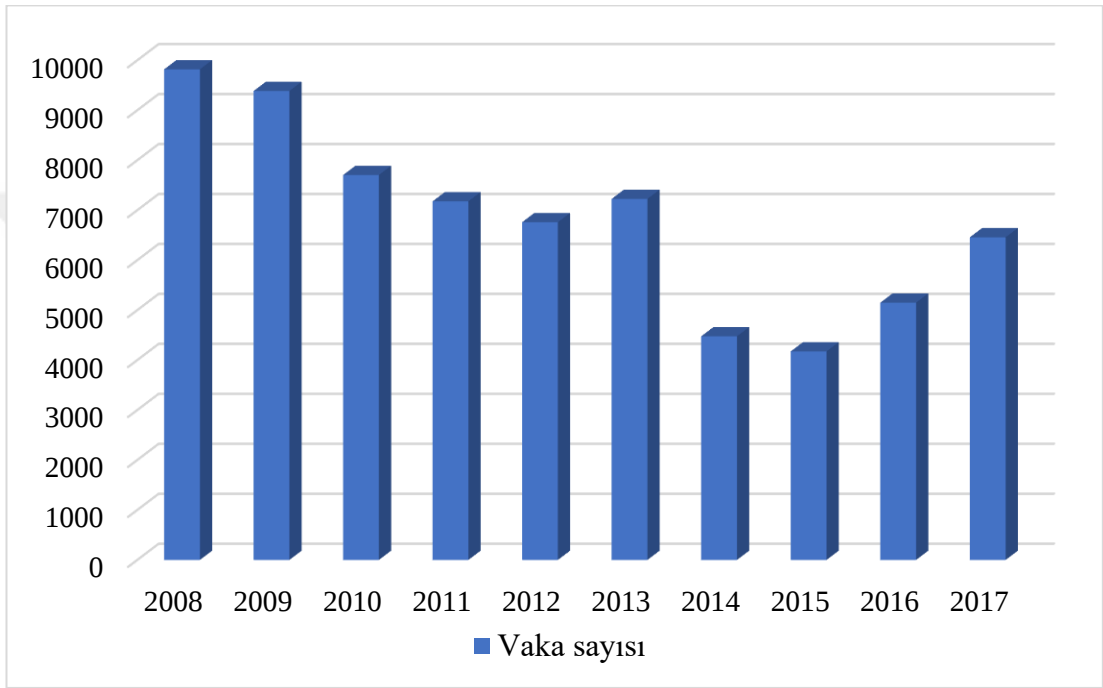
Bruselloz, en sık görülen zoonotik hastalıklardandır. Hem insanlar hem de hayvanlar için yüksek morbiditeye sahip olması nedeniyle gelişmekte olan birçok ülke için ekonomik kayıp ve halk sağlığı açısından önemini korumaktadır (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre yılda bildirilen 500000 insan brusellozu vakası vardır. Tüm olgularda enfekte hayvanlarla veya ürünleriyle doğrudan ya da dolaylı temas mevcuttur (7). Özellikle Akdeniz ülkeleri, Arabistan, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın görülmekle birlikte dünyanın her bölgesinde görülebilmektedir. Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 1'de görülmektedir (8).



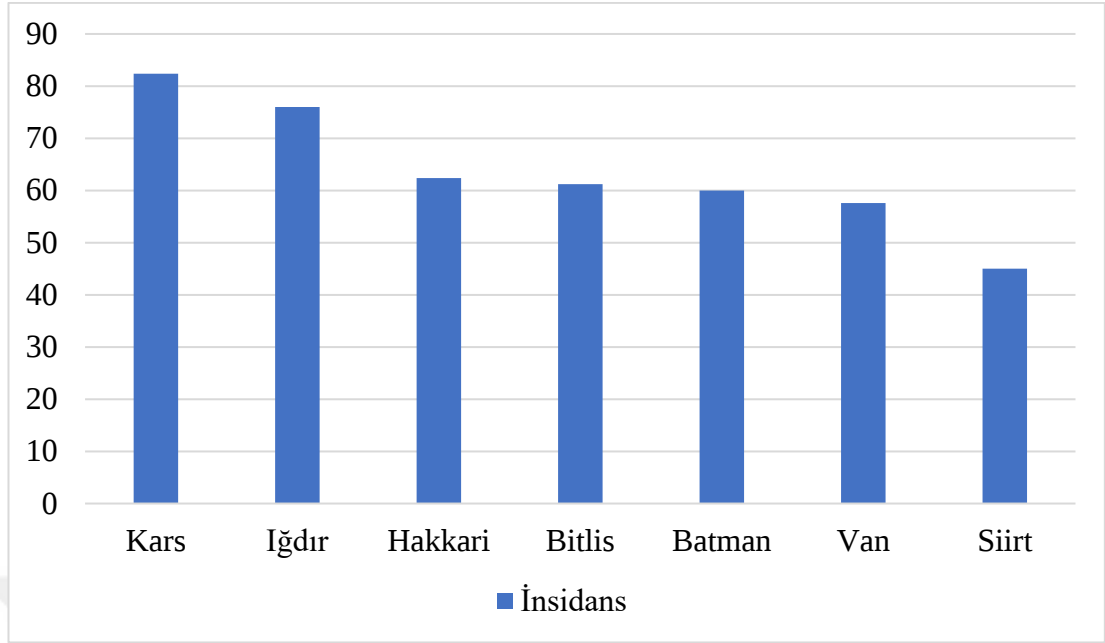
Şekil 1. Dünyada İnsan Brusellozu İnsidansı

Türkiye'de endemik olarak görülmektedir. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 1999 yılında bildirilen olgu sayısı 11462 (17.41/100000) iken, 2017 yılına gelindiğinde olgu sayısı 6457 olarak bildirilmiştir (7.99/100000) (9, 10). Vaka sayılarının yıllara göre dağılımı Şekil 2'de görülmektedir (10). Ülkemizde yıllara göre hasta sayısı gittikçe azalmasına karşın, insan ve hayvan bruselloz hastalığı henüz

kontrol altına alınamamıştır. Bruselloz vaka sayısının illere göre dağılımı incelendiğinde ise özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden bildirilen olgu sayısının fazla olduğu görülmüştür (9,10). 2017 yılındaki Sağlık Bakanlığı verilerine göre Sinop ilinden bruselloz olgusu bildirilmemiş olup; morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Kars, Iğdır, Hakkari, Bitlis, Batman, Van, Siirt olarak sıralanmıştır (Şekil 3) (10).



Şekil 2. Bruselloz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye.



Şekil 3. Bruselloz Morbidite Hızının En Yüksek Olduğu İller-2017

T.C. (Türkiye Cumhuriyeti) Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2009-2017 yılları arasında hastalığa bağlı ölüm vakası bildirilmemekle birlikte 1970-1999 yılları arasında 1995'te dokuz ölüm sayısı ile en yüksek mortalite oranına sahiptir (0.14/1000000) (9,10). Ülkemizde morbiditesi yüksek olmasına rağmen mortalite oranının düşük olması dikkat çekmektedir.

B. melitensis, *B. abortus* ve *B. suis* genellikle insan brucellozu ile ilişkili üç türdür. Türkiye'de *B. melitensis* vakaların çoğundan izole edilen en sık türdür ve *B. abortus* ikinci sıradadır (11). Ülkemizde 2016 yılında ilk defa *B. suis*'in tanımlandığı bir olgu bildirilmiştir (12).

Enfekte hayvanların idrar, süt, plasenta ve diğer sekresyonlarında *Brucella* bulunmaktadır. Bulaş yolları; enfekte hayvan veya sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması, enfekte aerosollerin inhalasyonu veya konjonktivaya inokülasyonu veya pastörize edilmeyen süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. İnsandan insana bulaş oldukça nadir olmakla birlikte perinatal ve cinsel yolla bulaş bildirilmiştir (13). Türkiye'de en sık bulaş yolu pastörize edilmeyen süt ve süt ürünlerinin tüketilmesidir (11).

Çiftçiler, veteriner hekimler, mezbahane çalışanları ve laboratuvar çalışanları arasında sık görülmesi nedeniyle brucelloz, meslek hastalığı olarak kabul edilmektedir (2,14). Türkiye'de çok merkezli yapılan seroprevalans çalışmasında sağlıklı bireylerde

seropozitiflik oranı %1,8 bulunurken, yüksek risk grubundaki kişilerde (veteriner, çiftçiler gibi) bu oran %6 olarak bulunmuştur (15).

Ilıman veya soğuk iklime sahip ülkelerde bruselloz insidansında mevsimsel değişiklikler vardır ve çoğu vaka ilkbahar ve yaz aylarında görülür. İlkbahar ve yaz aylarında sık görülmesinin nedeni; hayvanlar arasındaki yavrulamanın en yoğun dönem olması, süt ve süt ürünleri tüketenlerin etkene maruz kalma süresi ile ilgilidir. Hayvan yetiştiriciliğinin yıl boyunca uzadığı tropikal ve subtropikal bölgelerde bruselloz insidansı üzerine mevsimsel etki yoktur (7). Türkiye’de hastalık, tüm aylarda görülmekle birlikte en sık ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir (16). Sıklıkla genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülmekle beraber hemen her yaş grubunda görülebilmektedir. Çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (2). Her iki cinsiyette benzer dağılım görülmekle birlikte özellikle Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık görülmektedir (17). Ülkemizden bildirilen birçok vaka serisinde cinsiyet açısından anlamlı fark yok iken (17,16,18,19); kadınlarda daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır (20,21).

2.4. Bulaş Yolları

Hasta hayvanların idrar, süt, kan, plasenta ve diğer sekresyonlarında *Brucella* bakterisi bulunmaktadır. Bruselloz’un insanlara bulaşma yolları; bütünlüğü bozulmuş deriden enfekte hayvan veya sekresyonlarının direk teması, enfekte aerosollerin inhalasyonu veya konjonktivaya inokülasyonu veya pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, krema, tereyağı, dondurma) gastrointestinal sistemden alınmasıdır. Türkiye’de en sık bulaş yolu pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin tüketilmesidir (11). Kaşar peyniri ve yoğurt yapımında fermentasyon gerçekleşmesi nedeni ile bulaş riski düşüktür. Et ürünlerinin sıklıkla pişirilerek tüketilmesi ve kas dokusu içerisindeki bakteri sayısının düşük olması nedeniyle bu yolla bulaş nadiren görülmektedir. Yeterince pişirilmemiş dalak ve karaciğer tüketimi hastalığın bulaşmasına neden olabilir. Laboratuvarda çalışanların direk teması; perkütan yaralanma sonucu inokülasyon; göz, ağız ve buruna enfekte materyalin teması sonucu deri ve mukozaların kontaminasyonu ve aerosollerin inhalasyonu ile bulaş olabilmektedir. Laboratuvar kaynaklı salgınlar da rapor edilmiştir (22,23). Maruziyet sonrası enfeksiyon gelişme oranı bulaş yoluna, kontamine materyaldeki bakteri

miktarına göre değişmekle birlikte %30-100 gibi yüksek bir orandadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, *Brucella* türleri'nin risk grubunu III olarak belirlemesi maruz kalanlar için riskin yüksek olduğunu göstermektedir. Canlı *Brucella* aşıları ile inokülasyon sonrası da bulaş olabilmektedir (24,25).

İnsandan insana bulaş nadir olmakla birlikte transplasental, emzirme, kan transfüzyonu, cinsel yol ve organ transplantasyonu ile bulaş bildirilen vakalar da vardır (13).

2.5. Bakteriyolojik Özellikler

2.5.1. Bakterinin Türleri

Brucella türleri *Proteobacteriaceae*'ların *Alphaproteobacteria* sınıfında *Rhizobiales* takımında *Brucellaceae* familyasında bulunurlar. *Brucella*, *Ochrobactrum* ve *Mycoplana* *Brucellaceae* ailesi arasında yer almaktadır. *Mycoplana* türleri; insan hastalıklarıyla ilgisi olmayan toprak organizmalarıdır. *Brucella* cinsinin en yakın filogenetik komşusu olan *Ochrobactrum anthropi* de bir toprak organizmasıdır ve fırsatçı insan patojenlerindendir. Memeliler için patojen olan *Bartonella* da *Rhizobiales*'in diğer üyeleri arasında bulunmaktadır. *Brucella* tercih ettiği konağa, antijenik ve biyokimyasal karakterdeki farklılıklarına göre altı türe ayrılır. Farklı türlerin DNA-DNA hibridizasyon deneylerinde % 90'dan fazla homolojisi vardır ve hepsinin *B. melitensis*'in bir alt türü olduğu gösterilmiştir (26). Ancak terminolojide eski şekilde isimlendirmeye devam edilmektedir (1,27,28). Üç tür biyolojik ve serolojik kriterler temelinde biyovarlara ayrılmıştır. Dört tür insanlar için patojeniktir: *Brucella abortus* (yedi biyovar), *B. melitensis* (üç biyovar), *B. suis* (beş biyovar), ve *B. canis* (2,14).

Brucella genusunda bulunan altı tür aşağıda belirtildiği gibi sınıflandırılmaktadır:

1. *B. abortus*: Esas olarak sığır ve mandaları enfekte etmekte fakat aynı zamanda deve, geyik, koyun, domuz ve insana bulaşabilmektedir (1,2).
2. *B. melitensis*: Esas olarak koyun ve keçileri enfekte etmekle birlikte başka türleri de enfekte edebilmektedir (1,2).

3. *B. suis*: Esas olarak domuzları enfekte etmekle birlikte tercih ettiği konağın özelliği biyovarlar arasındaki farklılığı göstermektedir. Biyovar 1, 2 ve 3, primer olarak domuzları, biyovar 4 geyikleri ve biyovar 5 ise küçük kemirgenleri enfekte etmektedir. Fakat tüm biyovarlar insanda hastalık oluşturabilir (1,2).

4. *B. neotomae*: Sadece çöl farelerinden sınırlı bir coğrafik bölgede izole edilebilmiştir ve insanda patojenik olduğu yönünde bir bilgi bulunmamaktadır (1).

5. *B. ovis*: Tüm hayvan türlerinde deneysel koşullarda enfeksiyon oluşturabildiği gösterilmiş olmasına rağmen primer olarak koyunları enfekte etmektedir. İnsanda enfeksiyona neden olduğu konusu şüphelidir (1).

6. *B. canis*: Köpeklerde daha sık enfeksiyon yapmakta olup, insanda nadiren enfeksiyona neden olmaktadır. Bu organizmanın *B. suis* biyovar 1'in bir çeşidi olduğunu gösteren genetik çalışmalar da vardır (1,2).

En invaziv ve patojenik insan bruselloz türü *B. melitensis*, ardından *B. abortus* ve *B. suis*'tir (2).

2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Brucella spp, küçük, gram negatif, hareketsiz, spor oluşturmayan, intraselüler (hücre içi) üreyen, 0.6-1.5 µm boyunda, 0.5-0.7 µm eninde kokobasildir. Gerçek bir kapsülleri yoktur. Kültürde en az 48 saatlik inkubasyonu takiben koloniler; küçük, konveks, düzgün, yarı saydam ve hafif sarı renkte, ışığı yansıtan S koloni şeklinde izlenirler. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, yuvarlak, nemli, parlak koloniler oluştururlar. Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. ovis* ve *B. canis*'in kolonileri normal olarak pürüzlü ve R şeklindedir (29).

Çoğu *Brucella* türü aerobik koşullarda üremesine rağmen *B. abortus* ve *B. suis* gibi bazı türler üreme için bir miktar karbondioksite ihtiyaç duymaktadır (2,30). Zorunlu anaerob koşullarda üreyemezler. Metabolizmaları oksidatifdir ve enerji kaynağı aminoasitlerle karbonhidratlardır. Suşların çoğu *i*-erythritolü kullanarak enerji sağlamaktadır. *Brucella*'nın invitro şartlarda üretilmesi için aminoasit, thiamin, biotin, nikotinamid ve pantotenikasit içeren kompleks besiyerlerine ihtiyaç vardır. Demir ve manganez gibi bazı eser metallerin de bu besiyerine eklenmesi gerekmektedir. Demir, sekestrasyonda kullanılan siderofor ve depolama görevi olan bakterioferritin için gereklidir. Hemin (faktör X) ve nikotin amid dinükleotid (faktör V) üremeleri için

gerekli değildir. Tüm suşlar katalaz pozitif olmasına rağmen oksidaz ve üreaz aktiviteleri değişkendir. Birçok suş nitrat redüktaz üreterek nitratları nitritlere indirgerler. Sülfür içeren aminoasitlerden H₂S oluşturma özelliği, türler ve biyovaryolar arasında farklılıklar gösterir. H₂S oluşturma yeteneği, türlerin birbirlerinden ayırt edilmelerini sağlamaktadır. Proteolitik aktiviteleri zayıftır, jelatini eritemez veya eritrositleri lize edemezler. *B. suis* ve *B. canis* gibi türlerde üreaz aktivitesi yüksektir, *B. ovis*'te üreaz aktivitesi hiç yoktur, diğerlerinde ise üreaz aktivitesi zayıftır. Metabolizmaları esnasında indol ve asetilmetilkarbinol (Voges-Proskauer reaksiyonu) üretmezler. Sitrat tek karbon kaynağı değildir. Glikozdan asit oluşturmazlar, o-nitrofenol-β-D-galaktozidaz ise genellikle hidrolize edilemez. Üreme 20-40°C ısı aralığında gerçekleşir fakat üreme için optimum ısı 37°C'dir. Üreme için optimum pH 6.6 ve 7.4 aralığındadır, üreme gerçekleştiğinde ortam pH'sı artmaktadır (1).

2.5.2.1. Biyotip Düzeyinde İdentifikasyonları

Kültürde üreyen bakterilere ait kolonilerden öze ile alınıp *Brucella* anti-serumuyla (anti S-serum) lam aglütinasyon testi yapıldığında aglütinasyon meydana gelirse *Brucella* kabul edilir (1, 31). *Brucella* tip ve biyotiplerinin ayırımında genellikle; monospesifik serumlarla aglütinasyon, üre hidrolizleri, H₂S üretme yetenekleri, CO₂'e olan ihtiyaçları, bakteriyofajla parçalanma, thionin ve bazik fuksine olan duyarlılıkları araştırılır (1, 29). Hem testlerde kullanılacak atmosferin belirlenmesi için hem de tiplendirmede anlamlı olması açısından etken izole edildikten sonra yapılacak ilk değerlendirme CO₂ ihtiyacıdır (31). H₂S testinde ise besiyerine ekim yapıp tüp tıkacının arasına tüp içine sarkacak şekilde kurşun asetatlı kağıt sarkıtılır ve dört gün süreyle günlük olarak kağıdın H₂S etkisi ile siyahlanması kontrol edilir. Siyahlanma pozitif sonuç göstergesidir ve renk değişikliği olan kağıt değiştirilerek bakterilerin kaç gün H₂S ürettiği takip edilir (31, 32). Boya duyarlılık testi için serum dekstrozu agar, trypticase soy agar ve tryptose soy agarlar kullanılmaktadır. Serum dekstrozu agara 20 µg/ml (1:50 000) oranında bazik fuksin ve tiyonin eklenerek üreme kabiliyetleri değerlendirilir (31). Yüzey antijenleri türlere ve biyotiplere göre farklılık göstermektedir. Baskın yüzey antijeninin monospesifik antiserumlarla belirlenmesinde aglütinasyon testlerinden yararlanılmaktadır. Monospesifik A, M ve Rough antiserumları kullanılır (31). Tbilisi (Tb), Weybridge ve

Izatnagar fajları smooth *Brucella* tür ayırımında ve R/C fajı *B. canis* ve *B. ovis*'in lizisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak Tb fajı stabil olduğundan referans faj kabul edilmektedir (31). Tb fajı rutin test dilüsyonunda (RTD) *B. abortus*'un S kültürleri lizise uğrar. *B. suis*, RTD×10⁴ kullanıldığında kısmen lizise uğramasına rağmen *B. melitensis* Tb fajı lizise uğramaz. *Brucella* türlerinin ayırt edici özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir(32).



