



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BRUSELLOZ TANILI HASTALARDA FARKLI
TEDAVİLERİN VE TEDAVİ SÜRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF
RANDOMİZE ÇALIŞMA**

Arş. Gör. Dr. Elif Betül KOŞAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2024

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**BRUSELLOZ TANILI HASTALARDA FARKLI TEDAVİLERİN
VE TEDAVİ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif Betül KOŞAR

Danışman
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 23.TUS.002 kodlu proje ile desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2024

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Bruselloz Tanılı Hastalarda Farklı Tedavilerin ve Tedavi
Sürelerinin Karşılaştırılması: Prospektif Randomize Çalışma
Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Elif Betül koşar
Tez Kabul Tarihi : 11.09.2024
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul
edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL

Üye

Doç. Dr. Petek ŞARLAK KONYA

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren, değerli önerileri ve fikirleriyle bu çalışmanın şekillenmesinde büyük katkı sağlayan bana her zaman rehberlik eden, desteklerini ve katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım ve aynı zamanda tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan ve mesleki gelişimime rehberlik eden tüm değerli Enfeksiyon Hastalıları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı hocalarıma teşekkür ederim. Bu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olan, başta Gamze ÇOLAK, Esra SEVGİLİ CEPE olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma bu zorlu yolda bana gösterdikleri destek ve dayanışma için şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, hayatımın her anında yanımda olan, bana koşulsuz inanan, destek ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım; onların varlığı ve desteği olmasaydı, bu noktaya gelmem mümkün olmazdı.

Dr. Elif Betül KOŞAR
Afyonkarahisar, Eylül 2024

BRUSELLOZ TANILI HASTALARDA FARKLI TEDAVİLERİN VE TEDAVİ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA

Dr. Elif Betül KOŞAR

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Eylül, 2024

Danışman: Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

ÖZET

Giriş: Bruselloz tedavisinde farklı tedavi seçenekleri ve tedavi süreleri tercih edilebilmektedir. Hastaların klinik durumu ve hekimin tercihi, tedavi seçme kararında belirleyicidir. Ancak bu tedavilerin hangisinin birbirine üstün olduğunu gösteren iyi planlanmış randomize kontrollü çalışma literatürde çok azdır. Bu tez çalışmasında bruselloz tanısı konulan hastalarda farklı tedavi kombinasyonlarının sonuçlarının değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan serolojik ve nonspesifik testlerin tedavi takibinde kullanılıp kullanılmayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma Temmuz 2022- Şubat 2024 tarihleri arasında prospektif gözlemsel, müdahalesiz olarak, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yeni tanı bruselloz hastalarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara doksisisiklinin gentamisinli ve rifampisinli iki farklı kombinasyonu, 4 ve 6 haftalık tedavi süresinde uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi, tedavi 2. haftası, tedavi sonu, tedavi bitimindeki 3 ve 6. ay takiplerinde Standart Tüp Aglutinasyon (STA), Brucellacapt, Brucella IgM ve IgG değerleri araştırılmıştır. Her iki tedavi kombinasyonunun 4 ve 6 haftalık tedavilerinin etkinliği birbiri ile karşılaştırılmıştır. Bakılan serolojik testlerin tedavi takibinde kullanılıp kullanılmayacağı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya her grupta 15 hasta olacak şekilde 60 komplike olmayan bruselloz hastası dahil edilmiştir. Çalışmamızda bruselloz tedavisi alan hastalar, tedavi yanıtı ve relaps açısından değerlendirildiğinde sadece doksisisiklin + rifampisin 6 hafta grubunda bir hasta tedavi yanıtsız kabul edilmiştir. Hasta gruplarında gelişen relaps oranları doksisisiklin + rifampisin 6 hafta için %21.4, doksisisiklin + rifampisin 4 hafta için %13.3, doksisisiklin + gentamisin 6 hafta için %6.6, doksisisiklin + gentamisin 4 hafta için %13.3 olarak tespit edilmiştir. Tedavi yanıtı hastalarda takip sırasında tedavi sonu, tedavi sonu 3. ve 6. ay STA değerlerinde kademeli düşüş olduğu; tedavi sonu 3. ay ve 6. ay Brucellacapt değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası, tedavinin 2. haftası değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Tedavi yanıtı hastalarda tedavi sonu 6. ay Brucella IgG değerlerinin tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası, tedavi sonu değerlerine göre daha düşük olduğu; tedavi sonrası 6. ay ve 3. ay Brucella IgM değerlerinin tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda gentamisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonu ile rifampisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonlarının birbirlerine üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Hastalar tedavi süresi açısından değerlendirildiğinde bruselloz hastalarına 6 haftalık tedavi süresinin 4 haftalık tedavi süresinden üstün olmadığı saptanmıştır. Bruselloz tanılı hastaların tedavi yanıtı takibinde STA, Brucellacapt, Brucella IgM titre takibinin anlamlı olabileceği; relaps gelişiminin öngörülmesinde STA, Brucellacapt, Brucella IgM ve IgG takibinin anlamlı olabileceği sonucu çıkarılmıştır. Çalışmamız komplike olmayan bruselloz hastalarında 4 haftalık rifampisin + doksisisiklin ya da gentamisin +doksisisiklin kombinasyonunun yeterli olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Tedavi, Serolojik Tanı, Takip



COMPARISON OF DIFFERENT TREATMENTS AND TREATMENT DURATIONS IN PATIENTS WITH BRUCELLOSIS: A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

Dr. Elif Betül KOŞAR

Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis

Sept, 2024

Advisor: Prof.Dr. Neşe DEMİRTÜRK

ABSTRACT

Objective: Various treatment options and durations can be chosen in the treatment of brucellosis. The clinical condition of the patients and the physician's preference are decisive in the decision to choose the treatment. However, well-planned randomized controlled studies demonstrating which of these treatments are superior to one another are scarce in the literature. This thesis aims to evaluate the outcomes of different treatment combinations in patients diagnosed with brucellosis and to assess whether serological and nonspecific tests used in diagnosis can be utilized in treatment follow-up.

Material–Methods: The study was conducted prospectively, observationally, and without intervention on newly diagnosed brucellosis patients at the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Afyonkarahisar Health Sciences University, between July 2022 and February 2024. Two different combinations of doxycycline with gentamicin and rifampicin were applied to the patients included in the study over treatment durations of 4 and 6 weeks. Standard Tube Agglutination (STA), Brucellacapt, Brucella IgM, and IgG levels were investigated in the patients before treatment, at the 2nd week of treatment, at the end of treatment, and during follow-ups at the 3rd and 6th months post-treatment. The effectiveness of the 4 and 6-week treatments of both treatment combinations was compared with each other. The potential use of the serological tests in treatment follow-up was statistically evaluated.

Results: A total of 60 uncomplicated brucellosis patients were included in the study, with 15 patients in each group. When the patients who received brucellosis treatment were evaluated in terms of treatment response and relapse, only one patient in the doxycycline + rifampicin 6-week group was considered unresponsive to treatment. The relapse rates in the patient groups were found to be 21.4% for doxycycline + rifampicin 6-week, 13.3% for doxycycline + rifampicin 4-week, 6.6% for doxycycline + gentamicin 6-week, and 13.3% for doxycycline + gentamicin 4-week. In treatment-responsive patients, a gradual decrease in STA values was observed at the end of treatment, and during the 3rd and 6th months post-treatment follow-up. Brucellacapt values at the 3rd and 6th months post-treatment were found to be lower than those before treatment, after treatment, and at the 2nd week of treatment. In treatment-responsive patients, Brucella IgG values at the 6th month post-treatment were found to be lower than before treatment, at the 2nd week of treatment, and at the end of treatment; Brucella IgM values at the 3rd and 6th months post-treatment were found to be lower than before treatment and at the 2nd week of treatment.

Conclusion: In our study, it was observed that there is no superiority between the gentamicin + doxycycline treatment combination and the rifampicin + doxycycline treatment combination. When patients were evaluated in terms of treatment duration, it was found that a 6-week treatment duration is not superior to a 4-week treatment duration for brucellosis patients. It was concluded that monitoring STA, Brucellacapt, and Brucella IgM titers could be significant in the follow-up of treatment response and that monitoring STA, Brucellacapt, Brucella IgM, and IgG could be significant in predicting relapse. Our study suggests that a 4-week combination of rifampicin + doxycycline or gentamicin + doxycycline may be sufficient for uncomplicated brucellosis patients.

Keywords: Brucellosis, Treatment, Serological Diagnosis, Follow-Up



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BRUSELLOZ TANIMI	2
2.2. TARİHÇE.....	2
2.3. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER	2
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.5. PATOGENEZ	4
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ	5
2.7. TANI YÖNTEMLERİ	7
2.7.1. Kültür.....	7
2.7.2. Serolojik Testler.....	9
2.7.2.1. Rose Bengal Testi	10
2.7.2.2 Standart Tüp Aglütinasyon	11
2.7.2.3. Coombs Antiglobulin Aglütinasyon Testi	12
2.7.2.4. Brucellacapt Testi	12
2.7.2.5. Coombs Jel Testi.....	13
2.7.2.6. Kompleman Fiksasyon Testi.....	13
2.7.2.7. Merkaptotanol Aglütinasyon Testi.....	14
2.7.2.8. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Testi	14
2.7.2.9. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri.....	15
2.8. TEDAVİ	16
2.9. KORUNMA	18
3. GEREÇ-YÖNTEM	20

3.1. KULLANILAN YÖNTEMLER	21
3.1.1. Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA).....	21
3.1.1.1. Ön hazırlık	22
3.1.1.2. Testin uygulaması	22
3.1.1.3. Sonuçların Yorumlanması	22
3.1.2. Brucellacapt Testi	23
3.1.2.1. Ön Hazırlık ve Testin Uygulaması	23
3.1.2.2. Sonuçların Yorumlanması	24
3.1.3. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).....	25
3.1.3.1. Ön Hazırlık ve Testin Uygulanması	25
3.1.3.2. Sonuçların Yorumlanması	26
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2-ME	: 2-Merkaptoetanol
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
B. abortus	: Brucella abortus
B. canis	: Brucella canis
B. melitensis	: Brucella melitensis
B. suis	: Brucella suis
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTT	: Ditiyotritol
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
HB	: Hemoglobulin
IGA	: İmmünoglobulin A
IGG	: İmmünoglobulin G
IGM	: İmmünoglobulin M
LPS	: Lipopolisakkarit
NTU	: NovaTec Units
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT	: Platelet sayısı
R	: Relaps anı
RBT	: Rose bengal test
rRNA	: Ribozomal ribonükleik asit
RT-PCR	: Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
S-LPS	: Smooth lipopolisakkarit
SED	: Sedimentasyon
Spp	: Species pulural
STA	: Standart tüp aglütinasyon
T2	: Tedavinin 2. Haftası

T4SS	: Tip-IV salgılama sistemi
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sulfometoksazol
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonu
TS1	: Tedavi sonu 1. Ay
TS3	: Tedavi sonu 3. Ay
TS6	: Tedavi sonu 6. Ay
WBC	: Beyaz hücre sayısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Dünyadaki yıllık 1 Milyon kişide insan bruselloz insidansı	4
Şekil 2.	Kanlı agarda <i>Brusella spp.</i> üremesi ve gram boyamada <i>Brusella spp.</i>	9
Şekil 3.	Çalışmada kullanılan STA test sonuç örnekleri	23
Şekil 4.	Çalışmada kullanılan brucellacapt test sonuç örneği	25
Şekil 5.	ELISA test işlem basamakları	27
Şekil 6.	Çalışma periyodunda hasta seçim süreci.....	29
Şekil 7.	STA değeri için tedavi yanıtı olan ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği.....	35
Şekil 8.	Brucellacapt değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği.....	37
Şekil 9.	Brucella IgG değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği.....	38
Şekil 10.	Brucella IgM değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği.....	39

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Bruselloz tanılı hastalarda sık görülen klinik bulgular ve yüzdeleri	6
Tablo 2.	Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotikler	18
Tablo 3.	Çalışma gruplarına göre demografik bulgular, kültür pozitifliği ve serolojik bulgular	30
Tablo 4.	Çalışma gruplarına göre hastalarda saptanan semptom ve bulgular	30
Tablo 5.	Gruplara göre tedavi öncesi/tanı anında saptanan laboratuvar bulgularının ortalama değerleri	31
Tablo 6.	Gruplara göre tedavi öncesi/tanı anında saptanan laboratuvar bulguları	32
Tablo 7.	Gruplara göre tedavi yanıtları	32
Tablo 8.	Tedavi yanıtı hastalarda takiplerde değerlendirilen laboratuvar bulguları	33
Tablo 9.	Relaps olan hastaların genel bilgileri	33
Tablo 10.	Tedavi kombinasyonlarına göre kreatinin ve GFR değerleri	34
Tablo 11.	STA değeri için tedavi yanıtı olan ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri	35
Tablo 12.	Brucellacapt değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri	36
Tablo 13.	Brucella IgG değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri	38
Tablo 14.	Brucella IgM değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri	39
Tablo 15.	Klinik sorgulama puanı için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri	40
Tablo 16.	Bruselloz hastalarında farklı çalışmalarla karşılaştırılan splenomegali ve hepatomegali oranları	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz, ülkemizde ve dünyada görülen en yaygın zoonotik infeksiyonlardan biridir, özellikle hayvan bruselloz vakalarının hala görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Dünyada yıllık olarak 150-250 bin insan brusellozu vakası bildirilmektedir. Bruselloz herhangi bir organı ya da vücut sistemini etkileyebileceğinden, infeksiyonun ortaya çıkan semptomları bruselloza özgül değildir ve bu nedenle hastalık diğer hastalıklarla kolayca karıştırılabilir. Diğer taraftan brusellozun yanlış tanısı uzun süre gereksiz antibiyotik kullanımına, doğru tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle brusellozun doğru teşhis edilmesi erken tedavi ve hastalığın yönetimi ile birlikte halk sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir. Hastalığın kendine özgü tanısal bir bulgusunun olmaması klinik ile tanı koymaya engel olmaktadır. Bruselloz tanısı, kültür, seroloji ve nükleik asit amplifikasyon testleri ile birlikte tıbbi öykü, klinik değerlendirme ve rutin laboratuvar ve radyolojik testlerin değerlendirilmesini gerektirir.