Tablo 1. Brucella Türlerinin Ayırt Edici Özellikleri

Tür	Biyovar	CO ₂ ihtiyacı	H ₂ S üretimi	Üreaz etkinliği	Boya Duyarlılığı					Monospesifik Serumla Aglütinasyon			Tb fajı eritme	
					Tiyonin			Bazik Fuksin		A	M	R	RTD	10 ⁴ × RTD
					a	b	c	b	c					
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	D	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-
	2	-	-	D	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
	3	-	-	D	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>B. abortus</i>	1	±	+	1-2h	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+
	2	+	+	1-2h	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
	3	±	+	1-2h	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	4	±	+	1-2h	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+
	5	-	-	1-2h	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	6	-	±	1-2h	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	7	-	±	1-2h	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	8	+	-	1-2h	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	9	±	+	1-2h	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
<i>B. suis</i>	1	-	+	0-30 dk	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	2	-	-	0-30 dk	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	3	-	-	0-30 dk	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>B. neotomae</i>	1	-	+	0-30 dk	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+
<i>B. ovis</i>	1	+	-	0	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
<i>B. canis</i>	1	-	-	0-30 dk	+	+	+	-	±	-	-	+	-	-

Tb: Tbilisi, RTD: Rutin test dilüsyonu, D: değişken

2.5.2.2. Antijenik Özellikler

Brucella türlerinin yüzey katmanları en içte sitoplazma membranı, membranı çevreleyen sert peptidoglikan tabakası ve fosfolipid-LPS- proteinleri (OMP) içeren dış membrandan (OM) meydana gelir. Daha çok *B. abortus* kökenlerinde olmak üzere bazı suşlarda yüzeyel L zarf antijeni bulunmaktadır (29). Tanımlanmış herhangi bir endotoksine sahip değildir. Hücre duvarındaki lipopolisakkarit (LPS) tabakası endotoksik aktivite gösterir. LPS yapısında O-zincirinin olup olmamasına göre düz (S) ve pürtüklü (R) koloni oluşturma özelliği açısından ikiye ayrılır. S tipi koloni oluşturan *Brucella* bakterisinde LPS O zinciri mevcuttur (33). LPS tabakası üzerindeki O- zinciri polisakkaritinin bakteriyel virülansta önemli bir rolü vardır. *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis* LPS'si A (abortus) ve M (melitensis) olarak isimlendirilen iki majör antijen içerir. *Brucella* S suşları A^+M^- , A^-M^+ ve A^+M^+ olmak üzere üç serotipte sınıflandırılır (34, 35). A ve M antijeni *B. canis* veya *B. ovis*'te bulunmaz; bu türler karakteristik olarak R formundadır. *Brucella* LPS'de bulunan bu yapı nedeniyle enterik Gram negatif basillerde bulunan LPS'den daha az toksik etki gösterir (35).

B. melitensis ve *B. abortus* suşlarındaki S-LPS O zincirleri 4,6 dideoksi-4-formamido-D-mannoz (N-formil-D-peroksamin) polimerlerinden oluşur. *B. abortus* S-LPS'de O zinciri neredeyse tamamı α -1,2 bağlantılı olan yaklaşık 100 kalıntı içerir, küçük bir yüzdesi α -1,3'e bağlıdır (A belirleyicisi). *B. melitensis* O zincirleri α -1,2: α ve α -1,3 bağlantılarıyla dört ile bir oranında (M belirleyicisi) meydana gelir. Bu yapıda bulunan α -1,2'ye bağımlı N-formyl-D-peroksamin *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Escherichia coli* O:157, *Salmonella* O:30 ve *Stenotrophomonas maltophilia* ile görülen çapraz reaksiyondan sorumludur (35).

2.5.2.3. Genetik Özellikler

Genetik ilişkiler üzerine yapılan çalışmalar beş ana türün boyut ve gen yapısının benzer olduğunu ortaya koymuştur. Tek kromozomu olan *B. suis* biyovar 3 hariç tüm türlerde iki dairesel kromozom vardır. Kromozom 1 yaklaşık 2.11 mega baz (Mb) ve kromozom 2 yaklaşık 1.12 Mb boyutundadır. *B. suis* bu yapıyı izlemez ve 3.1 Mb tek dairesel kromozomu vardır. *Brucella* türlerinin ortalama genom boyutu 3.29 Mb'dir. Kromozomun guanin-sitozin içeriği %57'dir. Her kromozom organizmanın

replikasyonu ve canlılığını sürdürebilmesi için gerekli fonksiyonları içerir; bu nedenle plazmid değil kromozom olarak sınıflandırılır. Farklı *brucella* türlerinin genomları geniş bir homoloji alanına sahiptir ve bu da cinse tek tür adı verilmesi gerektiği fikrine yol açmıştır ancak türler arasındaki biyokimyasal ve serolojik farklılıklar, türe özgü gen ve proteinlerin varlığı, konakçılarda ve virulanstaki kabul edilmiş farklılıklar nedeniyle kabul edilmemiştir (2, 35).

2.5.2.4. Direnç Özellikleri

B. melitensis'in sütte 11-15 °C'de 15 gün; *B. abortus*'un sütte 0 °C'de 18 ay, dondurmada 30 gün, tereyağında 142 gün, kremada 4 °C'de altı hafta, cheddar peynirinde altı ay canlılığını sürdürdüğü bildirilmiştir. Taze peynirde 15-100 gün canlı kalır. Peynir çökelek halinde beklediğinde mikroorganizmanın yaşam süresi üç aya kadar uzar. Keçi sütünden yapılan peynirlerde 100 günden fazla canlı kaldığı bildirilmiştir. Süt ekşidiğinde veya laktik asit fermentasyonu olduğunda ölür. Sütün dondurulması veya krema yapımı bakterinin ölmesine neden olmaz. Süt ve diğer hayvansal proteinlerin kaynatılması bakterinin ölümüne neden olur. Potansiyel olarak bakteriyle enfekte süt 60 °C'de 10 dakika tutulduktan sonra tüketilebilir. Çiğ ette uzun süre canlı kalır ve etlerin buzdolabında saklanması bakteriyi öldürmez ve dondurulduktan sonra üç haftaya kadar izole edilebilirler. Yeterli derecede ısı uygulanan etlerden bulaş olması nadirdir. Hayvan dışkısı, idrar, vajinal akıntı ve konsepsiyon ürünleriyle atıldıktan sonra kuru toprakta 40 gün, eğer toprak nemliyse daha uzun süre canlı kalabilmektedir. Mide asidinin bakteri üzerine bakterisidal etkisi vardır. (1, 2, 36).

Biyolojik materyallerde, özellikle düşük ısıda çok uzun süre canlı kalabilmektedir. Formaldehit, hipoklorür, iodoform ve fenol gibi dezenfektanlara karşı duyarlıdır. Pastör fırınında sterilizasyon süresi bakteri sayısına göre değişmekle birlikte bakteriler ısı ile ölürler (1).

2.6. Patogenez

Brucella türleri, makrofajların içinde özgün mekanizmalarla yaşayan intrasellüler mikroorganizmalardır. Retiküloendotelyal sistem hücreleri enfekte olur

ve replikasyon endoplazmik retikulum organelinde gerçekleşir. Fagositik hücreler ve fagositik olmayan hücreleri enfekte eder (2, 14). *Brucella* spp genomlarının analizi sonucunda toksin, fimbria ve kapsül gibi virülans faktörleri saptanmamıştır. Bu organizmaların konakçı savunma sisteminden kaçmak, konak hücresine penetre olmak, lizozomlarla öldürülmekten kaçınmak, uzun süre hücre içinde yaşayıp, replikasyona izin vermek için hücre içi ortamı değiştirmek için farklı mekanizmalar kullanmaktadır (37). Makrofaj apoptozunu inhibe etme, Th1 immün yanıtı baskılama ve tümör nekrozis faktörü- α (TNF- α) üretimini inhibe etme gibi bağışıklık sisteminden kaçma mekanizmaları ile korunur. Önemli virulans faktörleri arasında hücre membranındaki lipopolisakkarit yapısı, VirB type-IV (T4SS) sekresyon sistemi, iki bileşenli BvrR/BvrS sistemi ve siklik β -1,2 glukan sistemi bulunmaktadır (2). Bakteriyel gen ekspresyonunu düzenlemek için protein fosforilasyonu yoluyla etki eden BvrR/BvrS sisteminin, hücreye tutunma ve penetrasyonunda anahtar faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. BvrR/BvrS sistemi, Omp25 (Omp3a olarak da bilinir) ve Omp22 (Omp3b) dahil olmak üzere çeşitli hücre yüzeyi protein ekspresyonu üzerine etkiye sahiptir. Değiştirilmiş yüzey proteini ekspresyonunun, bakterinin lizozomal yoldan kaçarken konakçı hücrelere bağlanmasına ve hücre penetrasyonuna izin verdiği düşünülmektedir (37). Ek olarak bakterinin virulans faktörleri arasında fagolizozomların füzyonunu, miyeloperoksidaz salınımını ve TNF üretimini inhibe eden adenin ve guanin monofosfat sistemleri bulunur. Bir süperoksit dismutaz, reaktif ara maddeleri detoksifiye eder ve üreaz *B. abortus* ve *B. suis*'i mideden geçerken gastrik asitten korur (2). Vücuda alınan bakteri, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar ile lokal lenf nodlarına ulaşır. İntrasellüler üreyen mikroorganizmalar komşu hücrelere, lokal lenf nodlarına veya karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi retiküloendotelyal organlara yayılır. Dokularda ve organlarda epitelooid hücreler, polimorfonükleer lökositler ve dev hücrelerden oluşan granülomlar oluşturur. Granülomların *B. abortus* enfeksiyonlarında daha sık olduğu bilinmektedir. Toksemi yaygın olarak *B. melitensis*'te görülmesine rağmen eklemlerde ve dalakta abse oluşumu *B. suis* ile daha sık ilişkilidir (2, 14).

2.7. Konak İmmünitesi

Edinsel (adaptif) immün yanıt, enfeksiyonun kontrolünde kritik rol oynar. Özellikle CD8⁺T hücreleri tarafından salgılanan interferon- γ (IFN- γ) ve interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinler, hastalığın ilerlemesini önlemede en önemli ajanlardır. Enfeksiyon sırasında V γ 9 δ T reseptörleri taşıyan $\gamma\delta$ T hücrelerinin sayısında artış vardır. Bu hücreler sadece makrofajların bakterisidal aktivitelerini artırmakla kalmaz, aynı zamanda enfekte olmuş hücreleri sitotoksik etkilerle ortadan kaldırır. IL-12, IFN- γ ve TNF- α molekülleri gibi salgılanan sitokinler doğal ve edinsel bağışık yanıtta önemli rol oynar (2).

Hücrel immün yanıt, hastalığın kontrolünde temel role sahiptir. Her ne kadar spesifik antikorların varlığı tanıda öneme sahip olsa da immün yanıtta sınırlı bir rolü vardır. IgM antikorları ilk haftada, IgG antikorları ikinci haftada artar. Başarılı tedavi sonrası, antikorlardaki dört haftalık artıştan sonra her iki immünoglobülin seviyesi hızla düşer. Tedavi sonrası IgG antikor düzeyindeki düşüş IgM antikor düzeylerinden daha hızlıdır. Aktif enfeksiyonun ortadan kalkmasından sonra bile IgM antikorları düşük titrelerde aylarca hatta yıllarca pozitif kalabilir. Altı aydan uzun süre yüksek seviyede IgG ve IgA antikorları kronik enfeksiyon veya relaps belirtisidir (2, 14, 38).

Brusellozda T-hücre aracılı immün sistem rol oynasa da HIV ile enfekte hastalarda hastalığın seyri normal bireylerden farklı değildir (14).

2.8. Klinik Belirti ve Bulgular

Bruselloz vücuttaki herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Asemptomatik klinikten mortal seyirli kliniğe uzanan çeşitli klinik spektrumları olan sistemik bir enfeksiyondur. Semptomların başlangıcı ani veya sessiz olabilir. Kuluçka süresi genellikle 2-4 haftadır ancak birkaç aya kadar da uzayabilir (14). Semptomların başlangıç süresine göre akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta), kronik (>52 hafta) olarak sınıflandırılır (2). En sık görülen şikayetler artralji, ateş, titreme, halsizlik, terleme, iştahsızlık, kas ağrısı ve sırt ağrısıdır. Artralji hastaların %85'inde vardır (14). En sık görülen bulgular ateş ve hepatomegalidir; bunları splenomegali, periferik artrit, sakroileit, skrotal şişlik ve lenfadenopati izler. Kliniğe göre türler arası farkın anlaşılması zor olsa da; *B. melitensis* enfeksiyonlarının *B. abortus*'un neden olduğu

enfeksiyonlara kıyasla daha akut olduğu bildirilmektedir. Ayrıca *B. suis* enfeksiyonunun kliniği ve komplikasyonlarının *B. melitensis* veya *B. abortus* enfeksiyonlarına benzer olduğu bildirilmektedir (2).

2.8.1. Asemptomatik veya Subklinik Bruselloz

Çiftçiler, mezbahane çalışanları ve veteriner hekimlerde daha sık gözlenir. Hastalığın semptom ve bulguları yoktur. Tanı, pozitif seroloji ile konulur (14, 30).

2.8.2. Akut Bruselloz

Ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, miyalji ve artralji vardır (14). Akut başlangıçlı kliniğe sahip hastalarda ateş daha sık görülür (2). Hepatomegali ve splenomegali % 6-35 oranındadır. Her organ tutulabilir, en sık artrit (%40-50) izlenir (14, 30). Hastaların %85'inden fazlasında ateş 38.5 °C'nin üzerinde ölçülmüştür (30).

2.8.3. Subakut Bruselloz

Eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi alan veya yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenir. Semptomlar genellikle ılımlıdır ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir (14, 30).

2.8.4. Kronik Bruselloz

Kronik yorgunluk sendromuna benzer. Çocuklarda çok nadirdir, sıklıkla yaşlılarda görülür. Psikonevroz, terleme ve kilo kaybı başlıca görülen semptomlarıdır. Ateş nadir görülür ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir (14, 30). IgG antikorlarının yüksek titrede sebat etmesi tanı için önemlidir. Semptomlar uzun süreli olabilir ve tekrarlayabilir. Bazı hastalarda antikor titrelerinde artış olmaksızın şikayetler devam edebilir. İyileşmede gecikmenin nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber enfeksiyonun alevlendirdiği psikonevroza bağlı yakınmaların devam edebileceği görüşü vardır (14).

2.8.5. Relaps

Brusellozda relaps, klinik belirti ve semptomların tedavi döneminden sonra kültürde üreme olup olmamasından bağımsız olarak yeniden ortaya çıkması ile tanımlanır. Relaps oranları kullanılan rejime bağlı olarak %5-15 arasındadır. Sıklıkla

tedavinin kesilmesinden sonraki altı ay içinde görülür ve ilk ataktan daha ılımlı bir klinik seyir gösterme eğilimindedir. Relapslar genellikle antibiyotiğe dirençli suşlardan kaynaklanmaz. Sıklıkla tedaviye uyumsuzluk nedeniyledir. Diğer nedenler arasında fokal tutulum, uygunsuz antibiyotik kullanımı ve mikrobiyal virulans faktörleri bulunmaktadır (2, 39).

2.9. Komplikasyonlar

Bruselloz hemen her organı tutabilen, mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek bir zoonozdur. En sık tutulan sistemler kas iskelet sistemi ve genitoüriner sistemdir (40). Merkezi sinir sistemi, hematopoetik sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, oküler sistem ve cilt daha az tutulur (2, 35, 41).

2.9.1. Gastrointestinal Sistem

Semptomlar arasında karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal veya kabızlık bulunur. Uzun süredir devam eden enfeksiyonlar kolit, enterokolit, spontan bakteriyel peritonit, pankreatit, kolesistit, intestinal obstrüksiyon, ileit, dalak apsesi ve dalak enfarktları dahil olmak üzere gastrointestinal patolojilere neden olabilir (2, 35). Kronik ayaktan periton diyalizi ile ilişkili *B. melitensis* peritoniti de bildirilmiştir (35). Spontan bakteriyel peritonit olguları bildirilmiştir ve hastaların çoğunda altta yatan karaciğer sirozu bildirilmektedir (2, 42) . Bruselloz tanılı hastaların %3-6'sında ishal bildirilmiştir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte barsak peyer plak mukoza ülserleri veya kontamine çiğ sütte bulunan diğer mikroorganizmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir (2).

2.9.2. Hepatobiliyer Sistem

Brusellozda hepatik tutulum; hafif aminotransferaz yükselmesinden granülomatöz formlar da dahil olmak üzere hepatitin ortaya çıkmasına ve karaciğer (KC) apsesine kadar geniş bir spektrumu kapsar. Vakaların %3'ünde klinik hepatit ile ortaya çıkar. *B. abortus* granülomatöz hepatit oluşturma eğiliminde iken; *B. melitensis* KC'de hem diffüz hem de granülomatöz lezyonlara neden olabilir. Nekrotizan hepatik tutulumlar da bildirilmiştir (2). Kronik hepatosplenik brusellozun süpüratif komplikasyonlarının yönetimi, kombine cerrahi ve medikal yaklaşımlar gerektirir

(35). Kolesistit, birlikte bulunan safra taşları olması dışında nadirdir. Bruselloza bağlı hepatik tutulum tedavi edilmezse KC dekompanseasyonuna ve siroza yol açabilir (2).

2.9.3. İskelet Sistemi

Bruselloz vakalarının yaklaşık yarısında görülür. En yaygın komplikasyondur. Sakroileit, spondilodiskit ve periferik artrit yaygın osteoartiküler tutulumlardır. Lomber vertebra sıklıkla etkilenen bölgedir. Kalça, diz ve ayak bilekleri gibi alt ekstremitelerin büyük eklemleri de sık tutulan eklemlerdir. Tüberküloz spondilodiskiti ile karşılaştırıldığında, *brucella* spondilodiskiti daha az süpüratif bir enfeksiyondur. Bu nedenle *brucella* spondilodiskitinde daha az cerrahi girişim gerekir, daha az spinal ve nörolojik komplikasyon görülür. Protez eklemler de etkilenebilir (2). En sık *B. melitensis* bakteriyemisini takiben görülür. Artrit ve sakroileit pediatrik yaş grubunda akut hastalık ile ilişkiliyken; spondilit, vertebral osteomyelit, osteit, epidural ve paravertebral apse yaşlı bireylerde ve altta yatan hastalığı olanlarda daha sık görülür. Artrit genellikle kalça ve diz eklemlerini içerir ancak daha küçük eklemleri de etkileyebilir (35).

2.9.4. Sinir Sistemi

Nörolojik tutulum vakaların yaklaşık %5'inden azında görülür ve brusellozun ciddi bir komplikasyonudur (14, 35). Toplumdan edinilmiş tüm merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarının %0,5'ini oluşturur. Akut menenjit veya meningoensefalit, kronik periferik form (radikülonöropati) ve kronik MSS tutulumu (meningoensefalit, myelit, serebellar tutulum, kranial sinir felci) gibi kategorilere ayrılabilir (2). En yaygın olarak subakut veya kronik meningoensefalit görülür (35). Baş ağrısı ve ateş sık görülen şikayetlerdir ve vakaların yarısından fazlasında görülür. Bunu terleme, kilo kaybı ve sırt ağrısı izler. Ek olarak, meningeal irritasyon bulguları vakaların sadece üçte birinde görülür; bunu konfüzyon, hepatomegali, hipoestezi ve splenomegali izler (2). Beyin omurilik sıvısında (BOS) genellikle pleositoz, yüksek protein ve düşük veya normal sınırlarda glikoz saptanır (35).

MSS nörobrusellozu olan 263 hastanın BT (Bilgisayarlı Tomografi) veya MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) değerlendirilmesinin incelendiği araştırmada hastaların %54,3'ünün normal görüntülemelere sahip olduğu ve dörtte birinde yaygın leptomeningeal inflamasyonun tespit edildiği bulunmuştur. Buna ek olarak, *Brucella*

menenjitli olan olguların %1,7'sinde BOS'ta pleositoz saptanmamıştır. Bazı raporlar endemik bölgelerde brusellozu Gullain-Barre sendromu ile ilişkilendirmektedir (2). Nörobrusellozla ilgili yapılan çok merkezli bir araştırmaya göre, nörobruselloz hastalarının yarısı ciddi nörolojik komplikasyonlar ile hastanelere başvurmaktadır. Çoğunlukla altıncı ve sekizinci kranial sinir tutulumu mevcuttur ve bu durum vakaların beşte birinde görülür. Ayrıca polinöropati ve radikülönöropati, depresyon, parapleji, inme ve apse oluşumu bildirilmektedir. Uygun antibiyotiklerle mortalite %1'den az orandadır, ancak tedavi edilen hastaların beşte birinde kalıcı sekeller görülür. Yürüme zorluğu ve işitme kaybı sık görülen sekellerdir; bunu idrar inkontinansı, görme bozuklukları ve amnezi izler. Hastaların yaklaşık %4'ü nöroşirurjiye gelir. Ayrıca serebral apseler genellikle küçüktür ve apse oluşumu olan hastaların sadece üçte biri cerrahi drenaj gerektirmektedir (2).

2.9.5. Genitoüriner Sistem

Genitoüriner sistem tutulumu tüm bruselloz hastalarının %5-10'unda bildirilir ve çoğunlukla erkeklerde görülür (2). Genellikle sistemik enfeksiyonun bir sonucu olarak epididimit, prostatit, orşit ve renal granülomlara neden olabilir. Renal tutulum oldukça nadir görülmekle birlikte glomerülonefrit ve piyelonefrit bildirilmiştir (2, 35). Nefrit çoğunlukla endokarditin bir komplikasyonudur (2).