Tedavide kullanılan antibiyotikler arasında doksisiklin, tetrasiklin, gentamisin, streptomisin, rifampisin, siprofloksasin, ofloksasin, trimetopirim-sulfometaksazol sayılabilir. Bruselloz tedavisinde ana ilaç olarak tercih edilen doksisiklinin hücre içi bakterilere karşı etkinliği çok iyidir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü'nün bruselloz tedavisi için ilk önerisi doksisiklin + rifampisin kombinasyonudur. Bruselloz tedavisinde günümüzde rifampisin + doksisiklin, gentamisin + doksisiklin gibi farklı antibiyotik kombinasyonları kullanılabilir.

Bu çalışmada bruselloz tanılı hastalarda iki farklı tedavi seçeneğinin, iki farklı tedavi süresi ile karşılaştırılması planlandı. Bruselloz tanısı ve tedavi takibinde kullanılabilecek tetkikler arasında ve tedavide kullanılabilecek farklı antibiyotik kombinasyonlarının arasında üstünlük olup olmadığı, tedavide kullanılan antibiyoterapinin komplike bruselloz gelişimini önlemede etkili olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BRUSELLOZ TANIMI

Bruselloz, çoğunlukla koyun, keçi, sığır, domuz gibi hayvanlardan insanlara bulaşabilen, birçok sistem ve organda tutulum yapabilen, dünya çapında en sık karşılaşılan zoonotik hastalıklardan biridir (1). Gelişmiş ülkelerde hayvan brusellozu kontrol altında olsa da gelişmekte olan ülkelerde hayvan brusellozunun hala görülüyor olması, bu ülkelerde brusellozun endemik olarak görülmeye devam etmesinin en önemli nedenidir. Bruselloz, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından kategori B biyolojik silah olarak sınıflandırılmıştır (2).

2.2. TARİHÇE

Kırım Savaşı sırasında İngiliz askerleri, Malta'da kaldıkları dönemde birçoğu yerel olarak 'Malta', 'Cebelitarık' veya 'Girit ateşi' olarak bilinen ve ateşle seyreden diğer birçok hastalık ile karıştırılan bir hastalığa yakalandılar. İngiliz Ordusu cerrahı Dr. Jeffrey Alan Marston tarafından 1861'de ilk kez şu an brusellozu tanımlamada kullanılan ondülan ateş tanımı ortaya atılmıştır. David Bruce ve arkadaşları tarafından 1887 yılında etken izole edildi. Almond Wright tarafından 1897'de geliştirilen Widal aglütinasyon testi bruselloz tanısı için kullanılmaya başlanmıştır (3).

Ülkemizde ilk kez 1905 yılında, Doktor Hüsamettin Kural ve Mahmut Sami Akalın tarafından Kuleli Askeri Hastanesi'nde tedavi gören bir askerde *B. melitensis* izole edilmiştir (4).

2.3. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Brucella spp. genişliği 0.5 ila 0.7 μm ve uzunluğu 0.6 ila 1.5 μm boyutlarında olan küçük, gram negatif, aerobik, hareketsiz, sporsuz, intraselüler çoğalabilen, kokobasillerdir (5). Memelilerde hastalık yapan 12 tür tanımlanırken, insanlar için dört türün hastalık yaptığı tanımlanmıştır: *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. canis*. Serolojik ve biyolojik kriterlere göre *Brucella abortus*'un yedi, *B. melitensis*'in üç ve *B. suis*'in beş biyovarı bulunmaktadır (6). Genel olarak *B. abortus*, sığırlarda ve bizonlarda, *B. suis* domuzlarda ve geyiklerde, *B. melitensis* ise keçi ve koyunlarda etken olarak bildirilmiştir. Bu 3 türün insanda klasik bruselloz hastalığına neden

olduğu görülmektedir. *B. canis*'in ise köpeklerde, tilkilerde aktif hastalığa neden olurken insanlarda hafif seyirli bir kliniğe neden olduğu gözlemlenmiştir (2).

Brucella, gram negatif hücre yapısında bulunan lipopolisakkaritlerden (LPS) iki türünü yapısında bulundurur. Lipopolisakkarit O antijeni içerme durumuna göre pürüksüz (smooth) veya pürüklü (rough) olarak tanımlanır. Pürüksüz formda bulunan LPS O zincirinin virulans açısından önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (7,8).

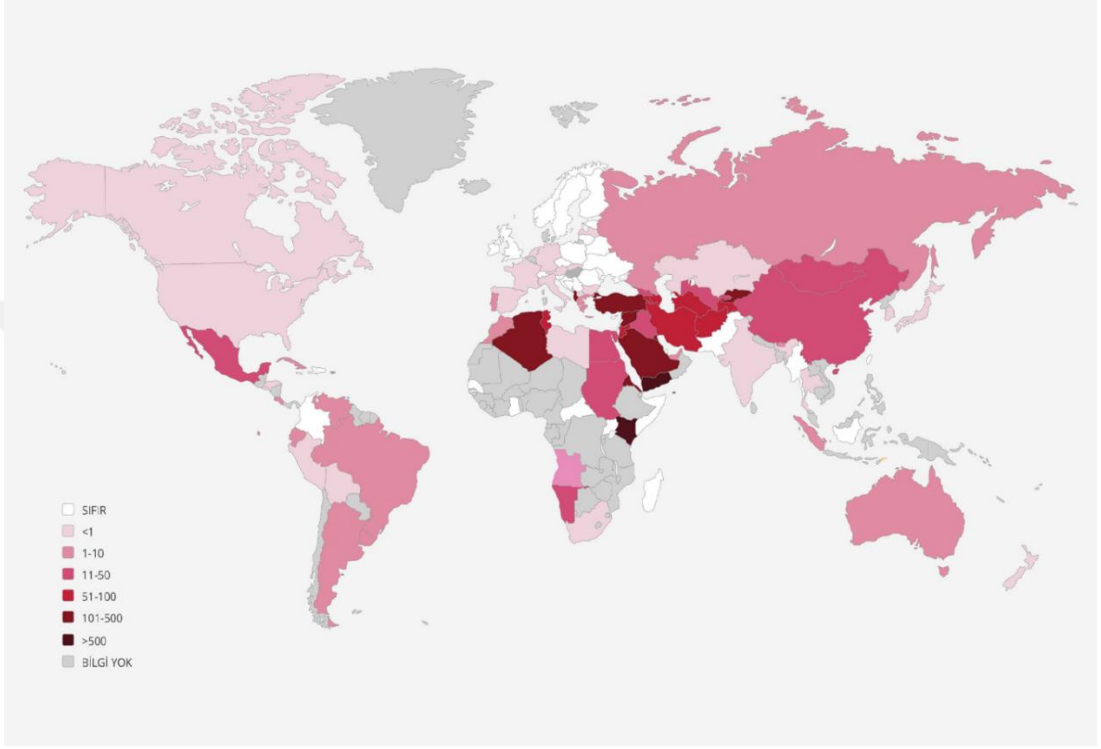
Brucella spp. sitokrom oksidaz, katalaz üretebilir ve çoğu tür üreyi hidrolize edebilir (9). Ekzotoksin, ekzoenzim, ekzoprotein, kapsül yapısı, plazmit, fimbria gibi klasik patojenik faktörler *brucella* bakterilerinde bulunmaz. Bakteri hücreleri suda, fetüste, toprakta, süt ürünlerinde, ette, gübrede ve tozda uzun süre boyunca canlı kalabilirler (10).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Bruselloz insanlarda ve hayvanlarda görülebilen ciddi hastalıklara neden olan, küresel olarak karşımıza çıkan bir zoonotik enfeksiyondur. Dünyada yıllık olarak 150-250 bin insan brusellozu vakası bildirilmektedir. Ancak özellikle düşük gelirli, gelişmekte olan ülkelerde bruselloz insidansı açısından güvenilir veriler bulunmamaktadır (11).

İnsan brusellozu, Avrupa'da çoğu ülkede eradike edilmiş olmasına rağmen Yunanistan, Arnavutluk, Bosna-Hersek, Sırbistan, Kosova, Kuzey Makedonya, Portekiz ve İtalya'da hala yerel insan brusellozu vakaları endemik olarak saptanmaktadır. Asya'da Yemen, Suriye, İran, Filistin ve Suudi Arabistan gibi birçok ülkede endemik olarak görülmeye devam etmektedir. Afrika'dan gelen veriler kısıtlı olmakla birlikte Kenya, Eritre ve Cezayir'den çok sayıda olgu bildirilmektedir. Kuzey Amerika'da vaka sayısı diğer bölgelerle karşılaştırıldığında düşüktür. Güney Amerika'da ise Asya kadar olmasa da Venezuela, Brezilya, Arjantin ve Ekvador'da bruselloz vakaları sık tanımlanmaktadır. Son olarak Avustralya'da da insidansı düşük olsa da görülen bir hastalıktır (8). Dünyadaki bruselloz sıklığı haritada gösterilmiştir (Şekil 1).

Bruselloz, Türkiye’de endemik olarak görülen bir hastalıktır. Ülkemizde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde bruselloz olguları daha sık görülmekle birlikte tüm ülkede endemik olarak tanımlanmaktadır (12). Güncel veriler ışığında Türkiye’deki bruselloz insidansı 2015’te 5,3/100.000 saptanmış olmasına karşın 2019’da 12,3/100.000 kişiye yükselmiştir (12).



Şekil 1. Dünyadaki yıllık 1 Milyon kişide insan bruselloz insidansı (8)

2.5. PATOGENEZ

Brucella bakterileri, makrofajların içinde hayatta kalabilen hücre içi mikroorganizmalardır. *Brucella* suşları hem fagositik hem de fagositik olmayan hücrelerde hayatta kalır ve çoğalır. Bu bakterinin ana hedefleri makrofajlar, dendritik hücreler ve trofoblast hücreleridir (13). Önemli virülans faktörleri arasında hücre zarı üzerindeki lipopolisakkarit yapısı, tip-IV salgılama sistemi (T4SS), iki bileşenli regülataör/sensör protein sistemi ve siklik β -1,2 glukan sistemi bulunmaktadır (10). Diğer virülans faktörleri arasında adenin ve guanin monofosfat sistemleri, miyeloperoksidaz salınımı, süperoksit dismutaz, üreaz üretimi sayılabilir (14).

Vücuda alınan mikroorganizma, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler içinde lokal lenf nodlarına ulaşır. İntraselüler çoğalan *Brucella spp.* bakterisi komşu hücrelere, çevredeki lenf düğümlerine, kemik iliği, karaciğer ve dalak gibi

retiküloendotelyal organlara yayılır. Doku ve organlardaki epiteloid hücreler, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve dev hücrelerden oluşan granülomlar oluşturur (15). Granülomların *B. abortus*'a bağlı infeksiyonlarda daha sık olduğu görülmüştür (16). *Brucella melitensis*'te bakteremi daha sık görülmekle beraber eklemlerde ve dalakta apse oluşumu daha çok *B. suis* ile ilişkilidir (17).

Brusellozun bulaşı, çoğunlukla hayvan kaynakları ile direkt ya da indirekt temas sonucu olur; koyun, keçi, sığır ve domuzlar en önemli kaynaklardır. Hastalık, infekte hayvan doku veya sekresyonlarının (kan, idrar, vajinal sekresyon, aborte fetus ve özellikle plasenta) mukozayla veya bütünlüğü bozulmuş deriyle direkt temasıyla bulaşır. İnfekte hayvanların çiğ, pastörize edilmemiş veya kaynatılmamış süt ve süt ürünlerinin ağızdan alınmasıyla, infekte aerosollerin inhalasyonla alınmasıyla da bulaş görülebilir. Hayvancılıkla uğraşanlar, mezbahada çalışanlar ve laboratuvar çalışanları mesleki olarak mikroorganizmayla temas açısından risk grubundadır (17,18).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Bruselloz vücutta herhangi bir organ ya da sistemde tutulum yapabilir. Aseptomatik seyirden fatal seyirli hastalığa kadar geniş bir klinik spektrum gösterir. Bu nedenle diğer birçok hastalıkla karışabilir. Endemik bölgelerde yaşıyor olmak, klinik öyküsü uyumlu hastalarda endemik bölgeye seyahat, pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri tüketimi, laboratuvar çalışanı olmak, çiftlik hayvanlarını aşılama, avlanma, hayvanlarla veya hayvan dokularıyla yakın temas öyküsü olması brusellozu düşündürecek risk faktörleri arasındadır. Kuluçka süresi genellikle 1 ila 4 haftadır, ancak bazı durumlarda birkaç aydan uzun süreler görülebilir (15).

Hastalık akut ateşli hastalık veya kronik infeksiyon olarak kendini gösterir. Bruselloz, genellikle halsizlik, kırgınlık, iştahsızlığın eşlik ettiği aralıklı veya kalıcı bir ateşle seyredir. Spesifik tedavinin yokluğunda ateşli seyir aylarca devam edebilir (19). Semptomların başlangıcı birkaç günden birkaç haftaya kadar geniş bir zaman spektrum gösterir. Şikayetler birden başlayabildiği gibi sinsi bir seyir gösterebilir. En sık görülen şikayetler ateş, artralji, halsizlik, kırgınlık ardından kötü kokulu ve bol terleme, iştahsızlık, miyalji, titreme ve bel ağrısıdır. En sık görülen klinik bulgular ateş ve hepatomegali, splenomegali, periferik artrit, sakroileit, skrotal şişlik, boyun

sertleşmesi ve lenfadenopatidir (20). Hastalar semptomlarının süresine göre akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) ya da kronik (>1 yıl) olarak gruplandırılır (21).

Tablo 1. Bruselloz tanılı hastalarda sık görülen klinik bulgular ve yüzdeleri * (22).

Ateş	%93	Karın ağrısı	%45
Titreme	%82	İshal	%7
Ağrılar	%91	Öksürük	%24
Halsizlik	%95	Testis ağrısı/ epididimo-orşit **	%21
Eklem ve sırt ağrısı	%86	Döküntü	%14
Artrit	%40	Uyku bozukluğu	%37
Omurga hassasiyeti	%48	Solukluk	%22
Baş ağrısı	%81	Lenfadenopati	%32
İştah kaybı	%78	Splenomegali	%25
Kilo kaybı	%65	Hepatomegali	%19
Kabızlık	%47		

*500 bruselloz tanılı hastada

**290 erkek hastanın değerlendirilmesi sonucu

Akut semptomatik hastalık, brusellozlu hastaların yarısında gelişir, diğer yarısında ise asemptomatik seyir görülür. Ateş aralıklı görülür; bu nedenle ondülan (dalgalı) ateş olarak isimlendirilir. Semptomatik hastalarda; ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji, artralji, gece terlemeleri, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, depresyon ve eşlik eden lokal tutulum varsa tutulan vücut bölgesi ile ilişkili semptomlar görülür. Hastaların %10–20’sinde lenfadenopati, %20-30’unda splenomegali belirlenir (8).

Kronik bruselloz, klinik semptomların tanıdan itibaren bir yıl ya da daha uzun süre devam etmesi ve bruselloza yönelik objektif kanıtlar olması durumu olarak tanımlanır. Kronik brusellozda primer infeksiyonun yinelenmesi (%5-15) ya da lokalize bir enfeksiyona ait semptom ve bulgular olabilir (15).

Relaps, tedavi süreci tamamlanan hastada, bir süre sonra yeniden ortaya çıkan bruselloza özgü belirti ve semptomların tekrar ortaya çıkmasıdır. Bulgulara pozitif kan kültürü eşlik edebilir; ama kültür pozitifliği tanı için mutlaka gerekli değildir.

Genellikle tedavi edildikten sonraki altı ay içinde görülür. Serolojik olarak devam eden Brucella IgG antikor pozitifliği ile karakterizedir. Kronik lokalize infeksiyon, osteomyelit, derin doku apseleri gibi bir odağın tedavi edilememesi sonucu karakteristik belirti ve semptomların (pozitif kan kültürü olsun veya olmasın) tekrarlaması olarak tanımlanır. Relapstan farklı olarak, kronik lokalize bruselloz, antimikrobiyal tedaviye ek olarak lokal odakları boşaltmak için cerrahi müdahale gerektirebilir. Gecikmiş iyileşme, bruselloz için tedavisi tamamlanmış ve antikor titrelerinin azaldığı veya negatifleştiği hastalarda, ateş gibi nesnel infeksiyon belirtileri olmadan özgül olmayan semptomların devam etmesidir (19).

2.7. TANI YÖNTEMLERİ

Bruselloz herhangi bir organı ya da vücut sistemini etkileyebileceğinden, infeksiyonun ortaya çıkan semptomları bruselloza spesifik değildir ve bu nedenle hastalık diğer hastalıklarla kolayca karıştırılabilir. Diğer taraftan brusellozun yanlış tanısı uzun süre gereksiz antibiyotik kullanımına, doğru tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle brusellozun doğru teşhis edilmesi erken tedavi ve hastalığın yönetimi ile birlikte halk sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir (23). Bruselloz tanısı, kültür, seroloji ve nükleik asit amplifikasyon testleri ile birlikte tıbbi öykü, klinik değerlendirme ve rutin laboratuvar ve radyolojik testlerin değerlendirilmesini gerektirir (15).

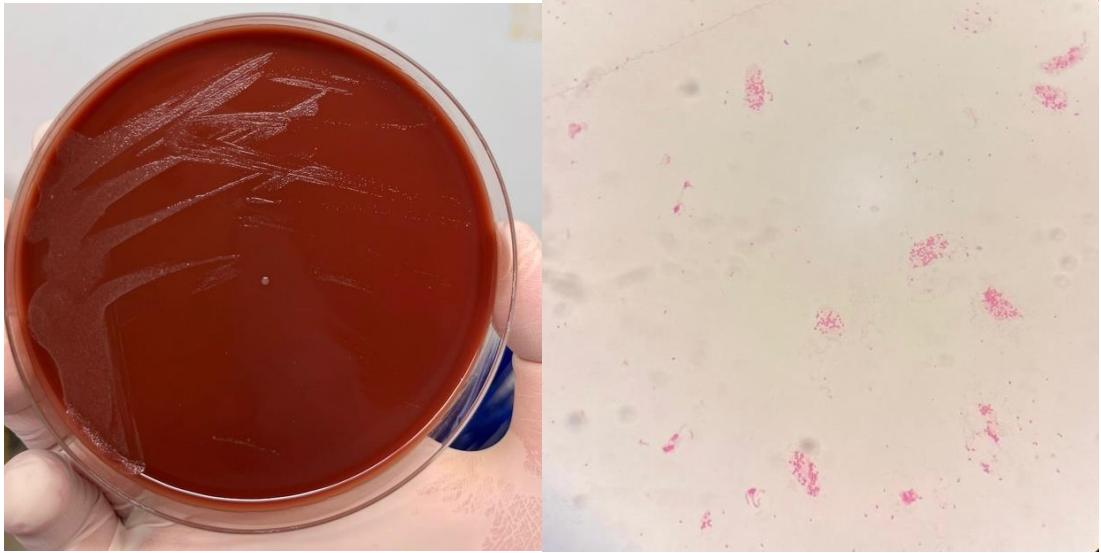
Lökositoz, hastaların yaklaşık %9'unda gözlenir ve lökositoz olması durumunda hastaların fokal tutulumlar açısından değerlendirilmesi önerilir. Lökopeni (%11) ve trombositopeni (%10) benzer sıklıklarda görülür. Anemi ise hastaların %26'sını etkileyen, daha sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte hastalık bulgularının yaygınlığı farklı bölgeler ve popülasyonlar arasında değişkenlik gösterir. C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon yüksekliği de bruselloz hastaları için farklı çalışmalarda sırasıyla %52.7-%59.1 ve %42.0-%77.8 oranlarında saptanmıştır (23).

2.7.1. Kültür

İnsan brusellozunun tanısında, etiyolojik ajanın kan, kemik iliği veya diğer dokulardan veya vücut sıvılarından izole edilmesi, tanıda altın standart kabul edilir. Bakterinin izole edilebilmesi hastalığın evresine, önceki antibiyotik kullanım durumu, klinik örneğin tipi ve kültür yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterir (24). Kan

kültürlerinde *brucella spp.* tespiti, serolojik test sonuçları hala negatif olduğunda veya sınırdaki antikor titreleri görüldüğünde, hastalığın varlığını erken evrelerinde doğrulamayı da mümkün kılar (25). Akut brucelloz tanısında kan kültürünün duyarlılığı % 80 ile % 90 arasında değişmektedir. Kronik vakalarda ise teknik yaklaşıma bağlı olarak duyarlılık % 30 ile % 70 arasında değişebilmektedir (6).

Daha önce antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda kemik iliği kültürünün *brucella spp.* tespitinde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi hastalar için ağırlı olsa da hastanın tıbbi öyküsü ve klinik prezantasyonu nedeniyle brucellozdan şüpheleniliyorsa ve özellikle nedeni bilinmeyen ateş ile takip edilen ve serolojik olarak negatif saptanan hastalar için bu prosedür anlamlı olabilir (15,24). *Brucella spp.* izolasyonu için %5 koyun kanlı agar, çikolata agar, serum-dekstroz agar ve trypticase soy agar gibi çoğu standart besiyeri kullanılabilir. Kan kültürleri, %5-10 CO₂ ile desteklenmiş havada 35-37 ° C'de inkübe edilmelidir. *Brucella spp.*'nin klinik örneklerden izolasyonu, punktat, pigmentsiz ve hemolitik olmayan *Brucella spp.* kolonileri olarak ortaya çıkması birkaç gün hatta haftalar sürebilir. *Brucella spp.* kolonileri yükseltilmiş, dairesel, yarı saydam, dışbükey ve 0.5-1 mm çapındadır. *Brucella spp.* oksidaz ve üreaz pozitif saptanır, mikroskopik olarak 'ince kum' gibi görünen çok küçük, gram negatif kokobasiller olarak görülür (24). Klasik bifazik casteneda kan kültürü şişelerinde katı ve sıvı faza dayanan bir yöntem, tekrarlanan alt kültürlerle olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Öte yandan, *Brucella spp.* kandan izole edilme süresi bu yöntemle 30 gün gibi uzun bir süreyi bulabilir. Buna karşılık, otomatize kan kültürü sistemleri, mikroorganizma saptama süresini büyük ölçüde azaltır. Bu nedenle etiyolojik ajan, BACTEC™ veya BacT / Alert™ kullanılarak 5-7 günden daha kısa süre içinde hastaların kanından izole edilebilir (25,26). Ayrıca, otomatize kültür sistemleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil steril vücut sıvıları için geleneksel kültürlerle kıyasla çok daha duyarlıdır (15).



Şekil 2. Kanlı agarda *Brusella spp.* üremesi ve gram boyamada *Brusella spp.*

2.7.2. Serolojik Testler

Bruselloz şüpheli hastada, kültürde üreme olmadığında veya kültür değerlendirmesi yapılamadığında serolojik testler oldukça önemlidir. Aynı zamanda kültür teknikleri zaman isteyen, laboratuvar çalışanları için bulaş riski barındıran bir yöntem olduğundan, çoğu hekim, özgül antikorların semi-kantitatif araştırıldığı serolojik testleri tanıda kullanır. Bakteriye karşı gelişen antikor yanıtı, semptomu olan ya da olmayan tüm hastalarda gelişir; aylar ve hatta yıllar boyunca pozitif kalabilir. Aglütinasyon testleri, antikor yanıtına dayanan serolojik testlerdir (24).

İnsan brusellozunun tanısında, antijen olarak kullanılan başlıca bileşenler Smooth Lipopolisakkarit (S-LPS) ve sitozolik proteinlerdir. İmmüdominant olan S-LPS, çoğunlukla *B. abortus* S19 suşundan elde edilir ve klinikte önemi olan insanlar için patojenik 3 türün biyovarında (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*) ortakdır. LPS molekülü aynı zamanda, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Francisella tularensis*, *Salmonella urbana*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* O116 ve O157, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Afipia clevelandensis* gibi çok sayıda gram negatif bakteri ile çapraz reaksiyon veren epitoplara sahiptir. Bu nedenle aynı epitopa sahip türler arasında S-LPS tanımlanmasına dayanan testler açısından çapraz reaksiyona giren türlerin sebep olacağı infeksiyonların ayrımı yapılmaz. Rough *Brucella* türü içinde yer alan *B. canis* ve *B. ovis*'te O zincir bulunmadığından anti S-LPS antikor tespiti mümkün değildir. *Brucella ovis* insanlar için patojenik değildir, fakat *B. canis*'in insanda bruselloz yapabildiği bilinmektedir. *B. canis* için serolojik tanıda, türe özgü

rough lipopolisakkarit kullanan bir aglütinasyon testi veya antijen olarak *B. canis* proteinlerini kullanan bir ELISA testi gerekir. *Brucella* sitozolik proteinleri, LPS molekülünden farklı olarak *Ochrobactrum* cinsinin genetik olarak ilişkili üyeleri dışındaki bakterilerle çapraz reaksiyon vermez. Bu özelliği nedeniyle, bu proteinler *Brucella* bakterisinin neden olduğu infeksiyonları, S-LPS bazlı testlerde çapraz reaksiyona giren mikroorganizmaların sebep olduğu infeksiyonlardan ayırt etmekte kullanılabilir (25).