2.9.6. Gebelik

Brucella türleri insan korioamniyotik dokuyu enfekte edebilir (14). Gebe kadınlarda bruselloz spontan düşük, intrauterin fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve olası fetal ölüm intrauterin enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (43, 44). Hayvanlarda abortusa neden olmasındaki rolü iyi belgelenmiş olmasına rağmen, insan gebeliklerinde obstetrik komplikasyonlarla ilgili yeterli veri yoktur (44).

2.9.7. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler bruselloz, enfekte hastaların %2'sinden azında görülen nadir bir komplikasyondur. Endokardit, miyokardit, perikardit, endarterit, trombofilebit ve mikotik anevrizmayı kapsar. Bakteriler endotel hücrelerini doğrudan enfekte edebilir ve sürekli proenflamatuar yanıtı neden olabilir, ancak bu olayın endovasküler enfeksiyon patogenezindeki rolü belirsizdir (45).

Kalp yetmezliğine yol açan pankarditin ciddi bir komplikasyon olduğu bilinmektedir (2). *Brucella* endokarditi bu hastalıkla ilişkili ölümün ana nedenidir (2, 35, 40). Endokardit hem doğal hem de protez kapaklarda ortaya çıkabilir; en sık aort kapak tutulumu görülür. *Brucella* endokarditinin komplikasyonları arasında septik embolizasyon, mikotik anevrizmalar, miyokardit, perikardit ve protez kapak yerleştirilmesi veya değiştirilmesi için cerrahi müdahale gerekliliği bulunur (2, 35). Tedaviye rağmen mortalitenin %13 olduğu bildirilmesine rağmen, perikardiyal efüzyon veya konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde daha yüksektir. Ekokardiyografi ve otomatize kan kültürleri endokardit tanısına önemli ölçüde katkıda bulunur (2).

2.9.8. Solunum Sistemi

Solunum yollarının tutulumu nadir görülür. Akciğerlere (AC) hematogen yayılmasından veya organizmanın aerosollerin doğrudan solunmasından kaynaklanabilir. Klinik belirtileri arasında bronşit, bronkopnömoni, akciğer apsesi, pulmoner nodüller, hiler lenfadenopati, intersitisyel pnömonit, ampiyem ve plevral efüzyonlar bulunur. Baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve genellikle kuru öksürük ile başvururlar. AC grafilerinde hastaların %32'sinde tipik lobar pnömoni, yaklaşık %40'ında intersitisyel infiltrasyon ve yaklaşık %10'unda plevral efüzyon olabilir (35). Pnömonilerde miliyer tutulum olabilir ve AC tüberkülozu ile karışabilir (2). Balgam örneklerinde organizma büyüyemezken, plevral efüzyon örneklerinde izole edilebilmiştir. Brusellozun daha tipik olan diğer bulguları mevcut değilse tanı genellikle seroloji ile konur (35).

2.9.9. Hematopoetik Sistem

Brusellozda hematolojik sistemle ilgili laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir. Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, trombositoz ve pansitopeni nispeten yaygındır. Hematolojik değişikliklerin etiyolojisinde hemofagositoz, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immun yıkım rol oynar (2, 14). Bruselloza bağlı hipersplenizm hematolojik komplikasyonların şiddetini artırabilir. Nadir durumlarda açıklanamayan kılcak geçirgenliğinin artması olarak tanımlanan masif kanama veya kılcak sızıntı sendromu ortaya çıkabilir. Lenfomayı taklit edebilir (2).

2.9.10. Deri Komplikasyonları

Bruselloz olgularının %2-6'sında nonspesifik kutanöz ve mukozal lezyonlar bildirilmiştir. Bu belirtiler hipersensitiviteden, immün komplekslerin birikiminden veya organizmanın doğrudan invazyonundan kaynaklanır. Eritematöz, papülonodüler ve eritema nodozum benzeri lezyonlar en sık görülenlerdir. Psöriyatik lezyonlar, palmar eritem, malar döküntü, palmar egzema, peteşi ve purpura çeşitli spektrumlarda bildirilmiştir. *Brucella* bakterisi lökositoklastik vaskülitte yol açan immünolojik yanıtları tetikleyebilir (2).

2.9.11. Göz Komplikasyonları

Brusellozun geç komplikasyonlarıdır. Üveit en sık görülen oküler enfeksiyondur. Optik nevrit, keratit, endoftalmit, kornea ülserleri, iridosiklit, papilödem, lakrimal bezlerin enfeksiyonu da oküler brucella enfeksiyonlarından (2, 35, 46). Direk invazyon, enfekte olmuş bölgeden septik emboli ve immün kompleks oluşumu brusellozun göz hastalığının mekanizması olarak bildirilmektedir (2). Optik nevrit, görme kaybı, ateş, temporal baş ağrısı ve retrobulbar ağrı ile ilişkilidir. Endoftalmit hematogen yayılımdan kaynaklanır ve hem aköz hem de vitröz sıvıdan pozitif kültürler elde edilir (35).

2.10. Tanı

T.C Sağlık Bakanlığı'na göre tanı şu şekilde konulmaktadır:

Vaka tanımı: Hayvancılıkla uğraşma, mesleki temas veya enfekte hayvana ait ürünlerin (süt ve süt ürünleri) tüketilmesi öyküsü ile birlikte akut veya sinsi başlangıçlı, devamlı ya da değişken süreli intermittan veya düzensiz ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, özellikle geceleri fazla terleme, yaygın kas ve eklem ağrılarıyla karakterize hastalıktır. Tanı için laboratuvar kriterleri Tablo 2'de verilmiştir (47).

Tablo 2. Bruselloz Tanısı İçin Laboratuvar Kriterleri

Destekleyici tanı kriterleri
Serum örneklerinden Rose-Bengal testi antikor pozitifliği

Doğrulayıcı tanı kriterleri
Klinik örneklerden <i>Brucella</i> spp'nin izolasyonu, Daha önceden tedavi almamış olguda, tek serum örneğinde STA ile antikor titresinin $\geq 1:160$ olması, En az iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinde STA titresinin ≥ 4 kat artışı.

Bruselloz, vaka sınıflamasına göre olası ve kesin vaka olmak üzere ikiye ayrılır:

- 1) Olası vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve destekleyici laboratuvar kriteri pozitif bulunan vaka.
- 2) Kesin vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve doğrulayıcı laboratuvar kriterlerinden en az biri pozitif olan vaka (47).

Bruselloz şüphesi olan hastaların tanısı, anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar testleri, radyolojik görüntülemeler ve *Brucella*'ya özgü kültür, serolojik ve moleküler testler gibi çeşitli yaklaşımların kombinasyonunu gerektirir (40).

Tanı testleri, direk ve indirek tanı yöntemleri olarak iki ana başlık altında toplanır (Tablo 3).

Tablo 3. Bruselloz Direk ve İndirek Tanı Testleri

Direk Tanı Testleri	İndirek Tanı Testleri
1) Kültür 2) Moleküler testler -Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) -Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)	1) Hızlı aglütinasyon testleri 2) Tüp aglütinasyon testleri 3) ELISA 4) Kompleman fiksasyon testi 5) <i>Brucella</i> capt testi 6) <i>Brucella</i> dipsitik 7) Floresan polarizasyon deneyi 8) İmmünflorasen test (IFT) 9) Deri testleri

2.10.1. Direk Tanı Yöntemleri

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

2.10.1.1. Kültür

Kültür pozitif olduğunda kesin tanı konulmasını sağlar ve laboratuvar tanısında altın standart olarak kabul edilir. Antibiyotik duyarlılığının belirlenmesine ve tür tayinine olanak sağlar. Kültür için alınan bakteriyolojik örnekler iki saat içinde ekilmeli, bu süre içerisinde ekilemeyecekse 4-10°C'de saklanmalıdır. En sık olarak kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilir. Kemik iliği kültürleri periferik kan kültürlerine göre %15-20 daha fazla verim sağlar. Antibiyotik kullanmış olmak kan kültürlerindeki pozitifliği azaltırken, kemik iliği kültürünü etkilemez (48). Dalak, karaciğer biyopsi materyalleri, apseler, eklem sıvısı, BOS örneklerinden de izole edilebilir (49, 40).

Kültür için solid (katı) ve sıvı besiyerleri kullanılır. *Brucella* spp'yi üretmek için kullanılan besiyerlerinden bazıları; %5 koyun kanlı agar, triptoz agar, gliserol dekstroz agar, serumlu dekstroz agar, triptikaz soy agar ve kan kültürü şişeleridir. *Brucella* türlerinin direk izolasyonu ve kültürü amacıyla genellikle katı besiyerleri tercih edilmektedir. Kolonilerin morfolojisinin incelenmesi ve kolonilere uygulanacak testler tanıya katkı sağlar. Tüm ekimler çift yapılarak biri %5-10 CO₂'li ortamda 37°C'de enkübe edilmelidir. Kan kültürleri sadece sıvı ortamlarda (buyyon kültürü) veya bifazik ortamlarda yapılabilmektedir. Buyyonda yapılan kan kültürlerinin izolasyon süresi uzundur. Ruiz-Castaneda'nın aynı kan kültürü şişesinde sıvı ve katı besiyeri içeren bifazik kan kültürü tekniği kullanılmaktadır. Ancak otomatik kan kültürü sistemleri daha etkilidir (49, 50, 51). BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, MD) ve BACT/ALERT (bioMerieux) gibi otomatik olarak sürekli izlenen kan kültür sistemleri, geleneksel kültür yönteminden daha yüksek verim sağlar ve bakteri büyümesini, tespit edilmesini hızlandırır. Nadiren bazı bruselloz hastalarında seroloji pozitifliği olmamasına rağmen pozitif kan kültürü olacaktır (40).

2.10.1.2. Moleküler Testler

2.10.1.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bruselloz tanısında PZR, kültür ve serolojik yöntemlerden daha duyarlı bir yöntemdir. Tüm materyaller için uygundur. Tanı amaçlı kullanılabileceği gibi; tiplendirme ve epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. Uygulanması kolay ve hızlıdır. 16S rRNA gen dizisini temel alan PZR metodları güvenilir sonuçlar vermiştir. DNA düzeyinde *Brucella* bakterisine en yakın bakteri *Ochrobactrum*'dur, çapraz reaksiyon gösterebilir (47, 52). PZR testinin duyarlılık ve özgüllüğü, komplikasyonu olan (menenjit, endokardit, epididimorşit gibi) hastalarda ve tedavi sonrası relaplarda yüksektir. Tam kanda hemoglobin, insan DNA'sı gibi inhibitörler olduğundan serum örneklerinde çalışma, tam kanda çalışmaya göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir (47, 52).

2.10.1.2.2. Restriction Fragment Length Polimorfizm (RFLP)

Türe özel RFLP, *Brucella* türlerini ve biyovaryantlarını ayırt etmek için yeterli polimorfizm gösterir. Bu yöntem, çeşitli organizmaların DNA'larının restriksiyon enzimleri (DNA'ya bağlı endonükleazlar) kullanılarak kesilmesi sonucunda türlere ve suşlara özgü uzunluklarda DNA parçaları oluşması ile karakterize DNA modellerinin elde edilmesidir. Restriksiyon enzimleri dört ile sekiz nükleotidin özgün kısa palindromik sekanslarını tanır. Bu tanıma bölgelerinde her iki DNA zincirinin fosfodiester yapısını hidrolize eder. Daha sonra ortaya çıkan DNA parçaları kendi büyüklüklerine göre jel elektroforezi ile ayrılmaktadır (53).

2.10.2. İndirek Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler)

Bruselloz tanısı için lipopolisakkarit veya diğer antijenlere karşı organizmanın verdiği bağışık yanıt sonucu oluşan antikorların serolojik olarak tespit edilmesi; antijenlere karşı organizmada ortaya çıkan aşırı duyarlılığın (alerji) “deri testleri” ile araştırılmasına dayanan tanı yöntemleridir.

2.10.2.1.Hızlı Aglütinasyon Testleri

2.10.2.1.1. Rose Bengal Testi

Hasta serumu ve boyalı *Brucella* antijeni ile yapılan aglütinasyon testidir. Tarama testi olarak kullanılır. Çoğu çalışmada testin duyarlılığı %90'dan fazladır, ancak özgüllüğü düşüktür (54). Kronik vakalarda düşük duyarlılık ve endemik bölgelerde nispeten düşük özgüllük olabileceğine dair görüşler vardır (55). Akut brusellozlu hastaların tanısında nispeten iyi sonuçlar verirken kronik ve komplike vakalarda yanlış negatif sonuç verebilirler (40).

2.10.2.1.2. Lam aglütinasyon Testi (Spot Test)

Tam kan ve *Brucella* antijeni kullanılarak yapılan lam aglütinasyon deneyi, özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan kan ile çalışılır.

2.10.2.1.3. Mikroaglütinasyon Testi

Mikrotitre plaklarda gerçekleştirilen küçük bir SAT biçimidir. SAT'a göre avantajı, daha az miktarda serum ve reaktif kullanarak, aynı anda birden fazla örneği test edebilmesidir. Akut vakalarda tanı için iyi bir seçenektir. Kronik ve komplike vakalarda yanlış negatif sonuç verebilmekle birlikte çapraz reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitif sonuç da verebilirler (40).

2.10.2.1.4. Kart Test

Öncelikli olarak hayvan serumunu test etmek için hazırlanmış, boyanmış bakteri süspansiyonunun kullanıldığı makroskobik olarak değerlendirilen aglütinasyon testidir.

2.10.2.2. Tüp Aglütinasyon Testleri

2.10.2.2.1. Serum Aglütinasyon Testi (SAT) [Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA)] (Wright Aglütinasyon Testi)

Test, tüplerde bilinen standardize edilmiş hacim ve *Brucella* hücresi süspansiyonunun konsantrasyonunun genellikle 1:20 ile 1:1280 arasında değişen serum seyreltileri ile reaksiyona girmesi suretiyle gerçekleştirilir. Süspansiyon karışımı 37 °C'de 24 saat boyunca bir su banyosunda inkübe edilir ve tüplerin altındaki aglütinasyon görsel olarak incelenir. %50'den fazla aglütinasyon gösteren en yüksek

serum dilüsyonu aglütinasyon titresi olarak kabul edilir. Testin kalitesi değişebilir ve bilinen serumlarla kalite kontrolü yapılmalıdır. SAT toplam *brucella* antikorunu ölçer (IgG, IgM ve IgA).

2.10.2.2.2. İndirek Coombs

Coombs testi, eksik, bloke edici veya aglütine edici olmayan IgG'nin saptanması için kullanılan SAT'ın bir uzantısıdır. 24 saat inkübasyondan sonra negatif olan serum dilüsyonları ve *B. abortus* veya *B. melitensis* hücreleri (antijen olarak) içeren SAT tüpleri santrifüjlenir, süpernatant dökülür ve hücre pelleti üç kez tekrarlanır ve fosfat tamponlu salinle yıkanır. Her test tüpündeki son peletlemeye standardize edilmiş antihuman insan globülin (anti-IgG) reaktifi eklenir. Pelet yeniden süspansiyon haline getirilir ve 37 °C'de bir su banyosunda 24 saat süreyle inkübe edilir. Test karmaşık ve kronik vakalar için iyidir ancak ELISA ile karşılaştırıldığında vakaların yaklaşık %7'sini saptayamaz.

2.10.2.2.3. Diamino 6,9 Etoxy Acridin (Rivanol) ve 2- Merkapto Ethanol'ü Aglütinasyon Testi

Klasik STA testi ile saptanan immünoglobulinlerin hangi sınıftan olduğunu ayırımı yapılamaz. Bu testler; IgM pentamerinin disülfid bağlarının indirgenmesini temel alır ve IgM aglütine olma özelliğini kaybederken IgG etkilenmez. STA antikorların (IgG ve IgM) total miktarını belirlerken bu testler ile IgG miktarı tespit edilir (49). STA ile birlikte bu testin yapılması akut olguların tespit edilmesinde önemlidir (56).

2.10.2.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

ELISA, yüksek klinik şüphe altındayken özellikle diğer testler negatif olduğunda, komplike, fokal ve kronik vakalar için tercih edilen testtir. Total ve özel spesifik immünoglobulinleri (IgG, IgM ve IgA) yüksek hassasiyet ve özgüllükle hızla (4-6 saat) ortaya çıkarabilir. Kısaca, test önceden belirlenmiş *Brucella* antijeni (bütün hücreler veya sonat, saflaştırılmış LPS, protein ekstraktları veya diğer standartlaştırılmış antijen) ile önceden kaplanmış/sabitlenmiş 96 kuyulu mikrotitre plakalarında gerçekleştirilir. Kuyucuklardaki antijen ile reaksiyona girmek için standart bir hacimde serum seyreltileri eklenir ve plakalar inkübe edilir ve yıkanır. Tasarlanan kuyulara enzim konjuge edilmiş anti-insan IgG, IgM veya IgA eklenir. Enzim substratı

ilave edildikten sonra oyukların optik yoğunluğu, uygun enzim dalga boyunda okunabilir. Seropozitif örnekler için kesme değerleri, dahil edilen negatif ve pozitif kontrollerden ve/veya standart bir tahlilden çıkarılabilir. Globulin sınıflarının saptanmasına ek olarak, ELISA *Brucella*'ya özgü IgG alt sınıflarını ve IgE gibi diğer *Brucella* immunoglobülinlerini de tespit edebilir.

2.10.2.4. Kompleman Fiksasyon Testi

En duyarlı ve en özgül konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle doğrulama testi olarak kabul edilmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde veya kronik hastalarda predominant olan IgG antikorlarının tanısında; 1/64 ve üzeri titreler önemlidir (57). Antikomplementer aktivitenin ortaya çıkması, kompleman gibi kararsız reaktiflerin kullanılması, hastalığın başlangıç evrelerinde kompleman fiksasyonuna yanıtın tespit edilmesindeki yetersizlik ve teknik gereksinimler gibi dezavantajlara sahiptir (49, 58).

2.10.2.5. Brucellacapt Testi

Bu test bir immüncapture aglütinasyon tekniğine dayanır ve tek bir adımda aglütine olan ve olmayan IgG ve IgA antikorlarını saptar. Her bir serum seyreltisinin belirli bir hacmi, anti-human immünoglobulin ile önceden kaplanmış U-şekilli oyuklara sahip bir mikropalakaya eklenir. Daha sonra tam hücreli, formaldehitte öldürülmüş, renkli *B. melitensis* antijen süspansiyonu eklenir. Plaka görsel olarak okunmadan önce 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilir. Pozitif reaksiyonlar kuyu dibinde aglütinasyon gösterir. Negatif reaksiyonlar kuyu dibinde bir pelet oluşturur. Brucellacapt, benzer duyarlılık ve özgüllük, benzer performans (özellikle komplike ve kronik vakaların teşhisinde) gösterdiğinden; en önemlisi yapılması hızlı ve daha kolay olduğu için coombs testine değerli bir alternatif sunar.

2.10.2.7. Brucella Dipsitik

Özgül IgM antikorlarının araştırılmasında kullanılır. Laboratuvar şartları kısıtlı olan yerlerde hızlı tanı testi olarak kullanılabilir (59).

2.10.2.8. Floresan polarizasyon deneyi

Sığır, domuz, koyun, keçi ve bizon gibi hayvanlardaki brusellozun serolojik tanısında uygun olduğu kabul edilmektedir (60).

2.10.2.9. İmmünfloresan Test

Floresan işaretli antikorları kullanarak IgG, IgM ve IgA'yı tespit eder. Floresan mikroskop yardımıyla pozitif reaksiyonlar tespit edilir; ancak yorum subjektiftir ve yetenekli gözlem gerektirir (61).

2.10.2.10. Deri Testleri

Brusellozun alerjik deri testlerinde en sık kullanılan ‘‘Brucellergen’’ deri testidir. Bir nükleoprotein kompleksi olup intrakutan olarak enjekte edildikten sonra 24 saat içerisinde eritem, ödem ve endurasyon oluşumu halinde kişinin *Brucella* bakterisine karşı aşırı duyarlı olduğuna karar verilir. Tarama amacıyla kullanılan testtir (49).

2.10.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri

İskelet sistemi tutulumunda direk grafiler yararlıdır; spondilit ve ileri derece artrit için kullanılır. BT, MRG ve sintigrafik yöntemler kemik tutulumunun gösterilmesinde direk grafiden üstündür. MRG, osteoartiküler brusellozun derecesini ve tedavi yanıtını takip etmek için tercih edilen yöntemdir. Spondilitte karakteristik Pedro-Pons işareti (vertebral korpusunun anterosuperior kısmında kemik tutulumu) dikkat çekicidir (2, 62). Kemik taramaları, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve daha yeni yöntemler (FLAIR) kemik invazyonunu, yumuşak doku lezyonlarını ve paraspinal/paravertebral apse gibi komplikasyonları tespit etmek için daha yararlıdır (35).

2.11. Tedavi

Bruselloz tedavisinin amacı hastalığı kontrol etmek, komplikasyonları, nöksleri ve sekelleri önlemektir. Tedavinin genel prensipleri arasında asidik hücre içi ortamlarda (doksisisiklin ve rifampisin gibi) aktiviteye sahip antibiyotiklerin kullanılması, kombine ve uzun süreli tedavi bulunmaktadır. *Brucella* türleri bakterisidal analizlerde birçok antimikrobiyal ajana duyarlı olmasına rağmen, bu tür testler genellikle klinik etkinliği öngörmez (63, 64).

DSÖ 1971 yılında 3 hafta tetrasiklin 2 gr/gün (6 saat ara ile 500 mg, oral) ve 2 hafta streptomisin 1 gr/gün (intramuskuler) kombine tedaviyi önermiştir. Bu kombinasyon tedavisi sinerjistik etkili olmalarına rağmen nüks oranı %15-26 arasında saptanmıştır. 1981 yılında ise DSÖ tarafından tedavi; tetrasiklin 2 gr/gün (oral) 6 hafta süre ile ve streptomisin 1 gr/gün (intramuskuler) 3 hafta süreyle kullanılması önerilmiştir. 1986 yılında ise DSÖ tarafından tedavide değişiklik yapılarak uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklin 200 mg/gün (oral) ve rifampisin 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir.

Komplike olmayan bruselloz tanılı yetişkinlerin tedavisi için en az 6 hafta süresince önerilen iki antibiyotik kombinasyonu vardır (7, 65, 66). İlk tedavi rejimi 6 hafta boyunca günde iki kez 100 mg oral doksisisiklin ve 2 ile 3 hafta boyunca günde bir kez intramuskuler streptomisin 1 gr'dır. Doksisisiklin ile kombine edilmiş 7 günlük gentamisin (5mg/kg), streptomisin ve doksisisiklin kombinasyonuna benzer etkiye sahiptir (2, 65, 67). Aminoglikozidlerin kullanımı ototoksisite ve nefrotoksisiteye neden olabilse de tedavi sırasındaki olumsuz etkiler genellikle hafif ve orta düzeydedir. Nadiren ciddi komplikasyonlar görülür ve modifikasyon gerektirir (68). İkinci rejim, 6 hafta boyunca günde bir kez 600 ile 900 mg oral rifampisine (15 mg/kg) eklenen doksisisiklin'dir. Her ne kadar relaps ve terapotik başarısızlık açısından doksisisiklin ile kombine edilmiş streptomisinin, doksisisiklin ile rifampisin tedavisinden üstün olduğu gösterilse de, ikinci kombinasyonun ucuz ve kullanımının kolay olması nedeniyle tercih eden klinisyenler vardır (63, 65, 68). Klinik *Brucella* hepatiti olan vakalarda doksisisiklin ve aminoglikozid kullanımının aminotransferaz enzimlerini daha hızlı düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (69).

Tetrasiklinlere veya aminoglikozitlere karşı birincil ilaç direnci *Brucella* spp izolatlarında yoktur ve dolayısıyla relaps dirençle ilişkilendirilmemiştir. Bu nedenle relaps vakalarının tedavilerinde genellikle aynı antibiyotiklere iyi yanıt vardır (2, 7). Mevcut verilere göre rifampisin kombinasyon tedavisi streptomisin içeren rejime kıyasla genel başarısızlık ve nüks riskini artırmaktadır. Dolayısıyla aminoglikozit ile kombine edilmiş doksisisiklin brusellozda ilk basamak tedavi gibi görünmektedir. Rifampisin ile kombine edilen kinolonlar, doksisisiklin ve rifampisine benzer sonuçlar vermesine rağmen kinolonlar sadece rifampin veya doksisisiklin ile kullanılan ikinci tercih rejimler olarak önerilmektedir (7, 65). Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-

SMZ) başka bir ajanla kombine olarak kullanılır ve 8 yaşından küçük çocuklarda dış komplikasyonları nedeniyle kullanılamayan doksisisiklin yerine tercih edilen seçeneklerden biridir (2).

Fokal brusellozda tedavi stratejileri tutulum yerine göre değişiklik gösterebilir. Ayrıca tedavi süresinin genellikle daha uzun olması gerekir. Örnek olarak enfeksiyonun paravertebral ve epidural bölgelere uzanan spondilodiskitlerde ortalama 4 ile 5 ay tedavi gerekir. *Brucella* menenjitinde tedavi süresi 4 ile 5 ay olmakla birlikte klinik yanıtı bağlı olarak ve BOS parametreleri normale dönene kadar sürdürülmelidir (2, 70). Endokarditin uygun tedavisi konusunda yeterli veri bulunmamasına rağmen, aminoglikozitleri içeren kombinasyonlar akılcı seçenekler olarak görünmektedir (71). Cerrahi; konjestif kalp yetmezliği, kapak yetersizliği, antibiyotiklerle kontrol edilemeyen enfeksiyon, embolik komplikasyonlar veya büyük vejetasyonlar gibi seçilmiş endokardit hastalarında hayatta kalmaya katkıda bulunur (2). Gebelik sırasında erken teşhis, yeterli tedavi, maternal ve fetal sonuçları iyileştirir (72). Gebelikte rifampisin en az 6 hafta boyunca günde bir kez 900 mg tercih edilen tedavidir. TMP-SMZ eklenmesi düşünülebilir ancak teratojenite ve kernikterus açısından 13. haftadan önce ve 36. gebelik haftasından sonra kaçınılmalıdır (73).

2.12. Korunma

Güvenli gıda kaynakları ve güvenli laboratuvar şartları korunmada önemli faktörler arasında olmasına rağmen, hastalığın esas kontrolü hayvanlarda hastalığın yok edilmesi ile mümkündür. Sığır, koyun ve keçilerin *B. abortus* S19, RB51, 104M ve *B. melitensis* REV1 aşıları ile aşılama brusellozun kontrolünde önemli rol oynamaktadır. *B. suis* veya *B. canis* için henüz bir aşı geliştirilmemiştir. İnsanlar için de aşı yoktur (2). Laboratuvarında maruz kalma veya kazara aşı teması gibi yüksek riskli temas durumunda 3 hafta boyunca standart dozlarda rifampisin ve doksisisiklin önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2014 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak veya polikliniğimizde ayaktan tedavi verilen 291 bruselloz olgusu geriye dönük olarak incelendi. Olgular; cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, meslekleri, semptomların başladığı mevsim, olası bulaş yolları, başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, tedavi yanıtları ve izlem verileri yönünden değerlendirildi. Klinik bulguların sıklığı ve komplikasyonlar belirlendi, sistem tutulumlarına göre gruplara ayrılarak değerlendirildi.

3.1. Bruselloz Olgu Tanımı

Tüm olgularda tanı, klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin pozitif olması ($\geq 1/160$ veya en az iki hafta ara ile alınan ardışık serum örneğinde titrede 4 kat artış) ve/veya pozitif kan kültürü ile konulmuştur. Serolojik tanı için, Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nden sağlanan *B. abortus* S99 suşundan hazırlanan antijenler kullanıldı.

3.2. Olguların Klinik Sınıflandırılması

Vakalar semptomların varlığına ve süresine göre 4 gruba ayrıldı. Semptomların süresi 8 haftadan kısa olan olgular akut, 8-52 hafta arasında olanlar subakut, 52 haftadan uzun süreli olanlar kronik, semptomu olmayanlar subklinik olarak değerlendirildi. Tedavi sonuçları relaps, sekel ve şifa olarak değerlendirildi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakma Ölçütü

Bruselloz tanısı konulup tedaviye başlanan, ancak verileri yeterli olmayan, takip ve tedavisi düzenli olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yaş grubu açısından <17 yaş altı çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Laboratuvar Verilerinin Sınıflandırılması

Laboratuvar verileri: Nonspesifik testler, spesifik testler, radyolojik değerlendirmeler olarak sınıflandırıldı (tablo 4).

Tablo 4. Laboratuvar Verilerinin Sınıflandırılması

Laboratuvar Verileri	Testler
Nonspesifik Testler	Tam kan sayımı Kan biyokimyası; -ALT, AST -Bun, kreatin Akut faz reaktanları; -Eritrosit sedimentasyon hızı -C-reaktif protein Beyin omurilik sıvısı; -Basınç -Görünüm -Hücre -Protein -Glukoz
Spesifik Testler	Brusella Rose Bengal testi STA testi Coombs testi PZR Kültür; -Kan -BOS -Doku ve sıvı örnekleri
Radyoloji	X-Ray, MRG, USG

STA: Standart tüp aglütinasyon testi, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

3.5. Nonspesifik Testlerin Laboratuvar Sonuçlarının Tanımı

Laboratuvar bulgularında kullanılan referans değerleri dikkate alındı:

- Anemi; hemoglobin değeri kadınlarda ≤ 12 g/dl, erkeklerde ≤ 13.5 g/dl,
- Trombositopeni; trombosit sayısı $\leq 150.000/\text{mm}^3$,
- Trombositoz; trombosit sayısı $\geq 450.000/\text{mm}^3$,
- Lökopeni; lökosit sayısı $\leq 4000/\text{mm}^3$,
- Lökositoz; lökosit sayısı $> 10.000/\text{mm}^3$,
- Üre referans aralığı 17-43 mg/dl ,
- Kreatinin referans aralığı 0.67-1.17 mg/dl,
- Alanin aminotransferaz referans aralığı 0-50 U/L,
- Aspartat aminotransferaz referans aralığı 0-50 U/L.

Eritrosit sedimentasyon hızının saatte 20 mm/h'nin üzerinde olması yüksek sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) serum düzeyinin 5 mg/L'nin üzerinde olması CRP yüksekliği olarak değerlendirildi. BOS protein normal değeri 15-45 mg/dl, BOS glukoz değeri ise eş zamanlı kan şekere göre değerlendirildi.

3.6. Spesifik Testler

3.6.1. Rose Bengal Testi

Rose Bengal resti için, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi (RSHM) tarafından üretilen lam antijeni kullanılmıştır.

Testin Yapılışı:

1. Plak çukurlardan birine veya fayans üzerine bir damla hasta serumu damlatılır (Yaklaşık 0,03 ml).
2. Bekletilmekte olduğu buzdolabından çıkarılan ve 10 dakika oda ısısında bekletilen antijen, iyice karıştırıldıktan sonra serumun üzerine bir damla (0,03 ml) damlatılır.
3. Elde ya da bir rotatorda çevirmeli hareketler yaptırılarak 4 dakika çevrilir.

Sonuçların Değerlendirilmesi:

Sonuçta iri taneli çökeltiler ortaya çıkarsa olumlu, ince tanecikli çökelti oluşursa kuşkulu, homojen görüntü olumsuz olarak değerlendirilir.

3.6.2. Standart Tüp Aglütinasyon Testi

STA testi için, RSHM tarafından üretilen *B. abortus* 99 suşundan hazırlanan antijenler kullanılmıştır.

Testin Yapılışı:

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

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

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

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

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

Sonuçların Değerlendirilmesi:

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

3.6.3. Kültür

Kan ve sıvı kültürleri için ekim hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmış olup, izolasyon ve identifikasyon süreçleri aşağıdaki gibidir:

Ekim: BacT/ALERT 3D otomatize sistem kullanılmıştır.

İnkübasyon: BacT/ALERT sisteminde 7-10 gün inkübe edilmiş ve sinyal vermesi ile üreme süreleri belirlenmiştir.

Subkültür: Kanlı agar ve EMB agar kullanılmıştır.

İdentifikasyon: Hemokültürden üretilen gram negatif kokobasil görünümdeki bakteriler klasik yöntemler; hareket, oksidaz, katalaz, glikoza oksidatif etki, H₂S ve üreaz yapımı ve antiserumla lam aglütinasyon testi uygulanarak cins düzeyinde tanımlanmıştır. Üreyen *Brucella* cinsi bakterilerin bulaş riski nedeniyle tür düzeyinde identifikasyonu yapılamamıştır.

3.7. Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik görüntüleme yöntemleri; düz grafi, ultrasonografi (USG), MRG, ekokardiyografi komplikasyonların tanısı için kullanıldı. Sakroileit, spondilit, spondilodiskit tanılarında MRG yöntemi kullanıldı. Eklem ağrısı olan hastalarda düz grafi kullanıldı. Genitoüriner sistem tutulumları olanlar USG ile değerlendirildi.

3.8. Tedavi

Tedavi verilen olguların ortalama tedavi süresi belirlendi. Klinik forma göre hangi tedavi rejimi ve ne kadar süre aldıkları kaydedildi. Olgular aldıkları tedavi seçeneklerine göre gruplara ayrıldı.

- 1) Rifampisin + Doksisiklin,
- 2) Streptomisin + Doksisiklin,
- 3) Rifampisin + Doksisiklin + Seftriakson,
- 4) Rifampisin + Doksisiklin + Streptomisin,
- 5) Rifampisin + Doksisiklin + Siprofloksasin,
- 6) Rifampisin + TMP-SMZ,
- 7) Rifampisin + Doksisiklin +TMP-SMZ
- 8) Rifampisin + Streptomisin,
- 9) Rifampisin + Doksisiklin + Gentamisin,
- 10) Doksisiklin + TMP-SMZ,
- 11) Seftriakson + TMP-SMZ,
- 12) Seftriakson + Rifampisin,
- 13) Doksisiklin+ Siprofloksasin+ TMP-SMZ

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

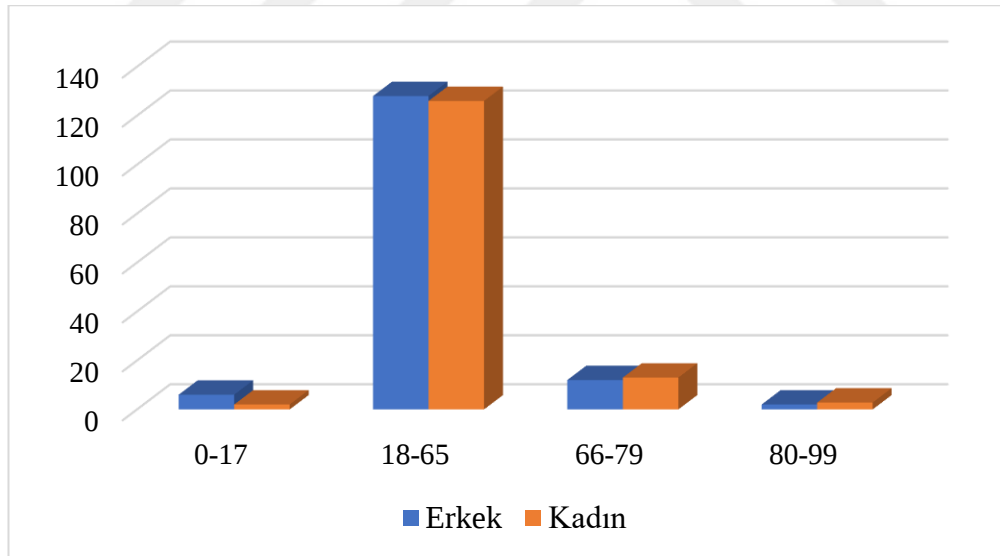
Araştırmada elde edilen veriler Windows 25.0 için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Kategorik verilerde ilişkinin incelenmesi için Ki Kare analizi yapıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney U analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 291 olgunun 148'i (%50,9) erkek; 143'ü (%49,1) kadındır. Kadınların 8'inde (%5,59) gebelik durumu mevcuttur. Yaş ortalaması $45,25 \pm 15,82$ iken olguların çoğunluğu 18-65 yaş aralığındadır. Olguların cinsiyet, yaş aralıklarına göre dağılımı ve yaş ortalaması tablo 5'te, yaş ve cinsiyetlerin karşılaştırması şekil 4'te görülmektedir.

Tablo 5. Olguların Yaş Aralıkları, Yaş Ortalaması ve Cinsiyete Göre Dağılımı

		Cinsiyet		Toplam
		Erkek n (%)	Kadın n (%)	
Yaş	0-17	6 (4,1)	2 (1,4)	8 (2,7)
	18-65	128 (86,5)	126 (88,1)	254 (87,3)
	66-79	12 (8,1)	13 (9,1)	25 (8,6)
	80-99	2 (1,4)	2 (1,4)	4 (1,4)
Yaş ort.		$44,25 \pm 15,84$	$46,29 \pm 15,78$	



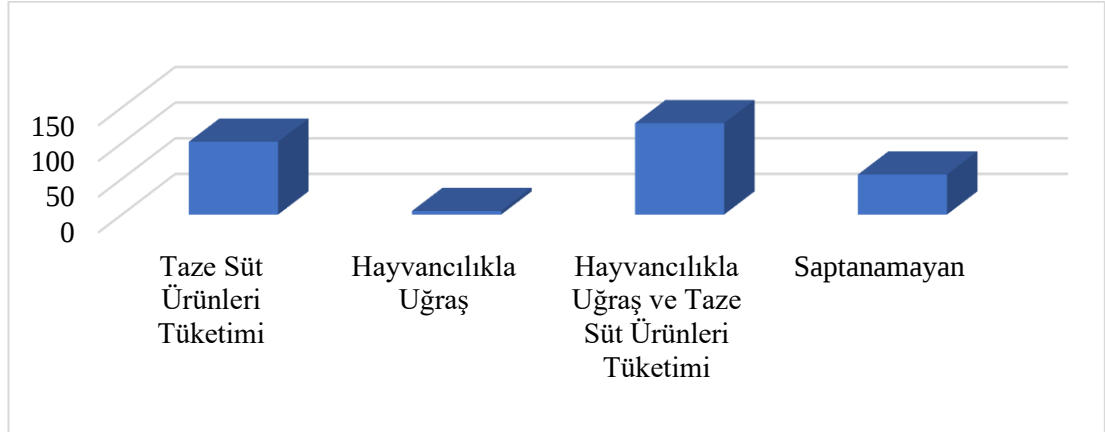
Şekil 4. Olguların Cinsiyet ve Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı

Hastaların %44'ünde en az bir ek komorbid hastalık vardı. Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve tiroid bezi hastalıkları en sık görülen ek komorbiditelerdi. Komorbid hastalıkların dağılımı tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Ek Komorbidite Varlığı ve Sık Görülen Hastalıkların Dağılımı.

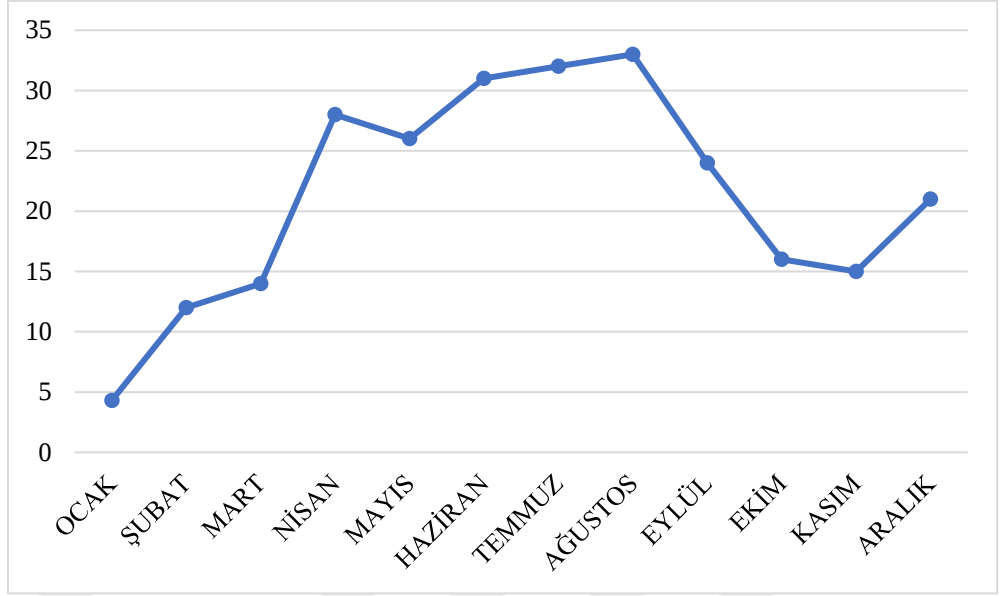
	n	%
Ek komorbid	128	44,0
Diyabetes mellitus	25	19,5
Hipertansiyon	31	24,22
Tiroid hastalıkları	22	17,18
Astım	13	10,16
Koroner arter hastalığı	11	8,59
Bening prostat hiperplazisi	16	12,5

Olası bulaş yolu incelendiğinde olguların 128'inde (%44) hayvancılıkla uğraş ve taze süt ürünü tüketimi, 5'inde (%1,7) sadece hayvancılıkla uğraş, 102'sinde (%35,1) taze süt ürünü tüketimi öyküsü varken; 56 olguda (%19,2) kaynak belirlenemedi (Şekil 5). Hayvanlarında bruselloz öyküsü olanların oranı %8,9, aile bireylerinde bruselloz öyküsü olanların oranı %14,4 iken; kırsalda yaşama oranı %47,1 olarak tespit edildi. Hastaların meslekleri değerlendirildiğinde 133'ü (%45,8) hayvancılık, 7'si (%2,4) veteriner/veteriner sağlık teknisyeni, 2'si (%0,7) sağlık çalışanı idi. Sağlık çalışanı olanlarda olası bulaş yolu olarak laboratuvar bulaşı düşünülmüdü.