Brucella etkeni ile karşılaşılması sonrası ilk hafta IgM seviyelerinde yükseklik saptanır, ardından ikinci haftada IgG1 ve onu takiben IgG2 ve IgA saptanır. Her üç antikorun üretimi hastalığın erken evrelerinde artmaya devam eder ve dördüncü hafta civarında pik yapar (27). Hastalığın erken dönemlerinde serolojik testler negatif saptanabilir ve bu sebeple klinik açıdan şüphelenilen hastalarda 1-2 hafta sonra laboratuvar testleri tekrar edilmelidir. Serolojik testler aynı zamanda tedavi yanıtının değerlendirilmesine olanak tanır. Antikor titreleri çoğu zaman antibiyoterapi başlanması sonrası azalır, ancak tedavi yanıtı olması ve kan kültüründe negatifleşme saptanması rağmen titrelerde yükseklik birkaç ay hatta yıllarca saptanabilir (24,28). Bruselloz açısından kür sağlanan birçok hastada, IgM antikorları uzun süre saptanabilir. Hastaların %25-50'sinde tedaviden bir yıl sonrasına kadar IgM antikorlarında pozitiflik devam eder (28). Antikorlardan IgG ve IgA titrelerinde hızlı bir şekilde azalma görülmesi genel olarak antibiyotik tedavisine yanıt olduğunu gösterebilir. Aynı zamanda yüksek titrelerin devam etmesi veya titrelerde artış görülmesi tedavi başarısızlığını, klinik olarak relaps göstergesi olabilir (29). Fokal komplikasyon gelişen hastalarda veya tedavi öncesi yüksek titrelere sahip hastalarda antikor titreleri komplikasyon olmayan veya başta düşük titrelere sahip hastalara göre daha yavaş azalır (28). Bu nedenle, tedaviden sonra ölçülebilir antikor seviyeleri mutlaka tedavi başarısızlığını, kronik brusellozu veya relapsı düşündürmez (24).

2.7.2.1. Rose Bengal Testi

Rose bengal testi (RBT), rose bengal boyası ile boyanmış ve pH 3.65 ± 0.05 'te inaktive edilmiş *B. abortus* hücrelerinin %8 süspansiyonunun kullanıldığı bir kart aglütinasyon testidir. RBT, aglütinasyon yapan ya da yapmayan tüm antikorları saptar. Standart Tüp Aglutinasyon testinde (STA) gözlenen prozon fenomeni, RBT'de gözlenmez. RBT, infeksiyon evresinden bağımsız duyarlılığı yüksek bir testtir, ancak

LPS'ye karşı antikorları tespit eden diğer testlerde olduğu gibi, çapraz reaksiyona giren bakterilerle infekte hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Yapılan bir çalışmada bruselloz hastalarında RBT için duyarlılık %87.4 ve özgüllük %100 saptanmıştır. Test genel olarak 4 dakikada sonuç verir, yüksek titrelerde birikmeyen antikorlara sahip serumların karakteristik bakteri kümelerini veya tipik görünümü göstermesi 8 dakikayı bulabilir (30). Duyarlılığı yüksek, basit uygulama sağlaması ve ucuz bir test olması bruselloz açısından tarama testi olarak kullanımını sağlar. Ancak sonucun pozitif olması, özellikle brusellozun endemik olduğu bölgelerde STA, ELISA gibi ikinci, daha spesifik bir testle doğrulanması gerekmektedir (25).

2.7.2.2 Standart Tüp Aglütinasyon

Standart tüp aglütinasyon testi (STA), *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis*'in neden olduğu infeksiyonları teşhis etmek için kullanılan en yaygın serodiagnostik testtir. STA, test tüplerinde veya kuyularda *B. abortus* suşu 119-3'ten üretilen *Brucella spp.* antijeni ile hasta serumunun seri iki kat seyreltilerek (1:20 ile 1:2.560 aralığında) karıştırılmasıyla yapılır. Gece boyunca inkübasyondan sonra ve test tüplerini sallamadan, reaksiyon; yarımsız gözle, büyüteç altında veya floresan ışığı ve koyu bir arka plan kullanılarak okunur. Aglütinasyon meydana gelirse, antijen ve antikor kompleksleri çöker ve temiz bir süpernatant oluşur. Testin negatif olması durumunda, süspansiyon değişmeden bulanık kalır. Uyumlu klinik ile birlikte değerlendirildiğinde titre $\geq 1:160$ olması durumunda hasta aktif bruselloz lehine düşünülür. Endemik bölgelerde sağlıklı popülasyonda seroloji pozitif saptanan kişilerin yüksek prevalansı özgüllüğü azaltabilir ve tanı için STA titresi $\geq 1:320$ kabul edilmesi daha spesifik olabilir. Test, *Brucella spp.* bakterisindeki S-LPS'ye karşı gelişen antikorları tespit eder. Bu nedenle rough *B. canis* türlerinin neden olduğu hastalığı tespit etmekte kullanılmaz. Hastalığın erken dönemlerinde, STA sonuçları negatif saptanabilir veya tanısal değerin altında titre sonuçları görülebilir. Aglütine olmayan antikorların baskınlığı durumunda veya prozon fenomeni nedeniyle yanlış negatif sonuç elde edilebilir. Prozon fenomeni, test için kullanılan antijen miktarına görece yüksek antikor seviyesi nedeniyle serum dilusyonlarında aglütinasyon görülmemesi olarak tanımlanır. Klinik şüphe durumunda testin yanlış negatif sonuçlandığı düşünülürse, STA testinin 2-3 hafta sonra tekrar edilmesi önerilir (24,25). Bruselloz tanılı hastaların tedavi yanıtı, tedavi takibinde daha düşük STA titresi saptananlarda daha iyidir. Bu nedenle bruselloz hastalarının hem klinik hem de serolojik olarak takibi yapılmalıdır

(31). Bununla beraber, etkili bir antimikrobiyal tedaviyi tamamladıktan sonraki iki yılda asemptomatik hastaların %3 ila 5'inde yüksek antikor titreleri hala devam edebilmektedir. Bu nedenle klinik olarak şikayeti olmayan bireylerde uzun süreli serolojik takip gerekmeyebilir (31).

2.7.2.3. Coombs Antiglobulin Aglütinasyon Testi

Bruselloz etkenini uzun süredir barındıran hastalarda, aglütinasyon yapmayan antikorlar, aglütinasyon yapanlara göre zamanla üstünlük sağladığı için STA testi negatif saptanabilir. STA negatif saptanan klinik şüpheli hastalar için Coombs testinden faydalanılabilir (25). Coombs testi için, 24 saatlik inkübasyon periyodu sonrası aglütinasyon görülmeyip negatif olarak değerlendirilen tüpler santrifüjlenir ve santrifüj sonrası oluşan süpernatant ayrıştırılır ve yerine salin eklenir ve ardından tekrar santrifüj işlemi uygulanır. Salinle yıkama işlemi üç kez tekrarlanır. Sonrasında tüplere anti-insan globülin eklenir, inkübasyon sonrası tekrar aglütinasyon varlığı incelenir. Coombs testi genel olarak zaman ve emek isteyen karmaşık bir test olduğu için teknik yeterlilik ve uzmanlık gerektirir (32).

2.7.2.4. Brucellacapt Testi

Brucellacapt testi, *Brucella spp.* bakterisine karşı gelişen tüm antikorları tespit edebilen tek basamaklı immüncapture aglütinasyon testidir ve Coombs testine alternatif olarak kullanıma girmiştir (24). Yapılışı için tecrübeli personel ihtiyacı yoktur, karmaşık bir test değildir ve 24 saat içinde sonuç verir. Brucellacapt testinde *B. abortus* antijeni kullanılır. Aglütine edici IgG ve IgM antikorları ile birlikte *Brucella spp.* bakterisinin üç türüne ait smooth O-polisakkarit içeren aglütinasyon yapmayan antikorları tespit eder (33). Brucellacapt testi, anti-insan immünoglobulinleriyle çevrilmiş mikrotiter kuyu şeritlerinden oluşmaktadır. Kuyulara seyreltilmiş hastanın serumu ve antijeni eklenir ve şeritler 37 ° C'de 24 saat bekletilir. Aglütinasyon oluşması durumunda test pozitif kabul edilir, kuyunun altında ortada gelişen pelet sergileyen reaksiyon görülmesi negatif olarak değerlendirilir (25). Yapılan bir çalışmada Coombs testi ile Brucellacapt karşılaştırıldığında bruselloz tanısı koyma açısından birbirine yakın performanslara sahip olduğu gösterilmiştir. Brucellacapt testinde genel olarak Coombs testine kıyasla titreleri yüksek saptanır. Tanıda eşik değer olarak titre 1/320 kullanıldığında özgüllüğün en ideal olduğu

belirtilmiştir (33). Bruselloz hastalarında antimikrobiyal tedavinin başarılı olması sonrası, Brucellacapt titrelerinde belirgin ve hızlı bir azalma gözlenir. Relaps veya reinfeksiyonu olan hastalarda antikor titrelerinde iki ila beş kat artış gelişmesi beklenir. Bununla beraber, bazı nüks veya uzun süredir devam eden bruselloz vakalarında, düşük afiniteli antikorlara karşı Coombs testinin brucellacapt ile karşılaştırıldığında daha duyarlı bir test olduğu görülmüştür (28).

2.7.2.5. Coombs Jel Testi

Brucella Coombs jel testi, coombs antikorları ve jel matriksi içeren mikro kuyucuklarda aglütinasyonla değerlendirilen hızlı ve basit bir testtir. Bakılan serum örneğinde *Brucella spp.* antikorlarının tespiti için, antijen / antikor kompleksinin jel içinde hapsolmuş halde kalan pembe renkli bir reaksiyon oluşumu beklenir(34). Test iki saat içinde sonuç verir, coombs antiglobulin aglütinasyon testine göre yapılışı daha kolay ve hızlı sonuç veren bir testtir. Yeni kullanıma giren bu test için güncel yayınlar sınırlı olmakla birlikte kullanılabilirlik açısından olumlu değerlendirilmiştir (25,34,35).

2.7.2.6. Kompleman Fiksasyon Testi

Kompleman fiksasyon testinde hastanın serumu 30-60 dakika 56°C'de ısıtarak hastanın komplemanı inaktive edilir. Kompleman inaktivasyonu yapılan serum seri olarak seyreltilir öntitrasyonlu kobay komplemanı ve etkisiz hale getirilmiş *Brucella* bakterisi eklenir. Kobay antikorları ile kaplanmış koyun eritrositlerinden oluşan bir gösterge sistemi ile değerlendirilen hasta serumunda IgG1 izotipi antikorlar barındırıyorsa antijen antikor kompleks oluşturarak, kompleman aktivasyonu yapar ve ortamda eritrositleri parçalamak için kullanılacak kompleman kalmaz. Ters durumda ortamda kompleks oluşturacak antikor yoksa eritrositlerde lizis gerçekleşir ve spektrofotometri ile ölçülecek hemoglobulin miktarı antikor ile ters orantılı yüksek çıkması beklenir (36). Testin standardize edilmesinin zorluğu ve yapısının kompleks olması nedeniyle insan bruselloz tanısında kullanımı sınırlıdır. Genellikle brusellozun hayvanlarda eradikasyon programlarında kullanılır (37). Testin pozitif kalma süresi STA'ya göre genellikle daha uzundur (19).

2.7.2.7. Merkaptotanol Aglütinasyon Testi

Bruselloz tanısından kullanılan serolojik testlerin, tedavi yanıtı olmasına rağmen S-LPS ile çapraz reaksiyon vermeleri ve çok sayıda hastada IgM titrelerinin uzun süreler pozitif kalmaya devam etmesi nedeni tedavi takibi ya da relaps teşhisinde kullanılması zorlaşmaktadır. IgM antikorunu devre dışı bırakmak amacıyla IgM pentamerinin aglütinasyonunu inhibe ederken, IgG' nin bozulmadan bırakılması öneriler arasındadır. IgM antikorunu ortadan kaldırmak için, IgM pentamer aglütinasyon yeteneklerinin devre dışı bırakılması ve IgG izotipinin bozulmadan bırakılması önerilmiştir. IgM S-S bağlarını kırarak inaktive etmek için seruma 2-merkaptotanol (2-ME) ya da şelatlayıcı bir ajan eklemek, rivanol ile çökeltme gibi birçok yöntem kullanılabilir. 2-ME'nin keskin kokusu ve çalışma sırasında göz ve solunum yolu mukozasında tahrişe neden olması en önemli dezavantajlarından biridir. Bu nedenle test için 2-ME yerine ditiyotritol (DTT) kullanılmaya başlanmıştır (27). 2-ME testi, STA ile aynı yöntemde uygulanır ve her test tüpünde 0,05 M'lik son konsantrasyonda 2-ME veya DTT içeren bir seyreltici fosfat tamponu kullanılır. 2-ME'nin etkinliği altında saptanan aglütinasyon titresi, IgG izotip antikorlarının aktivitesini saptar. Bu indirgeme testlerinin IgM pentamerleri ile birlikte IgA dimerini de inaktive edebilir. Akut primer infeksiyonlar için IgM antikor pozitifliği IgG'ye göre daha önce olduğundan, 2-ME testi, STA'ya göre hastalığın daha sonraki dönemlerinde pozitifleşir. Bu bakımdan brusellozun ilk dönemlerinde infeksiyon tanısında kullanımı STA'ya göre sınırlıdır (25).

2.7.2.8. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Testi

Enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA), 96 kuyucuklu mikrotiter plaka içinde *Brucella spp.* antijeni ile gerçekleştirilir. ELISA için plakalar genellikle sitozolik protein antijenleri ile kaplanır bununla birlikte test için S-LPS antijeni de kullanılmaktadır. Hastanın serumu seyreltilerek plakalar içine dökülür ve inkübe edilir, sonrasında yıkama yapılan serumlara alkalın fosfataz gibi bir enzim ve konjuge anti-insan IgA, IgG, IgM antikorlarından biri eklenir. Kullanılan enzime yönelik substrat eklendikten sonra ikinci bir inkübasyon periyodu başlatılır, sonrasında kuyuların optik yoğunluğu uygun dalga boyunda değerlendirilir (25). Akut bruselloz şüpheli semptomlarla başvuran hastalarda IgM titrelerinin ilk anda pozitif tespit edilmesi, bruselloz tanısı için yeterli olacağı düşünülmektedir. Bruselloz hastalarında

tanının değerlendirildiği bir meta-analizi sonucunda, ELISA IgG testi için duyarlılık %81, özgüllük %97; ELISA IgM testi için duyarlılık %74, özgüllük %99 olarak saptanmıştır. Referans test olarak kültür pozitifliğinin alındığı çalışmaların ayrıca meta-analizi yapıldığında ise duyarlılık ve özgüllük sırasıyla, ELISA IgG testi için %81 ve %91 ELISA IgM testi için %83 ve %97 olarak bulunmuştur (8). Özellikle endemik bölgelerde kullanımı düşünülürse özgüllüğü en uygun hale getirmek için eşik değerinin revize edilmesi gerekebilir ve bu durum duyarlılığın değişmesine neden olabilir (6). Yine IgG antikorlarının çok fazla olması yüzünden IgM sonuçları yanlış negatif saptanabilir ya da hastada romatoid faktör pozitifliği olması durumunda çapraz reaksiyon gelişmesi halinde yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir (25). Romatoid faktöre bağlı gelişen yanlış pozitif bir sonucu engellemek için, IgM antikor tespitinden önce hasta serumunda romatoid faktör ayrıştırılmalıdır (38). Bazı yazarlar için ELISA testi, komplike ya da fokal tutulumu olan kronik vakalar için tercih edilen bir tetkiktir. Özellikle serolojik testleri negatif saptanan ancak bruselloz açısından yüksek şüpheli olan hastalarda ELISA tetkik ile değerlendirme önerilmiştir (25). Ayrıca, Nörobruselloz tanısı için de BOS'ta ELISA pozitifliği ile tanı konabileceğini söyleyen yayınlar mevcuttur (39–41).

2.7.2.9. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Son yirmi yılda başta kültürde üretilmesi zor olan mikroorganizmaların tanısında moleküler testlerin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. *Brucella spp.* bakterisinin kendine has yapısı nedeniyle moleküler testlerin kullanımı tanı için uygundur (25). Brusellozun hem akut hem kronik kliniğinde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile teşhisi kan kültüründen daha duyarlı ve serolojik tetkiklere göre daha özgül bulunmuştur (24). *Brucella spp.* bakterisine ait DNA, tam kan, serum, beyin omurilik sıvısı, plevral, sinovyal veya abse mayi gibi çeşitli klinik örneklerde saptanabilir. Diğerlerine göre temini daha hızlı ve kolay olduğundan günümüzde en çok serum ve tam kan örneklerinden moleküler testler uygulanmaktadır (42).

Diğer mikroorganizmalarla benzer olarak *Brucella spp.* DNA'sını tanımlamak için PCR tabanlı yöntemler için birçok farklı hedef ve primerler kullanılmıştır. İlk dönemlerde dış zar proteinlerini kodlayan Omp2 ve Omp31 genleri nükleik asit amplifikasyon testleri için belirteç olarak kullanılsa da sonrasında bazı *B. abortus* suşlarında Omp31 geninin kaybı görüldüğünden kullanımı geri planda kalmıştır (43).

Brucella spp.' nin tamamında farklı sayıda kopya barındıran IS711 ekleme dizisinin amplifikasyonu hastalığın moleküler tanısından sıkça kullanılmaktadır. Öte yandan *Brucella spp.* türleri arasında sekans farklılığı olması, bazı *Brucella spp.* suşlarında saptanmaması nedeni kullanımında soru işaretleri mevcuttur (44).

Bakteri genomunda farklı bölgelerde 16S rRNA genini birçok kopyasının bulunması nedeniyle, birçok bakteri türü için amplifikasyon testlerinde hedef olarak yaygın bir şekilde kullanımı mevcuttur. Ancak *Brucella spp.* açısından diğer alfa proteobakterilerle çapraz reaksiyon vermesi ve kullanılan diğer genomik hedeflerin testte daha duyarlı olması nedeni kullanımı sınırlıdır (45,46). Günlük pratikte brusellozun moleküler tanısı için immünojenik 31 kDa dış membran proteinini kodlayan Bcsp31 geninin kullanımı yaygındır. Hedef olarak Bcsp31 genini kullanan cins spesifik bir yaklaşım, nadir türler ve biyovarlardan nedeni yanlış negatif sonuçları önlemek açısından tarama için uygun olduğu düşünülmektedir. Şu anda bruselloz enfeksiyonunun farklı klinikleri için tanı PCR formatlarında en çok kullanılan hedef genidir (25). Geleneksel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) real time PCR (RT-PCR) testleri, çeşitli klinik örneklerden brusellozun tanısı, tedavi yanıtının izlenmesi, reenfeksiyonun tanımlanması ve tür tespiti için denenmiştir. Klinik örneklerden *Brucella spp.* bakterisinin saptanmasında kullanılan moleküler testlerin duyarlılığı, % 50 ile % 100 arasında saptanmış ve özgüllük % 60 ile % 98 arasında değişmiştir. Oranlardaki bu değişim, DNA ekstraksiyonunda farklı yöntemlerin kullanılması, farklı tespit formatları ve testte kullanılan numune türlerinin farklı olması ile ilgili olabilir (32).

2.8. TEDAVİ

Brucella spp. hücre içi etkinlik gösteren bir bakteri olduğu için, bruselloz tedavisinde genel amaç makrofajlara penetre olabilen, hücre içinin asidik ortamında etkili olabilecek bir antibiyoterapi tercih etmektir (23). Bruselloz, nadiren fatal seyreden ve farklı tedavi alternatiflerinde iyi yanıt verebilen bir hastalık olmasına karşın nüks riski daha yüksek olduğundan çoğunlukla monoterapi önerilmez. Genel olarak nüks riskini ve kronikleşmeyi azaltmak için ikili antibiyotik kombinasyon tedavileri önerilir (10). Tedavi kombinasyonu için kullanılan antibiyotikler arasında Doksisisiklin, Tetrasiklin, Gentamisin, Streptomisin, Rifampisin, Siprofloksasin, Ofloksasin, Trimetopirim-Sulfometaksazol sayılabilir (8). Bruselloz tedavisinde

kullanılan antibiyotikler Tablo 2’de gösterilmiştir. Bruselloz tedavisinde ana ilaç olarak tercih edilen doksisisiklinin hücre içi bakterilere karşı etkinliği çok iyidir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü’nün bruselloz tedavisi için ilk önerisi doksisisiklin + rifampisin kombinasyonudur. Her iki ilacın da oral olması ve kullanımın kolay olması avantajları yanında bazı klinik çalışmalarda rifampisin + doksisisiklin kombinasyonu açısından nüks oranları dikkat çekmektedir. Yine alternatif olarak doksisisiklin + streptomisin veya gentamisin veya trimetoprim-sulfometaksazol gibi kombinasyonlar, kinolon grubu antibiyotiklerle oluşturulan kombinasyonlar kullanılabilir (23). Streptomisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonu için yapılan çalışmalarda tedavi başarısızlığı oranı %2-10 ve relaps oranı %0-9.7 arasında seyretmektedir. Doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu için tedavi başarısızlığı oranı %3.1-15 ve relaps oranı %3.5-16 arasında değişmektedir. Yine gentamisin + doksisisiklin için bu tedavi başarısızlığı ve relaps oranları sırasıyla %0-10.8 ve %2.4-12.3 arasında seyretmektedir (47). Yapılan bir meta analizde akut bruselloz tanısı konulan hastalarda tedavi kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, doksisisiklin+ rifampisin kombinasyonu, doksisisiklin + streptomisin kombinasyonuna göre daha yüksek tedavi başarısızlığı ve relapsla ilişkili bulunmuştur. Her iki tedavi rejimi arasında yan etki gelişimi açısından fark saptanmamıştır (48). Akut bruselloz tanılı hastalarda doksisisiklin + rifampisin ile doksisisiklin + amikasin tedavisin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki tedavi kombinasyonu açısından tedavi yanıtı ve relaps açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (49). Komplike olmayan olgularda tedavi süresi altı hafta olarak önerilirken, komplike olgularda tedavi süresinin 3-6 aya kadar uzatılabileceği öneriler arasındadır (8). Bununla birlikte komplike olmayan olgularda yapılan bir çalışmada streptomisin (21 gün) + doksisisiklin (6 hafta) tedavi rejimi ile streptomisin (21 gün)+doksisisiklin (4 hafta) tedavi rejimini karşılaştırılmış ve iki grup arasında relaps açısından anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir(50). Rifampisin+ doksisisiklin tedavi kombinasyonu için yapılan benzer bir çalışmada da 6 haftalık tedavi rejimi ile 4 haftalık tedavi rejimi arasında relaps açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (51). Komplike olmayan bruselloz hastalarında gentamisin (7 gün) + doksisisiklin (6 hafta) tedavi rejimi ile gentamisin (7 gün) + doksisisiklin (4 hafta) tedavi sürelerinin karşılaştırıldığı çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışmada doksisisiklin 6 hafta tedavi alan gruptaki relaps oranı belirgin düşük saptanmıştır (52). Bu durum komplike olmayan bruselloz hastalarında tedavi süresi için daha fazla prospektif randomize çalışma gerekliliğini gündeme getirmiştir (8).

Tablo 2. Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotikler

Tedavi	Doz	Süre	Kombinasyonda kullanılabilecek antibiyotikler
Doksisiklin	2x100mg	6 hafta	Streptomisin Rifampisin Gentamisin Siprofloksasin
Streptomisin	15mg/kg/gün	2-3 hafta	Doksisiklin
Rifampisin	600-1200mg/gün	6 hafta	Doksisiklin Ofloksasin Siprofloksasin
Gentamisin	5mg/kg/gün	5-7 Gün	Doksisiklin
Trimetoprim-Sulfometaksazol	2x960mg	6 hafta	Doksisiklin Rifampisin Streptomisin
Ofloksasin	2x400mg	6 hafta	Rifampisin
Siprofloksasin	2x500mg	6 hafta	Doksisiklin Rifampisin

Bruselloz hastalığı, özellikle tüberkülozun da endemik olarak görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Her iki hastalık için tedavi kombinasyonlarında kullanılan antibiyotikler örtüştüğü için bruselloz tedavi süresinin uzatılması, tüberküloz tedavisinde direnç sorununa katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz ciddi bir sağlık sorunu olduğu için bruselloz tedavisinde yeni tedavi rejimleri ya da daha kısa süreli antibiyotik kullanım politikaları için çalışmalar yapılması önerilmiştir (1,48).