Şekil 5. Hastaların Bulaş Yollarına Göre Dağılımı

Şikayetlerin başlangıç ayları incelendiğinde en çok yaz aylarında başladığı tespit edilmiştir (Ağustos: %11,9, Temmuz: %11,6, Haziran %11,2). Kış aylarında ise daha az olduğu görülmektedir (Aralık: %7,6, Ocak: %9, Şubat: %4,3) (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların Şikayetlerinin Başladığı Aylar ve Hasta Sayıları

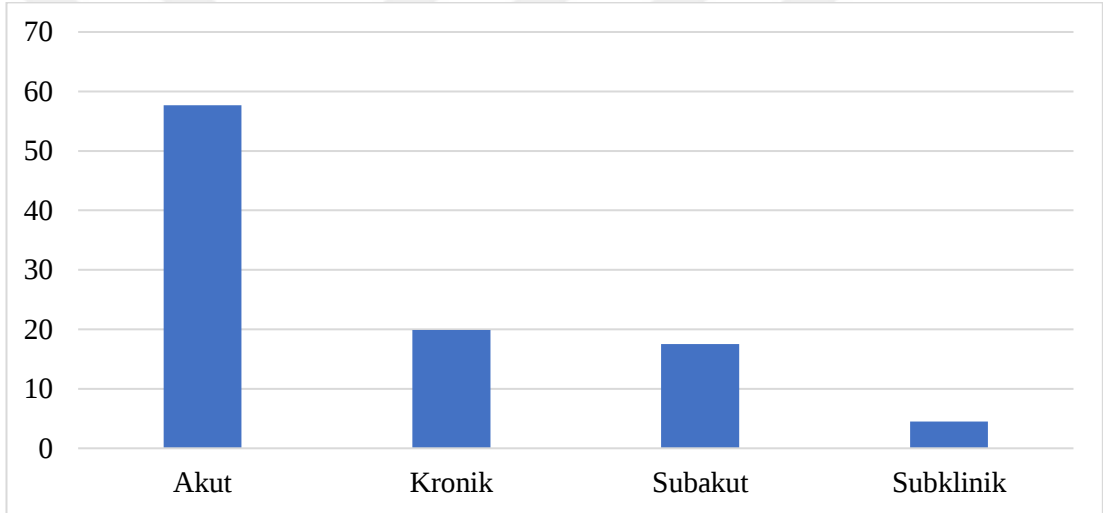
Olguların ikamet ettikleri yer genellikle Erzincan ve ilçeleri olup, Gümüşhane, Tunceli, Erzurum, Sivas, Diyarbakır, Ankara, İstanbul, Van, Bayburt, Bingöl ve Iğdır diğer başvuru bölgeleri olarak tespit edildi. Tablo 7’de olguların ikamet ettikleri il ve ilçelere göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 7. Olguların İkamet Ettikleri İl ve İlçelere Göre Dağılımı

İl	İlçe	Olgu sayısı (n)
Erzincan	Üzümlü	38
	Çayırlı	15
	İliç	6
	Kemah	14
	Merkez	113
	Merkez/Köy	51
	Otlukbeli	1
	Refahiye	9
	Tercan	12
Gümüşhane	Kelkit	13
	Şiran	2

Tunceli	Pülümür	1
	Pertek	1
Erzurum	Aziziye	1
Sivas	Gölova	1
Diğer		13
Toplam		291

Olguların klinik sınıflaması yapıldığında %57,7'si (n:168) akut, %19,9'u (n:58) kronik, %17,5'i (n:51) subakut, %4,8'i ise (n:14) subklinik saptandı (Şekil7).



Şekil 7. Klinik Form Görülme Oranları

Semptomlar incelendiğinde en sık eklem ağrısı (% 56,4), halsizlik (%44,7) ve ateşlenme (%41,2) olduğu belirlendi. Olguların başvuru anındaki tüm yakınmaları ve sıklığı tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Olguların Başvuru Sırasındaki Yakınma Sıklıkları

	n	%
Ateşlenme	120	41,2
Halsizlik	130	44,7
Terleme	105	36,1
Eklem ağrısı	164	56,4
Kas ağrısı	53	18,2
İştahsızlık	21	7,2
Kilo kaybı	19	6,5
Bel ağrısı	32	11,0
Baş ağrısı	11	3,8
Kalça ağrısı	23	7,9
Sırt ağrısı	6	2,1
Bulantı-kusma	6	2,1
İshal	7	2,4
Karın ağrısı	1	0,3
Öksürük	6	2,1
Döküntü	3	1,0
Skrotal ağrı	10	3,4

Fizik muayenede bulguları incelendiğinde en sık ateş (%22,3), hepatomegali (%17,9) ve splenomegali (13,8) tespit edilmiştir. Olguların tüm fizik muayene bulguları ve sıklıkları tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Olguların Fizik Muayene Bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
LAP	6	2
Ateş	65	22,3
Hepatomegali	52	17,9
Splenomegali	40	13,8
Skrotal hassasiyet/şişlik/eritem	10	3,4
Kardiyak üfürüm	2	0,7
Periferik artrit	7	2,4
Cilt döküntüsü	3	1

Hastaların nonspesifik ve akut faz cevabı testleri ile ilgili verileri tablo 10’da sunulmuştur. Laboratuvar değerlerinin ortalaması Tablo 11’de belirtilmiştir.

Tablo 10. Olguların Nonspesifik Laboratuvar Verileri

		n	%
Wbc (/mm³)	<4 000	18	6,6
	>11 000	13	4,8
Hgb (g/dl) (kadınlar)	≤ 12	7	10,3
Hgb (g/dl) (erkekler)	≤ 13,5	4	8,3
Plt (/mm³)	<150 000	19	7,0
	> 450 000	3	1,1
Üre (mg/dl)	> 43	33	14,2
Kreatinin (mg/dl)	>1,17	13	4,8
ALT (U/L)	> 50	53	20,7
AST (U/L)	> 50	41	16,3
CRP (mg/dL)	> 5	82	68,0
Sedimentasyon (mm/saat)	>20	120	48,2

Wbc: Beyaz küre, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 11. Laboratuvar Değerlerinin Ortalaması

	Ortalama	SS
Wbc (/mm³)	6914,02	2274,93
Hgb (g/dl)	129,62	89,72
Plt (/mm³)	244653,14	74327,09
Üre (mg/dl)	44,29	67,94
Kreatinin (mg/dl)	69,91	43,23
ALT (U/L)	33,68	29,80
AST (U/L)	34,81	29,89
CRP (mg/dl)	162,75	247,25
Sedimentasyon (mm/saat)	24,20	20,74

Wbc: Beyaz küre, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein.

Brusella RB testi negatif olanların oranı (n:4) %1,4 iken, pozitif olanların oranı (n: 287) %98,6'dır. Brusella STA testi titresi değerlendirildiğinde olgularımızın %97'sinde titre $\geq 1/160$ saptanmış olup, %0,3'ünde negatif saptanmıştır. Brusella STA testi titresi en sık (%33) 1/1280 titre olarak saptanmıştır. Tüm veriler tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Brusella RB ve STA Test Sonuçları

		n	%
Brusella RB	Negatif	4	1,4
	Pozitif	287	98,6
Brusella STA	1/1280	96	33,0
	1/ 640	47	16,2
	1/ 320	78	26,8
	1/160	61	21,0
	1/80	7	2,4
	1/40	1	0,3
	Negatif	1	0,3
Total		291	100,0

Klinik sınıflama ile serum CRP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Klinik sınıflaması akut olanların %76,5'i, kronik olanların %58'i, subakut olanların ise %58,5'i, subklinik olanların ise %33,3'ü yüksek CRP değerlerine sahiptir. Veriler tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Klinik Sınıflama ve CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

			CRP	
			≤ 5	>5
Klinik sınıflama	Akut	n	36	117
		%	23,5	76,5
	Kronik	n	21	29
		%	42	58
	Subakut	n	17	24
		%	41,5	58,5
	Subklinik	n	8	4
		%	66,7	33,3
Test değeri		15,469		
p değeri		0,001		

Alınan kan kültüründe üreme olma durumu ile serum CRP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Alınan kan

kültüründe üreme olan olguların tamamı yüksek serum CRP değerine sahiptir. Veriler tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Kan kültürlerinde Üreme Durumuna Göre Serum CRP Değerleri

			Alınan kan kültüründe üreme durumu	
			Var	Yok
CRP	Normal	n	0	11
		%	0,0	26,8
	Yüksek	n	28	30
		%	100,0	73,2
Test değeri		7,047		
p değeri		0,008		

Klinik sınıflama ve alınan kan kültüründe üreme olup olmaması durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Alınan kan kültüründe üreme olanların %89,3’nün akut bruselloz olduğu saptanmıştır. Tüm veriler tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. Klinik Sınıflamaya göre Kan Kültürlerindeki Üreme Durumu

			Alınan kan kültüründe üreme	
			Var	Yok
Klinik sınıflama	Akut	n	25	29
		%	89,3	61,7
	Kronik	n	2	10
		%	7,1	21,3
	Subakut	n	1	8
		%	3,6	17,0
	Subklinik	n	0	0
		%	0,0	0,0
Test değeri		6,379		
p değeri		0,043		

Brusella STA testi titresi ile alınan kan kültüründe üreme olup olmaması durumu ilişkisi sonuçlar incelendiğinde ise kan kültüründe üreme olup olmaması ile

titre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Veriler tablo 16’de sunulmuştur.

Tablo 16. Kan Kültürlerindeki Üreme Durumu ile Brucella STA Testi Titrelerinin Arasındaki İlişki

			Alınan kan kültüründe üreme durumu	
			Var	Yok
Brusella STA	1/1280	n	16	13
		%	59,3	27,7
	1/160	n	1	13
		%	3,7	27,7
	1/320	n	4	9
		%	14,8	19,1
	1/640	n	5	9
		%	18,5	19,1
	1/80	n	1	3
		%	3,7	6,4
Test değeri		10,165		
p değeri		0,030		

Hastaların (n:55) %18,9’unda komplikasyon olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %11,3’ünde kas iskelet sistemi tutulumu, %4,5’inde genitoüriner tutulum, %1’ünde cilt tutulumu, %0,7’sinde kardiyovasküler tutulum, %0,7’sinde göz tutulumu, %0,7’sinde nörolojik tutulum saptanmıştır. Olgularımızın birinde parotis bezi tutulumu mevcuttu. Parotis tutulumu komplikasyon olarak kabul edilmiş olup tabloda komplikasyon sisteme dahil edilmemiştir. Tüm komplikasyonlar tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Komplikasyon Yüzdesi ve Oranları

		n	%
Komplikasyon	Var	55	18,9
Komplikasyon sistem	Cilt tutulumu	3	1
	Genitoüriner	13	4,5
	Göz tutulumu	2	0,7
	Kardiyovasküler sistem	2	0,7
	Kas iskelet sistemi	32	11,3
	Nörolojik sistem	2	0,7

Erkeklerin %21,6'sında, kadınların %16,1'inde komplikasyon saptanmıştır. Cinsiyet ile komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Komplikasyon gerçekleşen sistemler incelendiğinde ise erkeklerde en çok genitoüriner, kadınlarda ise kas iskelet sistemi tutulumu olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Parotis bezi tutulumu olan hastamız erkek cinsiyetinde olup komplikasyon olarak kabul edilmiş ancak komplikasyon sisteme dahil edilmemiştir. Veriler tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Komplikasyonların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.

		Erkek n (%)	Kadın n (%)	Test değeri	p değeri
Komplikasyon	Var	32(21,6)	23(16,1)	1,455	0,228
Komplikasyon sistem	Cilt tutulumu	2(1,4)	1(1,0)	21,961	0,000
	Genitoüriner	13(8,8)	0(0,0)		
	Göz tutulumu	1(0,7)	1(0,7)		
	Kardiyovasküler sistem	2(1,4)	0(0,0)		
	Kas iskelet sistemi	11(7,4)	21(14,7)		
	Nörolojik sistem	2(1,4)	0(0,0)		
	Yok	117(79,1)	120(83,9)		

Komplikasyonlar sistem olarak kendi grupları içerisinde değerlendirildiğinde tutulum olan yerler tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Komplike Olguların Organ Tutulumlarında Dağılımlar

	Komplikasyon sistem			
	Cilt tutulumu n (%)	Göz tutulumu n (%)	Genitoürin er n (%)	Kas iskelet sistemi n (%)
Eritema nodozum	3 (100,0)			
Bilateral nöroretinit		1 (50,0)		
Üveit		1 (50,0)		
Bilateral epididimorşit			1 (8,3)	
Sağ epididimorşit			6 (50,0)	
Sol epididimorşit			5 (41,7)	
Ayak bileği				2 (6,3)
Bilateral sakroileit				5 (15,6)
Diz				4 (12,5)
Lomber				6 (18,8)
Lomber-sağ sakroileit				1 (3,1)
Lomber-sakral				3 (9,4)
Sağ sakroileit				4 (12,5)
Sol sakroileit				4 (12,5)
Torakal				1 (3,1)
Torakal-lomber				2 (6,3)

Kas-iskelet sisteminde en sık sakroiliak eklem tutulumu (n:14), ikinci sıklıkta spondilodiskit (n:13) saptandı. En sık saptanan tutulumlar yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde;

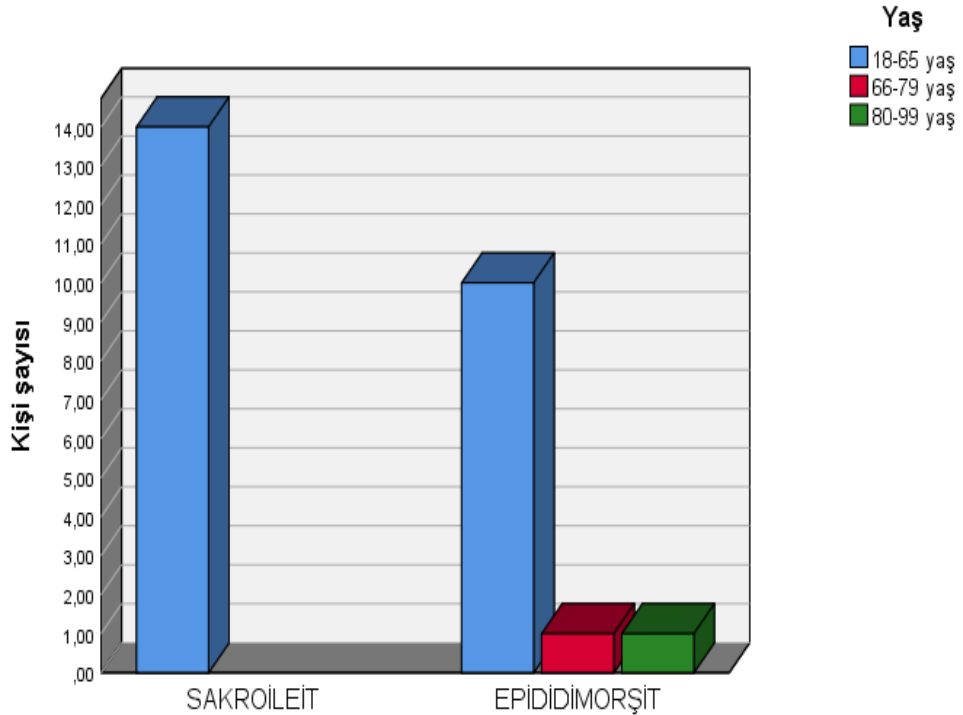
- Spondilodiskit tutulumu olan olgularımızın 11'i 18-65 yaş aralığında, 1'i 66-79 yaş aralığında, 1'i 80-99 yaş aralığında idi. Olgularımızın tamamı 40 yaş üzerinde idi. Spondilodiskitli hastaların %46'sı (n:6) erkek, %54'ü (n:7) kadındı.
- Sakroiliak eklem tutulumu olan olguların tamamı (n:14) 18-65 yaş aralığındaydı. Sakroileiti olanların %57,2'si (n:8) 40 yaşın altında iken, %42,8'i (n:6) 40 yaşın üzerinde idi. Sakroiliak eklem tutulumu olanların %42,8'i (n:6) erkek, %57,2'si (n:8) kadındı. Hem sakroileit

hem spondilodiskit olan bir vakamız 40 yaşın üzerinde erkek idi ve bu oranlara dahil edildi.

Kas-iskelet tutulumlarında sakroiliak eklem tutulumu ve spondilodiskit karşılaştırıldığında; sakroiliak tutulumun daha genç yaş grubunda olduğu saptandı. Cinsiyetler arasında belirgin fark olmamakla birlikte her iki tutulum kadınlarda sık saptandı. Spondilodiskit tutulumunun sıklıkla lomber vertebrada olduğu görüldü.

Genitoüriner sistem tutulum incelendiğinde; olgularımızın %4,5 (n:13)'ünde genitoüriner komplikasyon görüldü ve tamamı epididimorşit olup erkek cinsiyetinde idi. Olgularımızın 11'i 18-65 yaş aralığında , 1'i 66-79 yaş aralığında, 1'i 80-99 yaş aralığında olduğu gözlenmiştir. Olgularımızın %30,7'si (n:4) 40 yaşın altında iken, %69,3'ü (n:9) 40 yaşın üzerinde idi.

Olgularımızda daha çok genç popülasyonda görülen tutulumlar olan sakroiliak eklem ile epididimorşit tutulumlarının yaşa göre karşılaştırılması şekil 8'de verilmiştir.

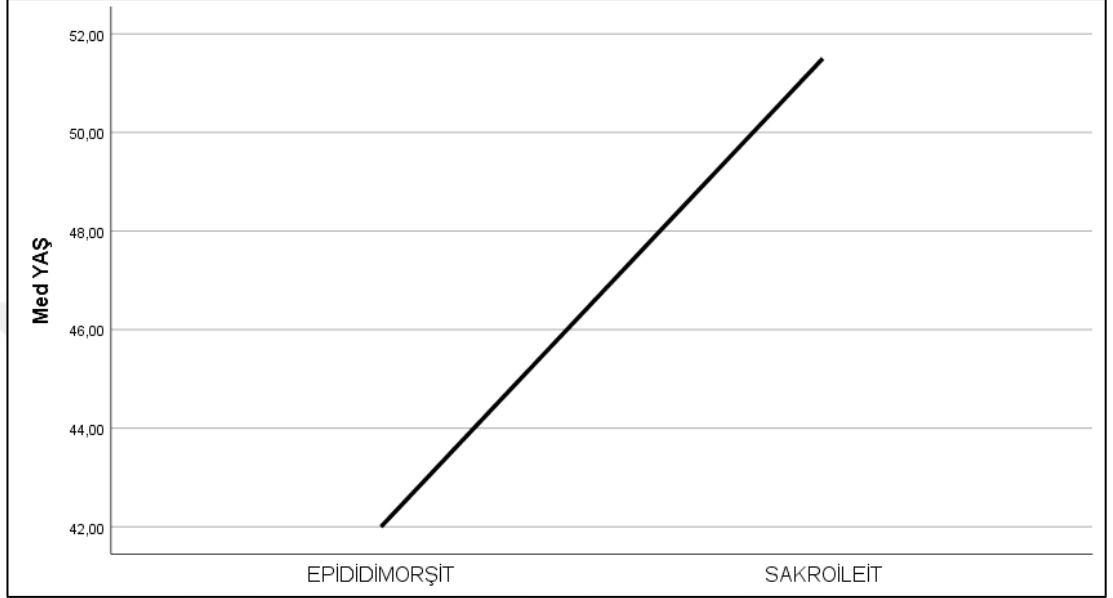


Şekil 8. Sakroileit ve Epididimorşit Tutulumu Olan Olguların Yaşlara Göre Dağılımı

Epididimorşit ve sakroileit tutumunu olanların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile incelenmiştir.

Sonuçlara göre iki tutulum arasında kişilerin yaşları farklılık göstermemektedir (şekil 9).

Test değeri	-0,643
p değeri	0,520



Şekil 9. Epididimorşit ve Sakroileit Tutulumu Olan Olguların Yaşlarının Karşılaştırılması

Nörolojik tutulum saptanan iki hastamız erkekti ve beraberinde ek komplikasyonlar gözlenmedi. İki hastamızın kliniği, BOS'un biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelenmesi MSS enfeksiyonu ile uyumluydu. BOS'tan gönderilen *Brucella* PZR test sonucunun pozitif gelmesi ile tanı kesinleşti. Bir hastamız şifa ile sonuçlanırken, diğer hastamızda bilateral düşük ayak sekeli mevcuttu.