2.9. KORUNMA

İnsan brusellozunu etkili bir şekilde önlemede çiftlik hayvanlarında enfeksiyonun kontrol altına alınması, çiğ süt ve süt ürünlerinin üretiminin durdurulması, sütlerin pastörize edilerek kullanımının sağlanması önemli rol oynar (8). Çiftlik hayvanlarına uygulamak için sığırlarda *B. abortus* 19 veya RB51 suşu, koyun ve keçilerde ise *B. melitensis* Rev 1 suşu aşılarında kullanılmaktadır. Günümüzde çiftlik hayvanlarında kullanılmak üzere canlı zayıflatılmış *Brucella spp.* aşıları

geliştirilmiş olsa da insanlar için etkin bir *Brucella spp.* aşısı yoktur. Bu nedenle brusellozdan korunmada alınacak önlemler önem arz etmektedir (53). Laboratuvar ortamında en kolay bulaşan patojenler arasında yer alan bruselloz için bulaş riski açısından düşük risk barındıran kan, biyopsi materyali gibi örneklerle çalışırken biyogüvenlik seviye 2 koşullarında çalışılması önerilir. Bununla birlikte *Brucella spp.* üretilmiş besiyeri ile çalışılan durumlar bulaş açısından yüksek risk barındırdığı için biyogüvenlik seviye 3 koşulları sağlanmalıdır. Laboratuvar şartlarında *Brucella spp.* ile bulaş açısından yüksek riskli temas durumunda proflaktik tedavi başlanması önerilir. Temas sonrası proflaksi için doksisisiklin 2x100mg+rifampisin 600-900mg/gün ya da tek başına doksisisiklin 2x100mg 21 günlük tedavi gibi farklı öneriler mevcuttur (8,54). İnkübasyon periyodu 6 aya kadar uzayabildiğinden proflaksi temas sonrası 6 aya kadar verilebilir. Temas eden kişiler 6 ay boyunca, haftalık olarak semptom gelişimi ve temas sonrasında bazal, 6, 12, 18 ve 24. haftalarda olmak üzere serolojik testlerle izlenmelidir (8).

Hayvanlar için kullanılan aşılar canlı bakteri bulundurduğu için bu aşılarla temas halinde hastalık riski oluşur (8). *Brucella spp.* aşısı ile riskli temas durumunda hastalara proflaksi başlanması önerilir. *B. abortus* RB51 aşı suşu, rifampine dirençli bir suştan geliştirilmiştir; bu nedenle *B. abortus* RB51'e maruz kalınması durumunda proflaksi ya da tedavi içeriğinde rifampisin olmamalıdır (53). Hayvan aşısı ile temas sonrası proflaksi için doksisisiklin 2x100mg ve TMP-SMX 2x960mg 21 gün ya da tek başına doksisisiklin 2x100mg 42 gün tedavi kullanılabilir. İstisna olarak konjunktival temas durumunda lokal göz temizliği ile birlikte 6 haftalık tedavi verilmesi önerisi mevcuttur (8,54).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma Temmuz 2022 - Şubat 2024 tarihleri arasında prospektif gözlemsel, müdahalesiz olarak, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmiştir. Bireylerin hepsine “Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu” imzalatılarak izinleri alınmıştır.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.06.2022 tarih ve 2022/7 sayılı kararı ile çalışmanın, amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğuna karar verilmiştir.

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran ve akut brucelloz tanısı alan hastalardan gönüllü olanlar dahil edilmiştir. Brucelloz tanısı, uygun semptom ve bulguları olan hastalarda, kan kültüründe *Brucella* bakterisi üremesi veya Standart Tüp Aglütinasyon (STA) testinin $\geq 1/160$ ya da Coombs'lu Tüp Aglütinasyon testinin $\geq 1/320$ titre üzerindeki pozitifliği olması ile konulmuştur. Gebeler, 18 yaş altı hastalar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, tanı anında brucelloza bağlı spesifik organ tutulumu olanlar (kardit, menenjit, spondilodiskit, epididimorşit vb.) ile brucelloz açısından reinfeksiyon ve relaps olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada hastalara verilen tedavi kombinasyonu ve tedavi sürelerine göre 4 çalışma grubu oluşturulmuştur. Her grupta 15 hasta olacak şekilde, toplam 60 hastanın katılımı sağlanmıştır.

Çalışma gruplarının tedavi kombinasyonu ve tedavi süreleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Rifampisin 1x600mg (6 hafta) + doksisisiklin 2x100mg (6 hafta)
2. Rifampisin 1x600mg (4 hafta) + doksisisiklin 2x100mg (4 hafta)
3. Gentamisin 5mg/kg/gün (7 gün) + doksisisiklin 2x100mg (6 hafta)
4. Gentamisin 5mg/kg/gün (7 gün) + doksisisiklin 2x100mg (4 hafta)

Hastalar tedavileri devam ettiği süre zarfında 2 haftada bir, tedavisi tamamlandıktan sonra ise tedavi sonu 1. 3. ve 6. aylarda kontrole çağırılmıştır. Hastaların tedavi yanıtı takibi; klinik yanıt, fizik muayene, hemogramda Beyaz küre sayısı (WBC), Hemoglobulin (HB), Platelet (PLT), Aspartat aminotransferaz (AST),

Alanin Aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin, C- reaktif protein (CRP), sedimantasyon değerleri, Standart Tüp aglutinasyon (STA) ve Coombs'lu tüp aglutinasyon titresi izlenerek yapılmıştır ve tüm veriler kaydedilmiştir. Hastalarda klinik yanıt, Klinik Sorgulama Puanı üzerinden değerlendirilmiştir (Klinik Sorgulama Puanı: Hastalara 'tanı anındaki şikayetlerinin derecesi 10 olduğu düşünülürse o anki şikayetlerinin derecesi 10 üzerinden kaç olur?' Şeklinde sorularak elde edilen puan). Aynı zamanda Brucella IgG ve IgM, Brucellacapt çalışması için hastalardan alınan kan örnekleri Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına ulaştırılmıştır. 3000 devirde 10 dakika santrifuj edilerek elde edilen serum örnekleri etiketlenerek ependorf tüpler içerisinde ELISA, Brucellacapt test çalışmaları yapılana kadar -80 °C de saklanmıştır.

Tedavi süresi tamamlanan hastada tüm şikayetlerin geçmesi, başlangıçta varsa fizik muayene bulgularının gerilemesi, tedavi öncesi C- reaktif protein yüksekliği olan hastalarda C- reaktif protein negatifleşmesi, tam kan sayımı parametrelerinde bruselloza sekonder bozukluk (anemi, lökopeni, trombositopeni) olan hastalarda tüm parametrelerin normale dönmesi, genel klinik iyilik hali görülmesi tam iyileşme kabul edilmiştir.

Tedavi süresi tamamlanmasına rağmen klinik iyileşme olmayan hastalar tedavi yanıtsız bruselloz olarak değerlendirilmiştir. Tedavi süresi tamamlanması sonrası klinik iyileşme hali görülen ancak altı aylık takip sürecinde tekrar şikayetleri gelişen hastalar relaps olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi aldığı süreçte komplikasyon gelişmesi durumunda hastaların tedavileri alternatif başka tedaviler ile değiştirildi ve hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tedavi aldığı sırada spesifik organ tutulumu gelişen hastaların tedavi süreleri komplike bruselloza göre revize edildi ve hastaların o döneme kadar olan verileri kullanılacak şekilde hasta takibi tamamlanmıştır.

3.1. KULLANILAN YÖNTEMLER

3.1.1. Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA)

Standart tüp aglutinasyon testi için B.abortus S99 suşu ile hazırlanmış, standart Brusella antiserumu ile standardize edilmiş, smooth Brusella infeksiyonlarının

(*B.abortus*, *B.melitensis* ve *B.suis*) teşhisinde kullanılan ölü bir antijen kullanılmıştır (Seromed, Türkiye). Nötral pH'da aglütine olan, serumda bulunan *B.abortus*, *B.melitensis* ve *B.suis* için spesifik olan IgM ve IgG'leri saptamaktadır.

3.1.1.1. Ön hazırlık

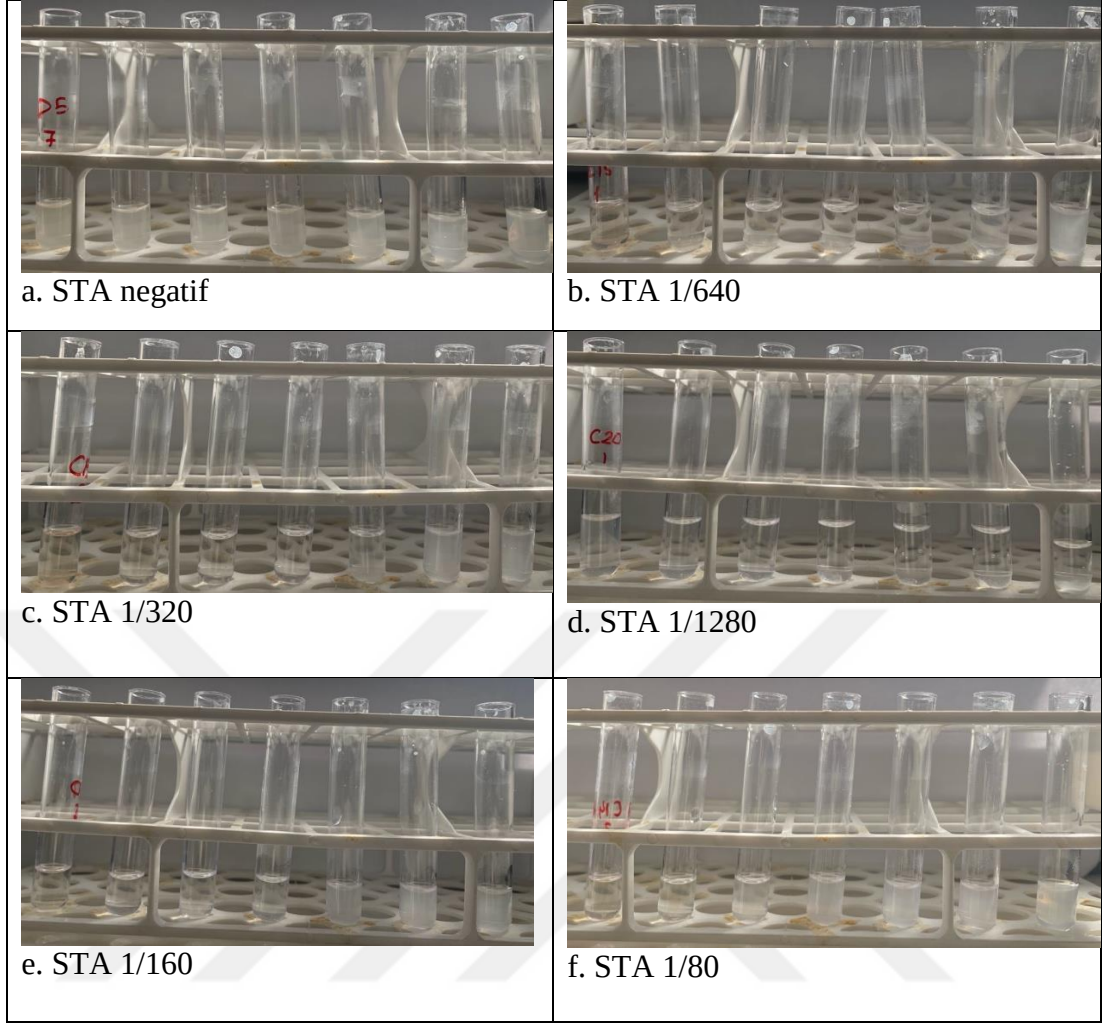
1. Hasta serumları ve test antijeni oda sıcaklığına getirildi. Test antijeninin homejenizasyonunu sağlamak için test antijeni iyice çalkalandı.
2. Hasta serumunu sulandırabilmek için her hasta için yedi adet tüp hazırlandı.
3. 5ml'lik ve 1 ml'lik pipetler hazırlandı.
4. Testte %0.9'luk serum fizyolojik kullanıldı.

3.1.1.2. Testin uygulaması

1. Her hasta serumu için yedi adet serolojik tüp çalışıldı.
2. Birinci tüpe 0.9 ml, diğer tüplere ise 0.5 ml serum fizyolojik su aktarıldı.
3. Birinci tüpe 0.1 ml hasta serumu eklendi ve karıştırıldı. Daha sonra bu tüpten 0.5 ml alınarak ikinci tüpe, ikinci tüpten 0.5 ml alınarak üçüncü tüpe eklendi. Bu işlem yedinci tüpe değin devam edildi.
4. Bütün tüplere 0.5 ml "Standart Tüp Aglütinasyon Antijeni" eklendi. Son serum sulandırımı ise böylece ilk tüp 1/20, son tüp ise 1/2560 oldu.
5. Tüplerdeki test materyali tekrar karıştırıldıktan sonra 37 °C'de 24 saat inkübe edildi.
6. Tüplerdeki serum dilüsyonları sırasıyla 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640 ve 1/1280 olarak değerlendirildi.