Cilt tutulumu olan üç olgumuz ve göz tutulumu olan iki olgumuzun şikayetleri tedavi ile tamamen düzeldi.

Brusellozda verilen tedaviler değerlendirildiğinde en sık %68,7 oranında doksisisiklin+rifampisin tedavisi verilmiştir. Verilen tedaviler Tablo 20'de yer almaktadır.

Tablo 20. Tedavi Rejimleri ve Kullanım Sıklıkları

Tedavi rejimi	n: sayı	Yüzde %
Doksisiklin/TMP-SMZ	6	2
Doksisiklin/Rifampisin	200	68,7
Doksisiklin/Rifampisin/Gentamisin	2	0,7
Doksisiklin/Rifampisin/Seftriakson	23	7,9
Doksisiklin/Rifampisin/Siprofloksasin	20	6,9
Doksisiklin/Rifampisin/Streptomisin	20	6,9
Doksisiklin/Siprofloksasin	1	0,3
Doksisiklin/Siprofloksasin/TMP-SMZ	1	0,3
Doksisiklin/Streptomisin	6	2,1
Doksisiklin/Rifampisin/TMP-SMZ	1	0,3
Rifampisin/TMP-SMZ	8	2,7
Rifampisin/Streptomisin	1	0,3
Seftriakson/TMP-SMZ	1	0,3
Seftriakson/Rifampisin	1	0,3
	291	100

Kas iskelet sistemi tutulumunda verilen tedavilerde yer alan doksisiklin+rifampisin+streptomisin ve doksisiklin+rifampisin+seftriakson ile başlanan olgular on gün sonrasında doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin olarak, doksisiklin+streptomisin başlanan olgular ise doksisiklin+rifampisin rejimi şeklinde devam edilmiştir.

Nörobruselloz vakalarında doksisiklin+rifampisin+seftriakson tedavisi kliniğimizde bir ay yatırılarak verilmiş olup devamında doksisiklin+rifampisin+TMP-SMZ rejimi ile devam edilmiştir. MSS tutulumu olan bir hastamızda bilateral düşük ayak gelişmiş olup sekel kalmıştır.

Genitoüriner sistem tutulumunda yaklaşık on gün doksisiklin+rifampisin+streptomisin, doksisiklin+rifampisin+seftriakson ve doksisiklin+rifampisin+gentamisin verilen hastaların tedavisi devamında doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin ile tamamlanmıştır.

Göz tutulumu olan hastamızda doksisiklin+rifampisin+seftriakson tedavisi yedi gün verildikten sonra doksisiklin+rifampisin olarak tedaviye devam edilmiştir.

Kardiyovasküler sistem tutulumunda doksisiklin+rifampisin+streptomisin ile başlanan tedaviye on gün sonra doksisiklin+rifampisin+TMP-SMZ şeklinde devam edilmiş ve tamamlanmıştır. KVS tutulumu olan bir hastamızın bruselloz tedavisi tamamlandıktan bir yıl sonra kontrol tetkiklerinde özellik saptanmamış olup hasta diğer kardiyak nedenlerle exitus olmuştur. Bu nedenle ölüm nedeni bruselloza bağlı düşünülmemiştir.

Komplikasyon olmayıp doksisiklin+rifampisin+streptomisin, doksisiklin+rifampisin+gentamisin ve doksisiklin+rifampisin+seftriakson tedavileri alan hastalar yaklaşık yedi - on gün serviste takipleri esnasında bu tedavileri almış olup, doksisiklin+rifampisin ile taburcu edilerek tedaviye devam edilmiştir. Verilen tedaviler komplikasyon, sıklık ve tedavi yanıtı açısından tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Komplikasyonlara Göre Tedavi Seçenekleri, Süreleri ve Tedavi Yanıtları

Tedavi rejimleri	Hasta Sayısı	Tedavi Süresi	Relaps	Ölüm
Kas-iskelet sistemi				
Doksisiklin+rifampisin	6	6-26 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin	15	12-48hafta	1	-
Doksisiklin+siprofloksasin+TMP-SMZ	1	20 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+seftriakson	1	12 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+streptomisin	7	24-48hafta	1	-
Doksisiklin+TMP-SMZ	1	24 hafta	-	-
Doksisiklin+streptomisin	2	16-23hafta	1	-
Nörobruselloz				
Doksisiklin+rifampisin+seftriakson	2	32-40hafta	-	-
Genitoüriner sistem				
Doksisiklin+rifampisin	6	8-12hafta	2	-
Doksisiklin+rifampisin+streptomisin	2	10-12hafta	-	-

Doksisiklin+rifampisin+seftriakson	3	6-12hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin	1	12 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+gentamisin	1	36 hafta	-	-
Cilt tutulumu				
Doksisiklin+rifampisin	3	8 hafta	-	-
Göz tutulumu				
Doksisiklin+rifampisin	1	8 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+seftriakson	1	8 hafta	-	-
Kardiyovasküler sistem				
Doksisiklin+rifampisin+streptomisin	1	40 hafta	-	1
Doksisiklin+rifampisin+TMP-SMZ	1	24 hafta	-	-
Komplikasyon olmayanlar				
Doksisiklin+TMP-SMZ	5	6-8 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin	184	6-12 hafta	18	-
Doksisiklin+rifampisin+gentamisin	1	8 hafta	1	-
Doksisiklin+rifampisin+seftriakson	16	6-10 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin	4	6-17 hafta	-	-
Doksisiklin+rifampisin+streptomisin	10	6-8 hafta	2	-
Doksisiklin+siprofloksasin	1	6 hafta	-	-
Doksisiklin+streptomisin	4	6-8 hafta	1	-
Seftriakson+rifampisin	1	6-8 hafta	-	-
Rifampisin+ TMP-SMZ	8	6-8 hafta	1	-
Seftriakson+ TMP-SMZ	1	6 hafta	-	-
Streptomisin+rifampisin	1	6 hafta	-	-
TOPLAM	291		28	1

Tedavi rejimlerinde iki ilaç ve üç ilaç kullanımının relaps ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Veriler tablo 22’te verilmiştir.

Tablo 22. İkili ve Üçlü Tedavi Rejimlerine Göre Klinik Yanıtlar

		Relaps	Sekel	Şifa	Total
Tedavi rejimi	2’li ilaç Rejimi	n: 23 %82,1	n: 0 %0	n: 201 %76,7	n: 224 %77
	3’lü ilaç Rejimi	n:5 %17,9	n: 1 %100	n: 61 %23,3	n:67 %23

Hastaların toplam %9,6 (n:28)’sında relaps görüldü. Relaps gerçekleşen hastalarda ortalama süre $5,22 \pm 3,27$ ay olarak hesaplanmıştır. Klinik sınıflama ile hastalarda relaps gerçekleşme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Klinik Sınıflama ve Relaps Arasındaki İlişki

			Relaps	
			Var	Yok
Klinik sınıflama	Akut	N	15	153
		%	53,6	58,2
	Kronik	N	8	50
		%	28,6	19,0
	Subakut	N	5	46
		%	17,9	17,5
	Subklinik	N	0	14
		%	0,0	5,3
Test değeri		2,254		
p değeri		0,519		

Komplikasyon gelişmiş hastalar ile relaps gerçekleşme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Veriler tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 24. Komplikasyon ile Relaps Arasında Değerlendirme

			Relaps	
			Var	Yok
Komplikasyon	Var	n	6	49
		%	21,4	18,6
	Yok	n	22	214
		%	78,6	81,4
Test değeri		0,129		
p değeri		0,719		

Olgularımızın %7,5'inde (n:22) farklı düzeylerde ilaç yan etkileri görüldü. İlaç değişimine gerek görülmeyen hafif yan etkiler bu orana dahil edilmedi. Hastalarımızın %4,4'ünde (n:13) doksisiklinin GIS intoleransı, %1,7'sinde (n:5) rifampisine bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve GIS intoleransı, %0,3'ünde (n:1) siprofloksasinin GIS intoleransı tespit edildi. Olguların %1'inde (n:3) streptomisin yan etkileri görüldü; bir olguda yüz bölgesinde uyuşma, bir olguda kulakta çınlama, diğer olgumuzda da vücutta uyuşma ve tetkiklerde nötropeni saptandı. Varfarin sodyum ve kolşisin kullanan iki hastaya rifampisinle etkileşim olabileceği gözününde bulundurularak rifampisinli tedavi rejimleri başlanmazken, bir hastamıza da yeni başlanan varfarin sodyum nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı.

5. TARTIŞMA

Bruselloz, enfekte hayvanların etleri, vücut sekresyonları ve taze süt ve süt ürünlerinden bulaşan; ateş, üşüme, eklem ağrısı, baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlara neden olan zoonotik bir hastalıktır (1, 2). Ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Hem insanlar hem de hayvanlar için yüksek morbiditesi olan hastalığın gelişmekte olan ülkelerde ekonomik kayıplara ve halk sağlığı açısından önemli sorunlara yol açtığı bilinmektedir (6).

Sıklıkla genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülmekle beraber hemen her yaş grubunda görülebilmektedir. Çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (2). Çalışmamızda olguların %87,3'ü 18-65 yaş aralığında idi ve yaş ortalaması $45,25 \pm 15,82$ bulundu. Çalışmamızda saptadığımız yaş ortalaması Türkiye'den bildirilen verilerle benzerdir (19, 41, 74).

Bruselloz, her iki cinsiyette benzer dağılım göstermekle birlikte özellikle Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık görülmektedir (17). Ülkemizden bildirilen birçok vaka serisinde cinsiyet açısından anlamlı fark yok iken (6, 16, 17, 18, 19, 41, 75); kadınlarda anlamlı oranda fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır (20, 21, 76). Tekin ve ark.'larının (75) çalışmasında kadın ve erkek cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, kadınlarda daha sık saptanmıştır. Çalışmada bunun nedeni olarak bölgedeki ev hanımlarının hayvancılıkta aktif görev alması gösterilmiştir. Çalışmamızda cinsiyetler arasında belirgin fark saptanmamış olmakla birlikte erkekler daha çok etkilenmiştir (%50,9). Verilerimiz ülkemizden bildirilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Ilıman veya soğuk iklime sahip ülkelerde bruselloz insidansında mevsimsel değişiklikler vardır. Çoğu vaka ilkbahar ve yaz aylarında görülür. Bu hayvanlar arasındaki yavrulamanın ve süt/süt ürünü tüketiminin en yoğun olduğu dönemdir. Hayvan yetiştiriciliğinin yıl boyunca uzadığı tropikal ve subtropikal bölgelerde bruselloz insidansı üzerine mevsimsel etki yoktur (7). Türkiye'de hastalık tüm aylarda olmakla birlikte en sık ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir (16). Şikayetlerin başlangıç ayları incelendiğinde en çok yaz aylarında başladığı tespit edilmiştir (Ağustos: %11,9, Temmuz: %11,6, Haziran %11,2). Kış aylarında ise daha az olduğu görülmektedir (Aralık: %7,6, Ocak: %9, Şubat: %4,3). Akpınar ve ark.'larının (17)

çalışmasında olguların %52'sinde ilkbahar, %32'sinde yaz aylarında başladığı; Çelik ve ark.'larının (18) çalışmasında sıklıkla yaz mevsiminde ve özellikle de Temmuz ayında en yoğun olduğu gözlenmiştir; Uluğ ve ark.'larının (20) çalışmasında olguların %83'ünün yaz ve ilkbahar aylarında tespit edildiği, Gür ve ark.'larının (16) çalışmasında Haziran ayında en çok vaka görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmamızın sonuçları ülkemizden bildirilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Bruselloz taze süt ve süt ürünleriyle indirek yolla bulaşabildiği gibi hayvanlarla direk temas yoluyla da bulaşabilir. Hayvan yetiştiricileri, veterinerler, kasaplar ve *Brucella* bakterisi ile uğraşan laboratuvar çalışanları için meslek hastalığı grubundadır. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimidir. Gelişmiş ülkelerde ise bulaşma yolu sıklıkla direk temas veya inhalasyondur (77). Çalışmamızda hayvanlarında bruselloz olanların oranı %8,9; aile bireylerinde bruselloz geçirme öyküsü olanların oranı %14,4'tür. Kırsal bölgede yaşama oranı ise %47,1 olarak tespit edildi. Hastaların meslekleri değerlendirildiğinde 133'ü (%45,8) hayvancılıkla uğraşmaktaydı; 7'si (%2,4) veteriner/veteriner sağlık teknisyeni, 2'si (%0,7) sağlık çalışanı idi. Olgularımızdan ikisi sağlık çalışanı olmasına rağmen laboratuvar gibi *Brucella* açısından yüksek riskli alanda çalışmaması nedeniyle meslek hastalığı olarak kabul edilmedi. Ülkemizde yapılan farklı araştırmalarda olası bulaş yolu değerlendirildiğinde %28-90 arasında hayvancılıkla uğraş ve mesleki temas, %30-72 arasında taze süt ürünlerinin tüketilmesi olduğu tespit edilmiştir (18). Çalışmamızda olası bulaş yolu incelendiğinde olguların 128'inde (%44) hayvancılıkla uğraş ve taze süt ürünü tüketimi, 5'inde (%1,7) sadece hayvancılıkla uğraş, 102'sinde (%35,1) ise sadece taze süt ürünü tüketimi öyküsü mevcuttu. Olgularımızın 56'sında (%19,2) hastalığın bulaş kaynağını açıklayacak epidemiyolojik bir neden saptanamamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bruselloz, sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup, birçok organ ve dokuyu etkileyebilmektedir. Klinik yakınmalar değişkenlik gösterebilir. Semptomlar incelendiğinde yapılan farklı çalışmalarla çalışmamızın karşılaştırılması Tablo 25'te özetlenmiştir (6, 17, 41, 75, 76, 78).

Tablo 25. Çeşitli Bruselloz Çalışmalarında Saptanan Başvuru Yakınmaları

Semptomlar	Çalışmamız n:291	Güler ve ark n:370	Buzgan ve ark n:1028	Akpınar ve ark n:382	Aygen ve ark n:480	Eroğlu ve ark n:210	Tekin ve ark n:286
Ateş	41,2	63,2	72,2	93	79,8	72,4	81
Halsizlik	44,7	64,3	71,2	90	90	59	63
Terleme	36,1	62,7	64,8	71	84,4	59	69
Eklem Ağrısı	56,4	59,1	73,7	66	81,9	76,2	62
Kas Ağrısı	18,2	40,2	36,1	80	49,2	87,6	64
İştahsızlık	7,2	47,8	49,0		41,3		14
Kilo Kaybı	6,5	25,1	42,4	22	44,4	15,2	
Bel Ağrısı	11,0		21,2	76	58,5	37,1	58
Baş Ağrısı	3,8	26,7	14,4	42	19		34
Sakral Ağrı	7,9					14,8	57
Sırt Ağrısı	2,1	36,7	6,8				
Bulantı- Kusma	2,1	18,3	24,9	26	32,3- 21,7		5
İshal- Kabızlık	2,4	21,0					
Karın Ağrısı	0,3		6,7	8	21		4
Öksürük	2,1		2,0	6			
Döküntü	1,0						
Skrotal Ağrı	3,4		3,4	2		6,2	1

Çalışmamızda akut bruselloz %57,7, kronik bruselloz %19,9, subakut bruselloz %17,5 ve subklinik bruselloz formu %4,8 oranında saptandı. Tekin ve ark.'larının (75) çalışmasında %75'i akut, %2'si kronik, %23'ü subakut form, Eroğlu ve ark.'larının (76) çalışmasında %72'si akut, %4'ü kronik, %24'ü subakut form, Aygen ve ark.'larının (41) çalışmasında %67,1'i akut, %5'i kronik, %25,2'si subakut, %2.7'si subklinik form, Buzgan ve ark.'larının (6) çalışmasında %61,6'sı akut, %13,6'sı kronik, %21,6'sı subakut form, Güler ve ark.'larının (78) çalışmasında %70,5'i akut, %9,7'si kronik, %19,7'si subakut form rapor edilmiş. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık akut bruselloz tespit edilmiştir. Kronik bruselloz olgularımız diğer çalışmalara oranla daha fazladır. Bunun muhtemel nedeni spesifik olmayan klinik şikayetlerle sağlık kuruluşlarına başvuran hastalara farklı tanımlarla antibiyoterapi-analjezik başlanması ve/veya hastaneye geç başvuru olabilir.

Bizim çalışmamızda ateş öyküsü % 41,2 oranında iken olguların sadece %22,3'ünde ilk muayenede klinik bulgu olarak ateş tespit edildi. Ülkemizden yapılan araştırmalarda Kökoğlu ve ark.'larının (79) çalışmasında ateş şikayeti %78,3 oranında iken klinik olarak %40,6 oranında, Aygen ve ark.'larının (41) çalışmasında ateş şikayeti %79,8 iken, klinik olarak %39 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizden bildirilen klinik bulguların yer aldığı araştırmalar değerlendirildiğinde oranların birbirine yakın olduğu görülmekle birlikte çalışmamızda ateş oranı diğer çalışmalara oranla daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık başvurudan önce anti-inflamatuvar ilaç ve antibiyotik kullanımına bağlı olabilir. Ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda en sık görülen klinik bulgular Tablo 26'da verilmiştir (6, 41, 75, 76, 78, 80).

Tablo 26. Çeşitli Bruselloz Çalışmalarında En Sık Görülen Klinik Bulgular

	Çalışmamız n:291	Güler ve ark n:370	Buzgan ve ark n:1028	Aygen ve ark n:480	Eroğlu ve ark n:210	Tekin ve ark n:286	Kurtaran ve ark n:317
LAP	2	2,7	2,4			4	
Ateş	22,3	63,2	28,8	39	72,4	79	69,7
Hepatomegali	17,9	13,5	20,6	21,3	20	32	15,1
Splenomegali	13,8	11,6	14,5	14,2	16,2	24	12,3
Skrotal hassasiyet	3,4		3,4		6,2		7,4
Kardiyak üfürüm	0,7		0,7				
Periferik artrit	2,4		14,3		21,9	55	4,1
Cilt döküntüsü	1	0,6	2,4				

Bruselloz vücutta herhangi bir organ veya dokuyu tutabilir. Organ tutulumları fokal tutulum veya komplikasyon olarak tanımlanır. En çok tutulan sistemler kas-iskelet, gastrointestinal, hematolojik, kardiyovasküler, genitoüriner, respiratuvar ve santral sinir sistemidir. Çalışmamızda hastaların %18,9'unda en az bir komplikasyon olduğu tespit edilmiştir. Komplikasyon olan hastaların %59,3'ünde kas iskelet sistemi; %24,1'inde genitoüriner sistem tutulumu saptanmıştır. Organ tutulumları çalışmalarda %27,7 ve %43,2 arasında raporlanmaktadır (6). Çalışmamızda tespit ettiğimiz komplikasyon oranının literatüre göre biraz düşük olduğu söylenebilir. Bunun temel

nedenleri arasında olguların erken tanı alması ve çalışmanın gerçekleştiği popülasyonun farklı olması olabilir.

Brusellozda osteoartiküler komplikasyonlar %10-85 oranında rapor edilmiştir (14). Mouse ve ark.'larının bruselloz tanılı 452 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların 169'unda osteoartiküler tutulum olduğu ve oransal olarak %53'ünde kalça eklemi tutulumu, %36'sında diz tutulumu, %20'sinde sakroiliak eklem tutulumu tespit edilmiştir (81). Brusellozda sakroileit insidansı oldukça değişkendir. Sakroileit ve spondilit (%6-58) en sık osteoartiküler tutulumdur (14). Çalışmamızda da en sık sakroileit ve spondilodiskit görülmüştür. Brusellozun endemik olduğu coğrafyalarda lomber ve sakroiliak bölgede ağrısı olan hastalarda spondilodiskit ve sakroileit ön tanı olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızda spondilodiskiti olan hastalarımızın tamamı 40 yaş üzerinde idi. Spondilodiskitli hastaların %46'sı erkek, %54'ü kadındı. Sakroiliak eklem tutulumu olan olguların %57,2'si 40 yaşın altında iken, %42,8'i 40 yaşın üzerindeydi. Bu olguların %42,8'i erkek, %57,2'si kadındı. Hem sakroiliak eklem hem spondilodiskitli olan bir vakamız 40 yaşın üzerinde erkek idi ve bu oranlara dahil edildi. Demiroğlu ve ark.'ları (82), Özön ve ark.'ları (83) ile Gilgil ve ark.'larının (84) yaptıkları çalışmalarda; sakroiliak eklem tutulumunun genç yaş grubu ve kadınlarda, spondilodiskitin ise erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sık görüldüğü saptamıştır. Çalışmamız literatür verileri ile uyumlu olmakla birlikte spondilodiskit kadınlarda daha sık saptanmıştır.

Brusellozun genitoüriner sistem tutulum sıklığı %1-20 arasında rapor edilmiştir (14). Hastalarımızın %4,5'inde genitoüriner komplikasyon görüldü ve tamamı erkek olup çoğunluğu 18-65 yaş aralığındaydı. Yapılan çalışmalarda genitoüriner sistem tutulumu benzer yaş aralığında saptanmıştır (85, 87). Hastalarımızın tümü medikal tedaviye yanıt vermiş olup cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Zhou Y ve ark.'larının (85) yaptığı çalışmada bir hastaya orşiektomi, diğerine spermatik kord oklüzyonu yapıldığı bildirilmiştir. Afşar ve ark.'larının (86) çalışmasında bruselloz epididimoorşitli üç hastaya orşiektomi uygulandığı; Erdem ve ark.'larının (87) dokuz hastaya orşiektomi ve apse drenajı içeren cerrahi işlemler uygulandığı bildirilmiştir. Colmenero ve ark.'larının (88) çalışmasında ise bizim

çalışmamızda olduğu gibi hastaların hiçbirinde cerrahi tedavi gerekmediği bildirilmiştir.

Kardiyovasküler sistemi (KVS) tutulumu, bruselloz hastalarının %2'sinden azında görülen nadir bir komplikasyondur. Çalışmamızda KVS tutulumu olan iki olgumuzda da cerrahi işlem uygulanarak kalp kapak replasman operasyonu yapıldı. Brusellozun mortal seyredabilen bir komplikasyonu olan KVS tutulumunda, bir hastamızın bruselloz tedavisi tamamlandıktan bir yıl sonra kontrol tetkiklerinde özellik saptanmamış olup hasta kardiyak nedenlerle exitus olmuştur. Bu nedenle bu olgumuzda ölüm nedeni olarak bruselloz düşünülmemiştir.

Bruselloz hastalarında MSS tutulumu %5'ten azdır. Nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir safhasında gelişebilir (14). Brusella kronik menenjitli diğer kronik menenjitlere göre daha selim seyirli olmasına rağmen ciddi nörolojik sekeller rapor edilmiştir (88). Çalışmamızda 2 (%0,7) hastamızda nörolojik tutulum olduğu saptandı. Klinik bulgular, BOS'un biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelenmesi ile tanı konulan iki hastanın da BOS *Brucella* PZR testinin pozitif sonuçlanması ile tanı kesinleştirildi. Bir hastamızda bilateral düşük ayak sekeli gelişti.

Retiküloendotelyal sistem tutulumu ile ilişkili laboratuvar değişiklikleri tanı koydurucu özellikte değildir fakat tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda lökopeni %7,7-37,1, lökositoz %3-15,1, anemi %32,4-70, trombositopeni %9,5-29, ALT yüksekliği %21,6-52, AST yüksekliği %24,8-49, CRP yüksekliği %58,1-86, sedim yüksekliği %51,3-72,6 oranları şeklinde Tablo 27'de bildirilmiştir (6, 41, 75, 76, 78, 89). Çalışmamızda lökopeni oranı %6,6, lökositoz oranı %4,8, anemi %18,6 oranında, trombositopeni %7, ALT yüksekliği %20,7, AST yükseliği %16,3, CRP yüksekliği %68, sedim yüksekliği %48,2 oranındadır. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında anemi tespit edilen olguların oranının düşük olduğu görülmektedir. Diğer laboratuvar verilerimiz literatür ile uyumludur. Brusellozun endemik olduğu ülkemizde pansitopeni, KCFT yüksekliği, CRP ve sedim yüksekliği etyolojisi araştırılırken bruselloz akla getirilmelidir.

Tablo 27. Yapılan Çeşitli Çalışmalarda Laboratuvar Verileri

Laboratuvar	Çalışmamız n:291	Güler ve ark n:370	Buzgan ve ark n:1028	İbak ve ark n:201	Aygen ve ark n:480	Eroğlu ve ark n:210	Tekin ve ark n:286
Lökopeni	6,6	21,4	10,9	14,9	7,7	37,1	21
Lökositoz	4,8	9,1	9,0	4,4	6,5	15,2	3
Anemi (kadın)	10,3	70 ⁺	40,3 ⁺	34,3 ⁺	54,6 ⁺	32,4 ⁺	
Anemi (erkek)	8,3	70 ⁺	40,3 ⁺	34,3 ⁺	54,6 ⁺	54,6 ⁺	
Trombositopeni	7,0	23	9,5	10,9	13,7	18,1	29
ALT yüksekliği	20,7	21,6	24,8 ⁺⁺	36,8		37,1	52
AST yüksekliği	16,3	27,6	24,8 ⁺⁺	41,7			49
CRP yüksekliği	68,0	69,6	58,4	83,1		58,1	86
Sedim yüksekliği	48,2		51,3	72,6	58,8	65,7	57

⁺ Kadın erkek total veri olarak raporlanmıştır.

⁺⁺ ALT ve AST verisi ayrı olarak hesaplanmamıştır.

Bruselloz tanısı genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında alınan kültürlerde üreme ve/veya STA testinin 1/160 titre ve üzerinde olması ile konulmaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda STA pozitifliğinin %91-99 gibi yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiştir (6, 41, 76, 89). Çalışmamızda Brusella RB pozitif olanların oranı (n: 287) %98,6’dır. Brusella STA titresi olgularımızın %97’sinde $\geq 1/160$ saptanmıştır. STA negatif olan bir hastanın alınan kan kültüründe üreme tespit edilerek, düşük titrede olan sekiz olguda da kontrol tetkiklerdeki titre artışı ile tanı kesinleştirilmiştir. Tanıda altın standart, etkenin kan, kemik iliği veya diğer doku ve vücut sıvılarından izolasyonudur. Kan kültüründeki pozitiflik oranı metoda ve önceden herhangi bir antibiyotik kullanılıp kullanılmadığına göre değişmekle beraber %15-90 arasında değişmektedir (14). Çalışmamızda hastalarımızın %25,8’inden kan kültürü alınmış olup; kan kültürü alınanların %37,33’ünde üreme tespit edilmiştir. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda kan kültüründe üreme oranları %11,4-68 arasında tespit edilmiştir (6, 19, 41, 76, 82, 90, 91). Olgularımızda kan kültürlerindeki üreme oranı literatür ile uyumludur. Kültür pozitifliği hastalığın klinik formuna, önceden antibiyotik kullanım durumuna ve kültür vasatına göre değişebilmektedir. Örneğin Castaneda bifazik kan kültürü tekniği 6 haftalık inkübasyon gerektirir ve sonuç değişkendir (akut vakalarda %40-90, kronik, komplike vakalarda %5-20) (40). Çalışmamızda klinik sınıflama ve alınan kan kültüründe üreme olup olmaması durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Kan kültüründe üreme olanların %89,3’ünün

akut, %7,1'inin kronik, %3,6'sının subakut klinik sınıflamada olduğu tespit edilmiştir. Buzgan ve ark.'ları (6) ve Kaya ve ark.'ları (19) çalışmalarında benzer şekilde akut vakalarda diğerklinik formlardan daha yüksek oranda kan kültüründe üreme olduğunu bildirmişlerdir.

Brusella STA titresi ile kan kültüründe üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre Brusella STA titresi 1/1280 olanlarda kan kültürü üreme oranı %59,3 iken daha düşük titrelerde kan kültüründe üreme oranı da düşük bulunmuştur. Demiroğlu ve ark.'larının (82) araştırmasında STA titresi $\geq 1/1280$ olan olgularda %57,3 kan kültüründe üreme olduğu belirlenmiş ve anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda kan kültüründe üreme ile serum CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş ($p<0,05$) ve tamamında yüksek serum CRP düzeyi saptanmıştır.

Bruselloz tedavisinin temel amacı hastalığı kontrol altında tutmak, komplikasyonları, relaps ve sekelleri önlemektir. Tedavinin genel prensipleri arasında asidik hücre içi ortamlarda aktiviteye sahip antibiyotiklerin (doksisisiklin ve rifampisin gibi) kullanılması, kombine ve uzun süreli tedavi bulunmaktadır. *Brucella* türleri bakterisidal analizlerde birçok antimikrobiyal ajana duyarlı olmasına rağmen, bu tür testler genellikle klinik etkinliği öngörmez (63, 64).

Çalışmamızda komplikasyon gelişmeyen olgulara çeşitli kombinasyon tedavileri verilmiştir. Buna göre;

1. Doksisisiklin+rifampisin (6-12 hafta),
2. Doksisisiklin+TMP-SMZ (6-8 hafta),
3. Doksisisiklin+rifampisin+gentamisin (8 hafta) (10 gün 3 lü kombinasyon devamında doksisisiklin+rifampisin),
4. Doksisisiklin+rifampisin+seftriakson (6-10 hafta) (yedi-on günlük tedavi devamında doksisisiklin+rifampisin),
5. Doksisisiklin+rifampisin+siprofloksasin (6-17 hafta),
6. Doksisisiklin+rifampisin+streptomisin (6-8 hafta) (on günlük streptomisin tedavisi sonrasında doksisisiklin+rifampisin),
7. Doksisisiklin+siprofloksasin (6 hafta),

8. Doksisisiklin+streptomisin (6-8 hafta) (on günlük doksisisiklin+streptomisin tedavisi devamında doksisisiklin+rifampisin),
9. Seftriakson+rifampisin (6-8 hafta),
10. Rifampisin+TMP-SMZ (6-8 hafta),
11. Seftriakson+TMP-SMZ (6 hafta),
12. Streptomisin+rifampisin (6 hafta) (on günlük streptomisin+rifampisin tedavisinin devamında doksisisiklin+rifampisin) uygulandığı görüldü.

Komplikasyon görülmeyen hastaların %9,7'sinde relaps saptandı.

Kas-iskelet sistemi komplikasyon gelişen olgularda;

1. Doksisisiklin+rifampisin (6-26 hafta),
2. Doksisisiklin+rifampisin+siprofloksasin (12-48 hafta),
3. Doksisisiklin+siprofloksasin+TMP-SMZ (20 hafta),
4. Doksisisiklin+rifampisin+seftriakson (12 hafta) (on günlük tedavi sonrası doksisisiklin+rifampisin+siprofloksasin),
5. Doksisisiklin+rifampisin+streptomisin (24-48 hafta) (on günlük tedavi sonrası doksisisiklin+rifampisin+siprofloksasin),
6. Doksisisiklin+TMP-SMZ (24 hafta),
7. Doksisisiklin+streptomisin (16-23 hafta) (on günlük tedavi sonrası doksisisiklin+rifampisin+siprofloksasin) uygulandığı görüldü.

Kas-iskelet sistemi tutulumu olan hastaların %9'unda relaps saptandı.

KVS tutulumu olan bir olgumuzda doksisisiklin+rifampisin+streptomisin şeklinde başlanan tedavi, on gün sonra doksisisiklin+rifampisin+TMP-SMZ şeklinde 40 haftaya tamamlanmıştır. Diğer olgumuz 24 hafta doksisisiklin+rifampisin+TMP-SMZ tedavisi almıştır. İki olgumuzda da relaps izlenmemiştir.

Nörobruselloz gelişen olgulara 32-40 hafta doksisisiklin+rifampisin+seftriakson (bir ay bu tedavi verildikten sonra doksisisiklin+rifampisin+TMP-SMZ) tedavisi uygulanmıştır. Relaps gözlenmemiştir. Bir hastada bilateral düşük ayak sekeli gelişmiştir. Ceran ve ark.'larının (92) 18 nörobruselloz tanılı olgunun irdelendiği çalışmasında %22,2 oranında sekel raporlanmıştır. Başlangıç tedavisinde üçüncü

kuşak sefalosporin tedavi etkinliği açısından önemlidir (6, 41). Çalışmamızda olgularımızın ikisinde de üçüncü kuşak sefalosporin kullanılmış olup relaps gözlenmemesi bu değerlendirmeyi desteklemektedir. Ancak olgu sayımızın az olması nedeniyle daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genitoüriner sistem tutulumu olan olgulara;

1. Doksisiklin+rifampisin (8-12 hafta),
2. Doksisiklin+rifampisin+streptomisin (10-12 hafta) (on günlük tedavi sonrası doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin),
3. Doksisiklin+rifampisin+seftriakson (6-12 hafta) (yedi-on günlük tedavi sonrası doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin),
4. Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin (12 hafta),
5. Doksisiklin+rifampisin+gentamisin (36 hafta) (on günlük tedavi sonrası doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin) uygulandığı görüldü.

Genitoüriner sistem tutulumu olan olguların %15,4'ünde relaps gelişmiş olup, 2 olgunun da 12 hafta doksisiklin+rifampisin tedavisi alan olgular olduğu görüldü. Erdem ve ark.'larının (87) yaptığı ve 390 genitoüriner sistem tutulumu olan olgunun değerlendirildiği araştırmada relaps %1 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada bir olguda kalıcı infertilite geliştiği raporlanmıştır. Olgularımızda bildirilen sekel yoktur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda genitoüriner tutulum olanlarda relaps oranı çalışmamız verilerine oranla düşüktür (6, 41, 76).

Cilt tutulumu olan tüm olgularımız 8 hafta rifampisin+doksisiklin tedavisi almış olup relaps gelişmemiştir. Göz tutulumu olan olgularımız 8 hafta doksisiklin+rifampisin ve 8 hafta doksisiklin+rifampisin+seftriakson (yedi gün tedavi sonrası doksisiklin+rifampisin) almışlardır ve relaps görülmemiştir. Bu komplikasyonlardan farklı olarak bir olgumuzda parotis bezi tutulumu olup ilk on gün streptomisin + doksisiklin + rifampisin devamında doksisiklin + rifampisin + siprofloksasin tedavisi verilerek toplam 8 hafta tedavi verilmiştir ve relaps gözlenmemiştir (93).

Olgularımızda total relaps %9,6 oranında saptandı. Osteoartiküler tutulumu olan olgularımızın %9'unda, genitoüriner tutulumu olan olgularımızın %15,4'ünde relaps izlenmiştir. Diğer komplike vakalarımızda relaps görülmezken, komplikasyonsuz olgularımızda %9,7 oranında relaps saptanmıştır. Ortalama relaps gerçekleşme süresi $5,22 \pm 3,27$ ay olarak hesaplanmıştır. Sonuçlarımıza göre komplikasyon ile olgularda relaps gerçekleşme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Buzgan ve ark.'larının (6) yaptığı çalışmada relaps oranı %4,7 saptanmakla birlikte osteoartiküler tutulumda (%8,5) relaps oranının daha sık görüldüğü saptanmıştır. Aygen ve ark.'larının (41) çalışmasında relaps oranı %5,4 olarak belirlenmiş olup; osteoartiküler tutulumda daha yüksek oranda (% 12,1) bildirilmiştir. Demiroğlu ve ark.'larının (82) çalışmasında %7,9 relaps gözlenmiştir. Eroğlu ve ark.'larının yaptığı çalışmada % 3,8 oranında (n:8) relaps izlenmiş ve bu oranın %2,9'luk (n:6) bölümünün osteoartiküler tutulumu olan olgulardan oluştuğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada osteoartiküler tutulumu olan olgularda doksisisiklin+streptomisin kombinasyonunun doksisisiklin+rifampisinden üstün olduğu saptanmıştır (76). Ancak bizim çalışmamızda osteoartiküler tutulumu olup doksisisiklin+rifampisin tedavisi alan yedi olgumuzda relaps görülmezken, doksisisiklin+rifampisin+streptomisin alan yedi olgudan birinde ve doksisisiklin+streptomisin alan iki olgudan birinde relaps saptandı. Komplike olgulardaki relaps oranları değerlendirildiğinde ülkemizdeki diğer çalışmalarda osteoartiküler tutulumu olan olgularda relaps oranı sık görülürken, bizim çalışmamızda genitoüriner tutulumda daha sık relaps saptanmıştır (6, 41, 76).

Olgularımızın %5,59'unda (n:8) gebelik mevcuttu. Altı olguya rifampisin+TMP-SMZ, bir olguya seftriakson+TMP-SMZ, bir olguya seftriakson+rifampisin tedavisi verildi. Bruselloz, gebelikte abortus, fetal ölüm ve konjenital bruselloza neden olabilir. Suudi Arabistan'da akut brusellozlu 92 gebe hastada yapılan araştırmada birinci ve ikinci trimestrda %43 oranında spontan abortus, üçüncü trimestrda %2 oranında intrauterin fetal ölüm raporlanmıştır (94). Olgularımızda gebe ve fetüste herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Bunun nedeni bruselloz hastalığı için endemik bir bölge olan ilimizde Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde belirli periyotlarla brusella aglütinasyon testlerinin tekrarlanması, tarafımıza yönlendirilerek erken tanı ve yakın takiple erken tedavi başlanması olabilir.

Araştırmamızda gebe hasta sayımızın az olması nedeniyle vaka serilerinin daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotikler yan etki açısından takip gerektiren ilaçlardır. Özellikle streptomisine bağlı ototoksisite bu antibiyotığın kullanımını sınırlamaktadır. Olgularımızın %7,5'inde ilaç değişimi gerektiren nispeten ciddi yan etkiler görüldü. İlaç değişimine gerek görülmeyen hafif yan etkiler bu orana dahil edilmedi. Olgularımızın %4,4'ünde doksisiklin GIS intoleransı, %1,7'sinde rifampisine bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve GIS intoleransı, %0,3'ünde siprofloksasin GIS intoleransı görüldü. Olgularımızın %1'inde streptomisin yan etkileri izlendi. Demiroğlu ve ark.'larının (82) çalışmasında en sık doksisikline bağlı GIS intoleransı (%6), rifampisine bağlı KCFT yüksekliği (%2), doksisikline bağlı fotosensitivite (%0,7) bildirilmiştir. Rifampisin hepatotoksisite ve ilaç etkileşimi açısından dikkatli kullanılması gereken bir ilaçtır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ocak 2014 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak veya polikliniğimizde ayaktan tedavi verilen 291 bruselloz olgusu geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve öneriler aşağıda sunulmuştur.

SONUÇLAR

1. Olgularımızın epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde;

- a) Olguların %50,9'u erkek, %49,1'i kadın ve yaş ortalaması $45,25 \pm 15,82$ olarak elde edilmiştir. Erkeklerin yaş ortalamasının $44,25 \pm 15,84$, kadınların yaş ortalamasının $46,29 \pm 15,79$ olarak hesaplandığı,
- b) Olgularımızın %44'ünde ek bir komorbidite olduğu ve bunların büyük oranını diyabetes mellitus ve hipertansiyonun oluşturduğu,
- c) Olası bulaş yolu incelendiğinde hastalarımızın %44'ünde hayvancılıkla uğraş ve taze süt ürünü tüketimi, %1,7'inde sadece hayvancılıkla uğraş, %35,1'inde sadece taze süt ürünü tüketimi öyküsü olduğu, %19,22'sinde olası kaynağın belirtilmediği,
- d) Kırsal bölgede yaşama oranının %47,1 olduğu ve olguların %45,8'inin hayvancılıkla uğraştığı,
- e) Kliniğimize başvuruların daha çok Erzincan ve ilçelerinde yaşayan kişiler olduğu,
- f) Şikayetlerin en çok yaz aylarında başladığı tespit edilmiştir (Ağustos %11,9; Temmuz %11,6; Haziran %11,2).

2. Semptomlar ve fizik muayene bulguları incelendiğinde;

- a) Olgularımızda en sık eklem ağrısı (%56,4), halsizlik (%44,7), ateşlenme (%41,2), terleme (%36,1), kas ağrısı (%18,2) ve bel ağrısı (%11) olduğu,
- b) Olgularımızın en sık saptanan fizik muayene bulgularının; hepatomegali (17,9), splenomegali (%13,8), ateş (%22,3), skrotal ağrı (3,4) ve periferik artrit (%2,4) olduğu tespit edildi.

3. Klinik sınıflama incelendiğinde olguların %57,7'si akut, %19,9'u kronik, %17,5'i subakut, %4,8'i ise subklinik olarak saptandı. Klinik sınıflama ve alınan kan

kültüründe üreme olup olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Kan kültüründe üreme olanların %89,3'ünde hastalığın akut formda olduğu saptandı.

4. Nonspesifik laboratuvar testleri ve akut faz yanıtı değerlendirildiğinde; lökopeni %6,6, lökositoz %4,8, anemi %18,6, trombositopeni %7, trombositoz %1,1, üre yüksekliği %14,2, kreatinin yüksekliği %4,8, ALT yüksekliği %20,7, AST yüksekliği %16,3, CRP yüksekliği %68, sedim yüksekliği %48,2 olarak saptandı. Klinik sınıflama ile serum CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

5. Brusella RB pozitif olanların oranı %98,6'dır. Brusella STA titresi değerlendirildiğinde olgularımızın %97'sinde titre $\geq 1/160$ saptanmış olup, %0,3'ünde negatif saptandı. Brusella STA titresi en sık (%33) 1/1280 titrede saptanmıştır. Kan kültüründe üreme ile titre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Kan kültüründe üreme ile serum CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

6. Olgularımız komplikasyon yönünden incelendiğinde;

- a) Komplikasyon tüm olguların %18,9'unda tespit edildi. Kas-iskelet sistemi %11,3, genitoüriner sistem %4,5, cilt tutulumu %1, kardiyovasküler sistem %0,7, göz tutulumu %0,7, nörolojik tutulum %0,7 oranında saptandı.
- b) Erkeklerin %21,6'sında, kadınların %16,1'inde en az bir komplikasyon saptandı. Cinsiyet farklılığı ile komplikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Komplikasyon gerçekleşen sistem tutulumları incelendiğinde ise erkeklerde en çok genitoüriner, kadınlarda ise kas iskelet sistemi olduğu tespit edildi ($p<0,05$).
- c) Genitoüriner sistem tutulumlarının tamamı epididimoorşit, kardiyovasküler sistem tutulumlarının endokardit, göz tutulumlarının birinin nöroretinit, diğerinin üveit, cilt tutulumlarının eritema nodoza, nörolojik sistem tutulumlarının tamamının menenjit olduğu belirlendi.
- d) Kas-iskelet sisteminde en sık sakroiliak eklem tutulumu (%43,7), ikinci sıklıkta spondilodiskit (%40,7) saptandı. Sakroiliak eklem tutulumu ve spondilodiskit karşılaştırıldığında; sakroiliak tutulumun daha genç yaş

grubunda olduğu saptandı. Cinsiyetler arasında belirgin fark olmamakla birlikte her iki tutulumun da kadınlarda daha sık olduğu görüldü.

- e) Genitoüriner sistem tutulumunda tüm olgular medikal tedavi ile tedavi edildi. Hiçbir olguya cerrahi tedavi uygulanmadı. Kardiyovasküler tutulumu olan iki olgumuzda medikal tedavinin yanında cerrahi tedavi de uygulandı.

7. Olguların spesifik başlangıç antibiyotik kombinasyonları ve toplam tedavi süreleri;

a) Komplikasyon gelişmeyen olgulara;

- Doksisiklin+rifampisin (6-12 hafta),
- Doksisiklin+TMP-SMZ (6-8 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+gentamisin (8 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+seftriakson (6-10 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin (6-17 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+streptomisin (6-8 hafta),
- Doksisiklin+siprofloksasin (6 hafta),
- Doksisiklin+streptomisin (6-8 hafta),
- Seftriakson+rifampisin (6-8 hafta),
- Rifampisin+TMP-SMZ (6-8 hafta),
- Seftriakson+TMP-SMZ (6 hafta),
- Streptomisin+rifampisin (6 hafta) tedavileri verilmiştir.

b) Kas-iskelet sistemi komplikasyon gelişen olgularda;

- Doksisiklin+rifampisin (6-26 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin (12-48 hafta),
- Doksisiklin+siprofloksasin+TMP-SMZ (20 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+seftriakson (12 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+streptomisin (24-48 hafta),
- Doksisiklin+TMP-SMZ (24 hafta),
- Doksisiklin+streptomisin (16-23 hafta) tedavisi verilmiştir.

c) Kardiyovasküler sistem tutulumu olan;

- Doksisiklin+rifampisin+streptomisin (40 hafta),
- Doksisiklin+rifampisin+TMP-SMZ (24 hafta) tedavisi verilmiştir.

d) Nörolojik tutulumu olan;

- Doksisiklin+rifampisin+seftriakson (32-40 hafta) tedavisi verilmiştir.
- e) Genitoüriner tutulumu olan olgulara;
- Doksisiklin+rifampisin (8-12 hafta),
 - Doksisiklin+rifampisin+streptomisin (10-12 hafta),
 - Doksisiklin+rifampisin+seftriakson (6-12 hafta),
 - Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin (12 hafta),
 - Doksisiklin+rifampisin+gentamisin (36 hafta),
- f) Cilt tutulumu olan tüm olgulara 8 hafta rifampisin+doksisiklin tedavisi verilmiştir.
- g) Parotis bezi tutulumu olan olgulara 8 hafta streptomisin+doksisiklin +rifampisin tedavisi verilmiştir.
- h) Göz tutulumu olan olgulara;
- Doksisiklin+rifampisin (8 hafta)
 - Doksisiklin+rifampisin+seftriakson(8 hafta) tedavisi verilmiştir.

8. Gebelik %5,59 oranı saptandı. 6 hastaya rifampisin+kotrimaksazol, 1 hastaya seftriakson+TMP-SMZ, 1 hastaya seftriakson+rifampisin tedavisi verildi. Relaps gözlenmedi. Abortus izlenmedi.

9. Hastaların %9,6'sında relaps görüldü. Relaps gerçekleşen hastalarda ortalama süre $5,22 \pm 3,27$ ay olarak hesaplandı.

10. Komplikasyon olmayan olgularda relaps %9,7, kas iskelet sistemi tutulumu olanlarda %9, genitoüriner sistemi tutulumu olanlarda %15,4 oranında saptandı. Cilt tutulumu, nörolojik tutulum, kardiyovasküler sistem tutulumu olan olgularda relaps saptanmadı. Klinik sınıflama ile hastalarda relaps gerçekleşme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Komplikasyon olma durumu ile hastalarda relaps gerçekleşme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

11. İlaç yan etkisi açısından değerlendirildiğinde; olgularımızın toplam %7,5'inde yan etki tespit edildi; doksisiklin (%4,4), rifampisin (%1,7), siprofloksasin (%0,3), streptomisine bağlı (%1) oranında yan etki görüldü. İki hastamızın varfarin sodyum ve kolşisin kullanması ve rifampisinle etkileşim riski nedeniyle rifampisinli tedavi

başlanmazken, bir hastamızda da yeni başlanan varfarin sodyum nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı.

ÖNERİLER

1. Ülkemiz bruselloz açısından endemik bir bölgedir. Hastalık her yaş grubunda ve her iki cinsiyette görülebilmektedir. Bölgemizde hayvancılıkla uğraş, taze süt ve süt ürünleri tüketimi en sık kaynak olarak belirlenmiştir. İnsanların bulaş yolları ile ilgili bilgi sahibi olması ve hayvanlarının aşılansması, olası kaynak durumu göz önüne alındığında hastalığa yönelik alınabilecek tedbirlerin başında sayılabilir.
2. Olgularda klinik yakınmaların nonspesifik olması nedeniyle farklı tanılar ile farklı tedaviler alan hastalar olabilmektedir. Halsizlik, ateş, terleme, iştahsızlık, kas ağrısı ve eklem ağrısı şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda bruselloz akla gelmelidir.
3. Klinik belirtileri olan hastalarda Brusella STA titresinin ≥ 160 olması ile tanı konulmaktadır. Ancak bazen titrenin düşük veya negatif olabileceği akılda tutulmalıdır. Klinik şüphenin devam etmesi halinde 2-3 hafta sonra kontrol titre, kan kültürü ve ek tetkikler istenmelidir.
4. Bruselloz hastaları tedavi bitiminden sonra yakın izlenmeli ve relaps yönünden değerlendirilmelidir.
5. Kliniğe başvuru şikayeti bel ağrısı, kalça ağrısı, diz ağrısı, dirsek ağrısı, sırt ve boyun ağrısı olanlarda kas-iskelet sistemi tutulumu açısından dikkatli olmalı ve gerekli radyolojik görüntülemelere başvurulmalıdır.
6. Genitoüriner sistem tutulumlarında tedavi seçimi, relaps ve sekel açısından dikkatli olunmalıdır. Semptom ve bulgular doğrultusunda gerekli radyolojik görüntülemelere başvurulmalıdır.
7. Ülkemizin bruselloz açısından endemik bölge olması nedeniyle çeşitli nörolojik şikayetlerle başvuran hastalarda bruselloz ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Mortalite, morbidite ve sekel oluşturabilen bu komplikasyonda hastaların erken tanı ve tedavi alması önemlidir.

8. Yapılan tetkiklerde lökopeni, lökositoz, trombositopeni, anemi, pansitopeni, bisitopeni, KCFT yüksekliği, serum CRP yüksekliği ve sedim yüksekliği etyolojisi araştırılırken bruselloz ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

9. Tedavi için önerilen antibiyotik seçimleri ve süresi, hastanın klinik yanıtına, komplikasyon olup olmasına ve komplikasyonun hangi sistemi etkilediğine, hastanın ilacı tolere edebilmesine ve düzenli kullanmasına, gebelik durumunun olup olmasına ve hastanın devamlı kullandığı ilaçlarla etkileşimine bağlı olarak değişebilmektedir. Tedavi düzenlenirken tüm bu noktalara dikkat edilmeli ve verilecek ilaç seçenekleri bireyselleştirilmelidir.

10. Çalışmamızın sonuçlarının genel olarak literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiş olup sonuçlara dayalı önerilere katkı sağlamıştır. Bununla birlikte bruselloz ile ilgili yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Yumuk Z. Brucella Türleri. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. Baskı. Ankara; Nobel Tıp Kitabevleri, 2017. s1956-1962.
2. Gul HC, Erdem H. Brucellosis (Brucella Species). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p2753-2758.
3. Cutler JC, Whatmore AM, Commander NJ. Brucellosis- new aspects of an old disease. Journal of Applied Microbiology 2005; 98:1270-1281.
4. Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, et al. Brucella inopinata sp. nov., isolated from a breast implant infection. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 2010; 60: 801-808.
5. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi 1999.
6. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010; 14(6): 469-478.
7. Corbel MJ. Brucellosis in Humans and Animals. Geneva: World Health Organization Press; 2006.
<http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>. [Erişim Tarihi:01.05.2020].
8. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2006;6:91-99.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 1996-1999. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2001.

- 10.** T.C Sağlık Bakanlığı Bruselloz İstatistik verileri. Web Sayfası: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-bruselloz/istatistik> [Erişim Tarihi:01.05.2020].
- 11.** Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey - an overview. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(4): e228-35.
- 12.** Kutlu M, Cevahir N, Erdenliğ-Gürbilek S, et al. (2016). The first report of *Brucella suis* biovar 1 isolation in human in Turkey. *Journal of infection and public health* 2016; 9(5): 675-678.
- 13.** Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2017;22:539-546.
- 14.** Alp E, Doğanay M. Bruselloz. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Editör. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 4. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: s863-872.
- 15.** Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A ve ark. Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması. *Turk J Med Sci* 1990;14:324-334.
- 16.** Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K ve ark. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2003; 44: 33-44.
- 17.** Akpınar O, Kılıç H. Bruselloz: 382 olgunun geriye dönük irdelenmesi . *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2012 ;3(3): 108-113.
- 18.** Çelik DG, Sirekbasan S, Abdelkareem A ve ark. Bruselloz tanısında serum aglütinasyon (Wright) ve Rose - Bengal test sonuçları: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi seroloji laboratuvarından 6 yıllık retrospektif seroepidemiolojik değerlendirme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2018;42(1):80-85.
- 19.** Kaya O, Akçam FZ, Avşar K ve ark. Bruselloz: 75 Olgunun Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 623-629.
- 20.** Uluğ M, Can-Uluğ N. Brusellozlu 78 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*; 2010; 23(3): 89-94.

21. Sağmak-Tartar A. Bruselloz: Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 2014; 28 (3): 111 - 115.
22. Rodrigues ALC, Silva SKL, Pinto BLA, et al. Outbreak of laboratory-acquired *Brucella abortus* in Brazil: a case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2013; 46(6): 791-794.
23. Bouza E, Sanchez-Carrilo C, Hernangomez S, Jose Gonzalez M, the Spanish Co-operative group for the study of laboratory-acquired brucellosis. J Hosp Infect 2005; 61:80-83.
24. Ashford DA, di Pietra J, Lingappa J, Woods C, Noll H, Neville B. et al., Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. Vaccine, 2004; 22 (25-26): 3435-9.
25. Karakaş A, Mert G, Coşkun Ö ve ark. S19 hayvan aşısının kazayla inokülasyonu sonucu gelişmiş bir bruselloz olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg: 2012; 69(1): 37 - 40.
26. O'Callaghan D, Whatmore AM: *Brucella* genomics as we enter the multi-genome era. Brief Funct Genomics. vol 10, 2011:334-341.
27. Boschirolu ML, Foulongne V, O'Callaghan D: Brucellosis: A worldwide zoonosis. Curr Opin Microbiol. 4, 2001:58-64.
28. Godfroid J, Scholz HC, Barbier T, et al. 2011. Brucellosis at the animal /ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century, Preventive Veterinary Medicine 102 (2011); 118-131.
29. Cengiz AT, Dolapçı Gİ. *Brucella*'ların Özellikleri ve Brusellozda Tanı Yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1997; 50(1):41-46.
30. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview. Int J Infect Dis 2003; 7:173.
31. Aras Z, Ateş M, Uçan US. *Brucella* suşlarının identifikasyonu ve biyotiplendirilmesi. Vet. Bil. Derg. 2009;25: 51-59.

32. Bilgehan H. Çeşitli Patojen Bakteriler.İçindekiler: Bilgehan H, Ed. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 5. Baskı, İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2009:475-478.
33. Zheng WY, Wang Y, Zhang ZC, Yan F. Immunological characteristics of outer membrane protein omp31 of goat Brucella and its monoclonal body. Genetics and Molecular Research 2015;14(4):11965-11974.
34. Zygmunt MS, Bundle DR, Ganesh NV, et al. Monoclonal Antibody-Defined Specific C Epitope of Brucella. Clinical and Vaccine Immunology. 2015;22(8):979-982.
35. Brucella Species. In: Procop, Gary W., et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 7th ed. Jones & Bartlett Publishers, 2017.p517-533.
36. Taşçı F. Gıda Kaynaklı Brucellosis ve Önemi. Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med. 2004;23:137-142.
37. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2007;7:775-786.
38. Al-Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, et al. 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.
39. Hasanjani Roushan MR, Moulana Z, Mohseni Afshar Z, Ebrahimipour S. Risk factors for relaps of human brucellosis. Glob J Health Sci. 2016;8(7): 77–82.
40. Araj GF. Update on laboratory dianosis of human brucellosis. Int J Antimicrob Agents 2010;36 Suppl 1: p12-17.
41. Aygen B, et al., Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Medecine et maladies infectieuses, 2002;32(9):p.485-493.
42. Gursöy S, Baskol M, Ozbakır O, et al. Spontaneous bacterial peritonitis due to Brucella infection. Turkish journal of gastroenterology.2003;14(2):p.145-147.

43. Vilchez G, Espinoza M, D'Onadio G, et al. Brucellosis in pregnancy: clinical aspects and obstetric outcomes. *Int J Infect Dis* 2015;38:95-100.
44. Inan A, Erdem H, Elaldi N, et al. Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1261.
45. Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B. et al. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:520.
46. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1338.
47. Öncel S. Brusella enfeksiyonları: değerlendirme ve yönetim. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;2(3):25-30.
48. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis-the value of bone marrow culture. *J Infect* 2000; 40:49.
49. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *ANKEM Derg* 2003;17: 336-9.
50. Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of conventional Castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:4327-8.
51. Pappas G, Akriditis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2325.
52. Navarro E, Casao MA, Solera J. 2004. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Rev Mol Diagn*, 4(1): 115-23.
53. Dahouk SA, Tomaso H, Prenger-Berninghoff E, et al. Identification of Brucella species and biotypes using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *Critical reviews in microbiology*, 2005 ;31(4): 191-196.
54. Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Crump JA. Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:404.
55. Diaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyón I. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *Plos Negl Trop Dis* 2011; 5: e950.

56. Tümtürk A, Yetkin MA, Tülek N, Kılıç D. Brusellozun tanı ve takibinde serum aglütinasyon testi ve "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" yönteminin yeri. *Klimik Derg*, 2004; 17(2): 107-12.
57. Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D: Laboratory-based diagnosis of Brucellosis- A review of the literature. Part II: Serological test for brucellosis. *Clin Lab* 2003; 49: 577-89.
58. Garin-Bastuji B, Blasco JM, Marín C, Albert D. The diagnosis of brucellosis in sheep and goats, old and new tools. *Small Ruminant Research*, 2006; 6(1):63-70.
59. Altuglu I, Zeytinoğlu A, Bilgic A, Kamcioglu S, ET AL. Evaluation of Brucella dipstick assay for the diagnosis of acute brucellosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 44(3): 241–243.
60. Nielsen K, Gall D. Fluorescence polarization assay for the diagnosis of brucellosis: a review. *J Immunoassay Immunochem* 2001; 22: 183-186.
61. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical Presentations and Diagnosis of Brucellosis. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 2013;8(1): 34-41.
62. Eyigün CP, Artuk C. Bruselloz. İçinde: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editör. *Enfeksiyon Hastalıkları*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 433-436.
63. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD007179.
64. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997; 53:245.
65. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4(12): p 1872-1878.
66. Solera J, Geijo P, Largo J, et al. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1776-1782.

- 67.** Roushan MR, Amiri MJ, Janmohammadi N, et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis. 2010;65:1028-1035.
- 68.** Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS ONE. 2012;7.dio:10.1371/journal.pone.0032090.
- 69.** Ozturk-Engin D, Erdem H, Gencer S, et al. Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:1253-1262.
- 70.** Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. Antimicrob Agents and Chemotherapy. 2012;56:1523-1528.
- 71.** Tekin-Koruk S, Erdem H, Koruk I, et al. Management of Brucella endocarditis : results of the Gulhane study. International Journal of Antimicrobial Agents. 2012;40:145-150.
- 72.** Kurdoglu M, Adali E, Kurdoglu Z, et al. Brucellosis in pregnancy: a 6-year clinical analysis. Archives of Gynecology Obstet. 2010;281:201-2016.
- 73.** Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010; 36:18-20.
- 74.** Savas L, Onlen Y, Savas N, Yapar AF, Aydin M, Onder T. Prospective evaluation of 140 patients with brucellosis in the southern region of Turkey. Infect Dis Clin Pract 2007;15:83–8.
- 75.** Tekin R, Karakoc ZC, Demirpence O et al. Retrospective analysis of 286 Brucellosis cases in the southeast of Turkey. J Clin Exp Invest 2012; 3 (3): 335-339.
- 76.** Eroglu E, Kandemir B. Brucellosis: Evaluation of Two Hundred and Ten Cases with Different Clinical Features. Ann Acad Med Singapore 2020; 49:4 62–67.

77. Yuce A, Alp Cavuş S. Türkiye’de bruselloz: Genel bakış. *Klimik Derg* 2006;19(3):87-97.
78. Guler S, Kokoglu OF et al. Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(5):581-588.
79. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in southeast Turkey. *Trop Doct* 2006; 36: 49-51.
80. Kurtaran B, Candevir A, Inal AS, et al. Clinical appearance of brucellosis in adults: fourteen years of experience. *Turk J Med Sci* 2012; 42: 497-505.
81. Mousa ARM, Muhtaseb SA, Almudallal DS, et al. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169.cases. *Rev Infect Dis* 1987;9:531–43.
82. Demiroglu YZ, Turunc T, Aliskan H, et al. Brucellosis : retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features in 151 cases. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 517-527.
83. Özön A, Aydemir A, Pişkin N, ark. *Brucella* enfeksiyonuna bağlı spondilit ve sakroileit olgularının karşılaştırılması. *Klimik Derg* 2005; 18(3): 99-102.
84. Gilgil E, Bütün B. Brusellozun osteoartiküler komplikasyonları. *Romatizma Dergisi* 2002; 17(2):77-82.
85. Zhou Y, Xie S, Zheng R, et al. Brucellar reproductive system injury: A retrospective study of 22 cases and review of the literature. *Journal of International Medical Research* 2020; 48(6): 1–6.
86. Afşar H, Baydar I, Sirmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis. *Br J Urol* 1993; 72: 104-5.
87. Erdem H, Elaldi N, Ak O, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. *Clin Microbiol Infect* . 2014;20:O847-O853.
88. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine* 1996; 75(4): 195-211. .

- 89.** Ibak G, Hamdi S, Onur K, et al. Brucellosis: evaluation of 201 cases in an endemic area of Mediterranean basin. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30:121.
- 90.** Türken M, Pamukçuoğlu SS, Karakeçili F, ve ark. Komplike Olmayan Bruselloz Olgularının Laboratuvar, Klinik ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *FLORA* 2020; 25(1):54-61.
- 91.** Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik I, Kılıç SS: Bruselloz: 146 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Flora* 2002; 7: 120-5.
- 92.** Ceran N, Turkoglu N, Erdem I, et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis* 2011;15(1):52-59.
- 93.** Kanmaz L, Karakeçili F, Çıkman A, et al. Süpüratif parotis tutulumu ile seyreden bruselloz olgusu. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2016;26(4):234-237.
- 94.** Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001;32:1172–7.