3.1.1.3. Sonuçların Yorumlanması

1. İnkübasyon sonrası sonuçların gözle değerlendirilmesinde hasta serumunda *Brucella spp.* antikoru yoksa antijenlerin dibe çökmesi ve mavi nokta şeklinde görülmesi NEGATİF sonuç olarak değerlendirilirken tüpteki sıvının berraklaşması ve aglütinasyonun tüpün dibinde yaygın bir şekilde görülmesi POZİTİF sonuç olarak değerlendirilmiştir.
2. Bu testin değerlendirilmesinde $\geq 1/160$ ve üzeri bulunan titreler *Brucella spp.* antikoru açısından pozitif sonuç olarak kabul edildi.



Şekil 3. Çalışmada kullanılan STA test sonuç örnekleri

3.1.2. Brucellacapt Testi

Serum örneklerinde Brucellacapt titreleri belirlemeye yönelik olarak Vircell Brucellacapt (Vircell, Spain) kitleri kullanılmıştır. Brucellacapt test plaklarında insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplanmış kuyucuklar yer almaktadır. Test üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

3.1.2.1. Ön Hazırlık ve Testin Uygulaması

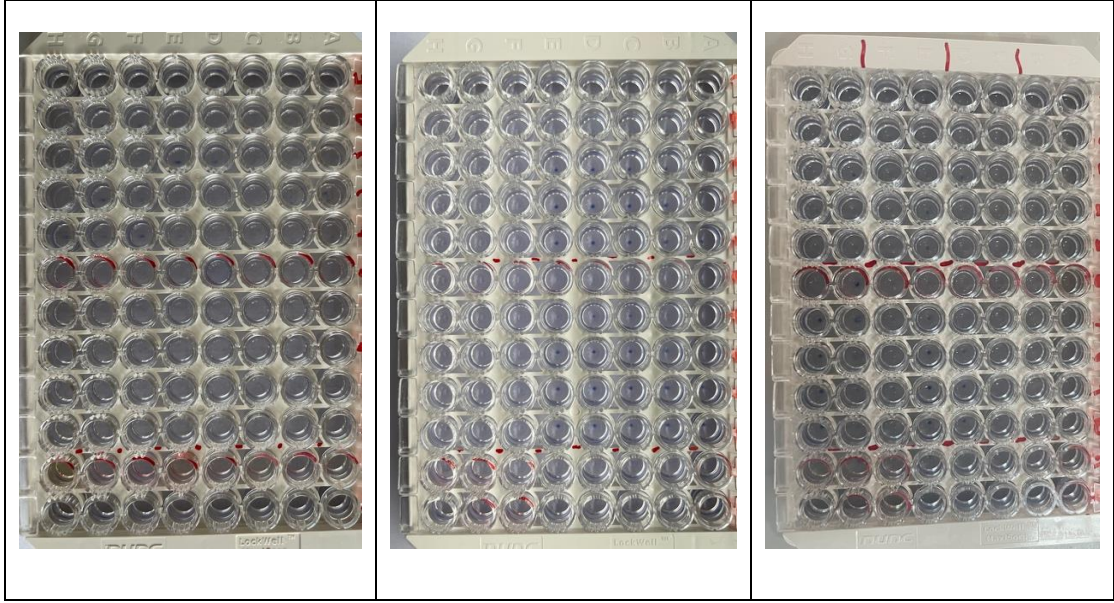
1. -80 °C’de bekletilen hasta serum örnekleri ve 2-8 °C’deki test kiti oda sıcaklığına getirildi.

2. Çalışılacak örnek sayısı kadar strip çıkarıldı.

3. Her strip için 1. Kuyucuğa 100 µl, diğer kuyucuklara 50 µl dilüent konuldu.
4. Her hasta için ilk kuyucuğa 5 µl hasta serumu konuldu.
5. İlk kuyucuktan 50 µl alınarak ikinci kuyucuğa, ikinci kuyucuktan 50 µl alınarak üçüncü kuyucuğa eklendi. Bu işlem sekizinci kuyucuğa kadar devam edildi.
6. Seri dilüsyonlar hazırlandıktan sonra her kuyucuğa 50 µl Brucella antijen süspansiyonu konuldu.
7. Kitte verilen yapışkan bant ile kuyucukların üzeri kapatıldı.
8. 37 °C'de, ışıktan korunan nemli bir ortamda 24 saat boyunca inkübe edildi.

3.1.2.2. Sonuçların Yorumlanması

1. Sonuçlar gözle değerlendirildi
2. Örneklerin sulandırımı sonrası son dilüsyon birinci sıra için 1/40, ikinci sıra için 1/80, üçüncü sıra için 1/160, dördüncü sıra için 1/320, beşinci sıra için 1/640, altıncı sıra için 1/1280 ve yedinci sıra için 1/5120 titre olarak kaydedildi.
3. İncelenen hasta serumunda brucella antikorları yoksa antijenler duvara bağlanmadan dibe çöktüğünden negatif örnekler kuyucuk zemininde mavi nokta şeklinde görülür.
4. Hasta serumunda antikor varlığında antijen ile birleşme sonucunda kuyucuğun iç yüzeyine yapışık homojen görüntü izlenir ve pozitif olarak değerlendirilir.
5. Pozitif ve negatif kontrollerin uygun olarak çalıştığı görülen çalışmada hasta örnekleri değerlendirildi. Tüm kuyucuklarda mavi nokta şekli görülmesi negatif olarak kaydedildi. Pozitiflik saptanması durumunda en son pozitifliğin saptandığı dilüsyon hangisi ise sonuç o titrede pozitif olarak kaydedildi.



Şekil 4. Çalışmada kullanılan brucellacapt test sonuç örneği

3.1.3. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

Serum örneklerinde *Brucella spp.* antikorlarını belirlemeye yönelik olarak NovaLisa Brucella IgG ve NovaLisa Brucella IgM (Novatec, Germany) kitleri kullanılmıştır. Test üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

3.1.3.1. Ön Hazırlık ve Testin Uygulanması

1. -80 °C’de bekletilen hasta serum örnekleri çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Serum ve konjugatların yıkama işlemlerinde kullanılacak olan Tamponlu Yıkama Solüsyonu, kit üretici firmanın önerileri doğrultusunda 1’e 20 oranında dilüe edilerek hazırlandı.
3. Test çalışmaya başlamadan önce ilk olarak tüm numuneler IgM veya IgG örnek dilüsyon sıvısı ile 1’e 100 oranında sulandırıldı. 10 µl hasta örneği ve 1ml IgG veya IgM örnek dilüsyon sıvısı bir tüpe alındı ve vorteks ile karıştırıldı.
4. Standartlar/kontroller ve dilüe edilmiş örneklerinden 100 µl sırasıyla boş kuyucuklara dağıtıldı. A1 ve A2 kuyucukları substrat kör kontrolü olarak boş bırakıldı.
5. Kit içeriğinde bulunan folyo yardımı ile kuyucukların üzeri kapatıldı.

6. 37 °C’de bir saat boyunca inkübe edildi.
7. İnkübasyon süresi tamamlandığında kuyucuklar 350 µl yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
8. A1 ve A2 kuyucukları dışındaki diğer bütün kuyucuklara 100 µl konjugat eklendi.
9. 20-25 °C’de direk güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde 30 dakika inkübe edildi.
10. İnkübasyon süresi tamamlandığında tüm kuyucuklarda 350 µl yıkama solüsyonu ile üç kez yıkama işlemi tekrar edildi.
11. A1 ve A2 substrate kuyucuğu da dahil olmak üzere bütün kuyucuklara 100 µl TMB substrate solüsyonu eklendi.
12. 20-25 °C oda ısısında karanlık bir ortamda 15 dakika inkübe edildi. Bu aşamada enzimatik reaksiyona bağlı olarak kuyucuklarda mavi renk oluşumu izlendi.
13. İnkübasyon süresi sonunda bütün kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyon eklenmesiyle maviden sarıya bir renk değişimi gözlemlendi.
14. Stop solüsyonu eklenmesinden sonraki 30 dakika içerisinde 450/620 nanometre dalga boyunda absorbans değeri ölçüldü.

3.1.3.2. Sonuçların Yorumlanması

Her bir çalışma için 450 nm’de absorbans değerleri ölçüldü ve kayıt altına alınmıştır. Aşağıdaki kriterlerin sağlanması durumunda çalışma geçerli kabul edilerek hasta sonuçları için hesaplama yapılmıştır:

Substrat kör: Absorbans değeri <0.100

Negatif kontrol: Absorbans değeri <0.200 ve < Cut-off

Cut-off kontrol: Absorbans değeri <0.150-1.300

Pozitif kontrol: Absorbans değeri > Cut-off

Sonuçların hesaplanması: Antikor indeksi üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. Serum absorbans değerinin 10 ile çarpımının, cut-off serum ortalama değerine bölünmesi ile sonuçlar hesaplandı.

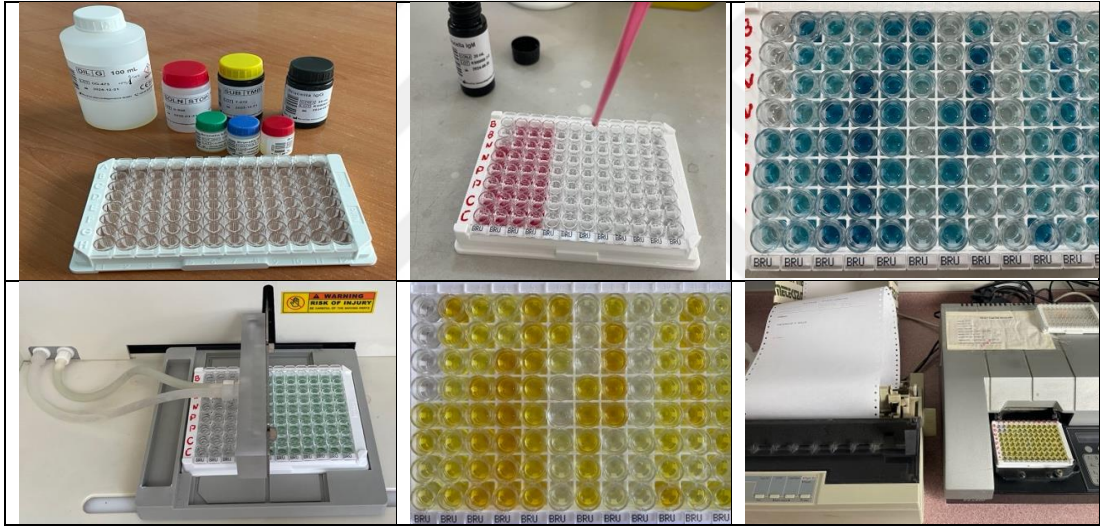
Hesaplanan hasta antikor indeks değerlerinin yorumlanmasında aşağıda yer alan sınır değerler kullanıldı.

Cut-off değeri: 10 NTU (NovaTec Units)

Pozitif sonuç: >11 NTU

Negatif Sonuç:<9 NTU

Şüpheli sonuç: 9-11 NTU



Şekil 5. ELISA test işlem basamakları

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

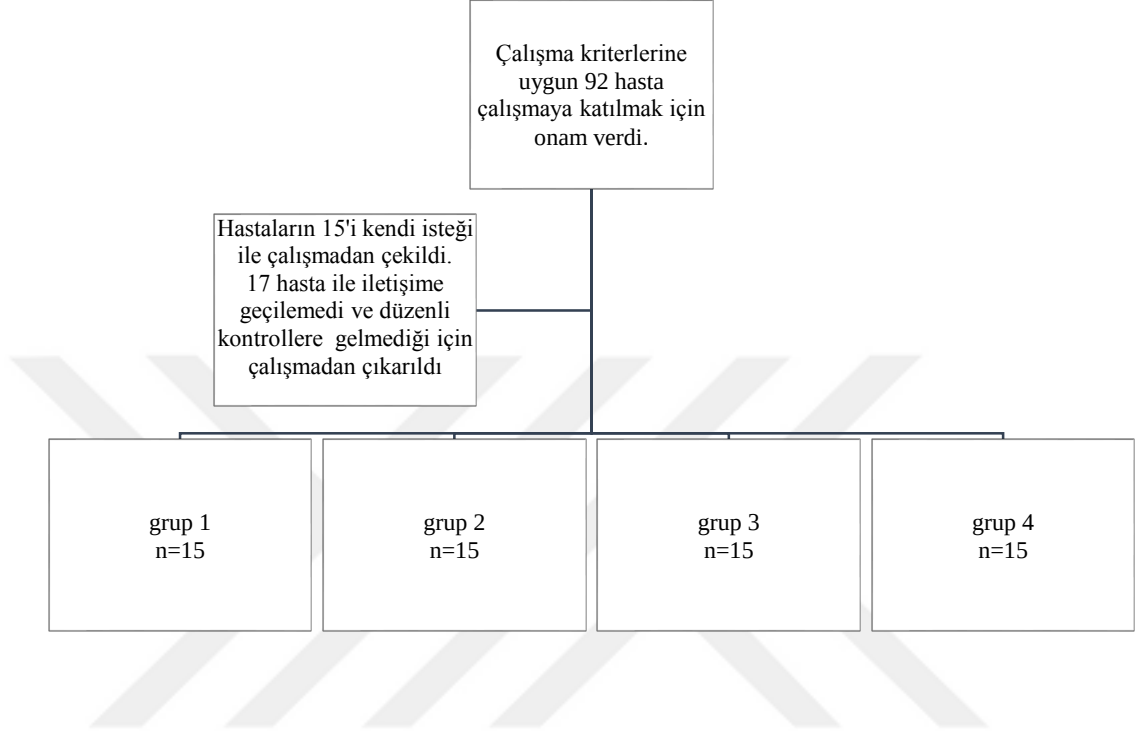
Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 26 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ilk olarak hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edilmiştir. Dağılımın normalliğine karar vermek için Kolmogorov-Smirnov, normal dağılımın diğer varsayımları olan basıklık ve çarpıklık değerlerinden yararlanılmıştır. Veri analizinde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Man Whitney-U test kullanılmıştır. Bağımsız iki gruptan fazla sayıda grup karşılaştırılmasında Kruskal-

Wallis test kullanılmıştır. Bağımlı ikiden fazla değişken karşılaştırılmasında Friedman test ve çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testleri kullanılmıştır. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında $p<0.05$ anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 92 hasta çalışma için onam verdi. Bu hastaların 60'ı çalışma periyodunu tamamlamıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışma periyodunda hasta seçim süreci

Çalışma periyodunu tamamlayan 60 hastanın 35'i (%58.33) erkek, 25'i (%41.67) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 47.75 ± 14.36 olarak saptanmıştır. Altmış hastanın 16'sında tanı, kan kültüründe üreme, 44'ünde uyumlu semptom ve bulgulara ek olarak serolojik test pozitifliği ile konulmuştur. Gruplara göre demografik bulgular, kültür pozitiflikleri ve serolojik bulgular tablo 3'te gösterilmiştir.

Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, tedavi öncesi alınan kan kültüründe üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Standart Tüp Aglütinasyon açısından gruplar arasında fark saptanmıştır ($p = 0.049$).

Tablo 3. Çalışma gruplarına göre demografik bulgular, kültür pozitifliği ve serolojik bulgular

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)	Grup 4 (n=15)	Tüm hastalar (n=60)	p
Cinsiyet K/E	8/7 (%53.3/46.7)	5/10 (%33.3/%66.7)	7/8 (%46.7/%53.3)	5/10 (%33.3/%66.7)	25/35 (%41.6/%58.3)	p>0.05
Yaş ort.	51.93±13.69	46.67±15.98	48.07±15.71	44.33±12.14	47.75±14.36	p>0.05
Pozitif kan kültürü	2(%13.3)	4(%26.7)	6(%40)	4(%26.7)	16(%26.6)	p>0.05
STA>1/160	10(%66.7)	15(%100)	10(%66.7)	7(%46.7)	42(%70)	p=0.049
Coombs>1/320	9/9	6/6	11/11	11/11	37/37	p>0.05

Hastalarda en sık rastlanan başvuru yakınmaları kas ve eklem ağrısı, en sık rastlanan fizik muayene bulgusu ise splenomegali olarak saptanmıştır. Hastaların 53'ünde (%88.3) öyküde bruselloz açısından bir risk faktörü (hayvancılıkla uğraş, taze peynir tüketimi, veterinerlik vb.) tespit edilmiştir. Gruplara göre semptom ve bulgular tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma gruplarına göre hastalarda saptanan semptom ve bulgular

	Grup 1 n=15(%)	Grup 2 n=15(%)	Grup 3 n=15(%)	Grup 4 n=15(%)	Tüm hastalar n=60(%)	p
Semptomlar						
Artralji	15(100)	12(80)	12(80)	14(93.3)	53(88.3)	>0.05
Miyalji	13(86.7)	12(80)	13(86.7)	14(93.3)	52(86.7)	>0.05
Halsizlik	7(46.7)	7(46.7)	12(80)	11(73.3)	37(61.7)	>0.05
Terleme	8(53.3)	10(66.7)	10(66.7)	8(53.3)	36(60)	>0.05
Ateş	8(53.3)	8(53.3)	9(60)	6(40)	31(51.7)	>0.05
Bel ağrısı	9(60)	6(40)	3(20)	8(53.3)	26(43.3)	>0.05
Kalça ağrısı	10(66.7)	6(40)	3(20)	5(33.3)	24(40)	>0.05
Bacak ağrısı	9(60)	6(40)	4(26.7)	3(20)	22(36.7)	>0.05
İştahsızlık	5(33.3)	5(33.3)	5(33.3)	5(33.3)	20(33.3)	>0.05
Kilo kaybı	1(6.7)	7(46.7)	4(26.7)	4(26.7)	16(26.7)	>0.05
Baş ağrısı	3(20)	3(20)	5(33.3)	1(6.7)	12(20)	>0.05
Bulantı-kusma	0(0)	0(0)	0(0)	2(13.3)	2(3.3)	>0.05
Risk faktörü						
Hayvancılık	9(60)	7(46.7)	8(53.3)	8(53.3)	32(53.3)	>0.05
Süt tüketimi	4(26.7)	6(40)	6(40)	5(33.3)	21(35)	>0.05
Fizik muayene bulguları						
Splenomegali	0(0)	4(26.5)	4(26.5)	2(13.3)	10(16.7)	>0.05
Hepatomegali	2(13.3)	2(13.3)	3(20)	0(0)	7(11.7)	>0.05

Gruplara göre hastalarda tanı anında /tedavi öncesi saptanan ortalama laboratuvar bulguları tablo 5’te gösterilmiştir. Mevcut bulgulara CRP değeri dışında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p>0.05).

Tablo 5. Gruplara göre tedavi öncesi/tanı anında saptanan laboratuvar bulgularının ortalama değerleri

	Grup 1 (n=15) Med/(Iqr)	Grup 2 (n=15) Med/(Iqr)	Grup 3 (n=15) Med/(Iqr)	Grup 4 (n=15) Med/(Iqr)	p
WBC/ul	6400(4200)	7000(3300)	6500	6900(2800)	>0.05
HB g/dl	13.9(1)	13.4(1.7)	12.6(3)	14.5(2.4)	>0.05
PLT /ul	243000 (133000)	224000 (128000)	195000 (129000)	256000 (57000)	>0.05
AST /L	32(28)	33(27)	31(29)	23(15)	>0.05
ALT /L	28(32)	37(55)	25(25)	19(24)	>0.05
CRP* mg/dl	5(15) ^a	25(24) ^b	30(38.6) ^{b,c}	5(21) ^{a,c}	0.026
Kreatinin mg/dl	0.6(0.4)	0.7(0.4)	0.7(0.2)	0.7(0,33)	>.05
GFR ml/dk/1.73m ²	101(26)	111(41)	103(22)	108(14)	>0.05
Sedimentasyon mm/h	12(34)	38(50)	36(33)	14(33)	>0.05

*Aynı satırda farklı harfler gruplar arasında fark olduğunu gösterir

WBC: Beyaz küre sayısı, HB: Hemoglobulin, PLT: Platelet , AST:Asetil aminotransferaz

ALT:Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, GFR:Glomerül filtrasyon hızı

Tanı anında hastalarda lökositoz, lökopeni, anemi, CRP yüksekliği, sedimentasyon yüksekliği saptanma oranlarının gruplar arası dağılımı tablo 6’da verilmiştir. Beyaz küre sayısı 10000/ul üzeri olması lökositoz, 4000/ul altında olması lökopeni olarak tanımlandı. Hemoglobin değerinin erkeklerde 13g/dl’nin, kadınlarda 12g/dl’nin altında olması anemi olarak tanımlanmıştır. Trombosit değerinin 150000/ul altında olması trombositopeni olarak tanımlanmıştır. CRP değerinin 5mg/dl üzeri olması, sedimentasyon değerinin 20mm/h üzerinde olması yükseklik olarak tanımlanmıştır. Üst sınır için AST ve ALT değerleri için 45U/L kabul edilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre tedavi öncesi/tanı anında saptanan laboratuvar bulguları

	Grup 1 n=15(%)	Grup 2 n=15(%)	Grup 3 n=15(%)	Grup 4 n=15(%)	Tüm hastalar n=60(%)	p
CRP yüksekliği	8(53.3)	13(86.7)	12(80)	8(53.3)	41(68.3)	>0.05
Sedimentasyon yüksekliği	5(33.3)	10(66.7)	10(66.7)	6(40)	31(51.7)	>0.05
AST yüksekliği	5(33.3)	5(33.3)	4(26.7)	3(20)	17(28.3)	>0.05
ALT yüksekliği	4(26.7)	7(46.7)	3(20)	2(13.3)	16(26.7)	>0.05
Anemi	1(6.7)	4(26.7)	6(40)	2(13.3)	13(21.7)	>0.05
Lökopeni	0(0)	1(6.7)	4(26.7)	1(6.7)	6(10)	>0.05
Trombositopeni	0(0)	0(0)	4(26.7)	0(0)	4(6.7)	0.01
Lökositoz	1(6.7)	1(6.7)	0(0)	0(0)	2(3.3)	>0.05

CRP:C-reaktif protein, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz

Çalışma sonunda Grup 2, 3 ve 4'te tüm hastalarda tedavi yanıtı elde edilirken, grup 1'de 14 hastada tedavi yanıtı elde edilmiştir. Takiplerinde grup 1'de üç hastada , grup 2'de iki hastada , grup 3'te bir hastada, grup 4'te iki hastada relaps gelişmiştir. Tedavi yanıtları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p>0.05). Gruplara göre tedavi yanıtları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara göre tedavi yanıtları

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)	Grup 4 (n=15)	Tüm hastalar n=60	p
Tedavi sonu yanıtlı	14/15 %93.3	15/15 %100	15 %100	15 %100	59/60 %98.8	>0.05
Tedavi sonu yanıtsız	1/15 %6.7	0	0	0	1/60 %1.2	
Relaps	3/14 %21.4	2/15 %13.3	1/15 %6.6	2/15 %13.3	7/59 %11.8	

Tedavi yanıtı alınmayan hasta sayısı çok az olduğu için bu hastalardaki parametrelerin değişimleri istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Tedavi yanıtlı olan 59 hastada tedavi öncesi(TÖ), tedavinin 2. Haftası(T2) ve tedavi sonu(TS) kontrollerde bakılan WBC, HB, PLT, AST, ALT, CRP ve Sedimentasyon değerleri

zaman içindeki değişim açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Tedavi sonu yanıtı olan hastalarda takip edilen değerler içinde WBC, HB, AST ardışık değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Takiplerde bakılan ALT değerleri arasında tedavi sonu değeri, tedavi öncesi ve tedavinin 2. haftasında bakılan değerlere göre düşük saptanmıştır ($p=0.007$). Takiplerde bakılan PLT değerleri arasında tedavi öncesi bakılan PLT değeri, tedavi sonu değeri ile tedavinin 2. haftası bakılan değerden düşük saptanmıştır ($p=0.006$). Takiplerde bakılan CRP değerleri içinde TÖ, T2 ve TS değerlerinin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır. Medyanları değerlendirildiğinde zaman içinde CRP değerinin giderek düştüğü görülmüştür ($p=0.00$). Sedimentasyon için tedavi sonu değerinin tedavi öncesi ve tedavinin 2. haftası değerine göre düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.00$).

Tablo 8. Tedavi yanıtı olan hastalarda takiplerde değerlendirilen laboratuvar bulguları

	WBC /ul Med(Ranj)	HB g/dl Med(Ranj)	PLT* /ul Med (Ranj)	AST U/l Med(Ranj)	ALT*U/l Med(Ranj)	CRP*mg/dl Med(Ranj)	SED*mm/h Med(Ranj)
TÖ	6500(2700)	13.7(2)	243000(117000) ^{a,b}	29(27)	27(32) ^a	13(33) ^a	20(34) ^a
T2	6500(2600)	13.8(2.4)	252000(73000) ^a	26(17)	22(13) ^a	2.9(5.9) ^b	13(27) ^a
TS	5900(2900)	14.2(2.4)	245000(78000) ^b	25(12)	20(15) ^b	1.7(3.2) ^c	11(16) ^b
p	>0.05	>0.05	0.006	>0.05	0.007	0.000	0.000

*Aynı sütun içindeki farklı harfler gruplar arasındaki farkı gösterir

TÖ: Tedavi öncesi T2: Tedavinin 2. Haftası TS: Tedavi sonu WBC: Beyaz küre sayısı, HB: Hemoglobulin, PLT: Platelet , AST: Asetil aminotransferaz ALT: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, SED: Sedimentasyon

Tablo 9. Relaps olan hastaların genel bilgileri

	cinsiyet	Yaş	Çalışma grubu	Relaps zamanı	Aglütinasyon TS/R	Brucellacapt TS/R	IgG TS/R	IgM TS/R	Coombs TS/R
1.	kadın	68	1	6.ay	80-0	1280/1280	22/20.2	5.6/4.9	
2.	erkek	58	1	1.ay	640-320	5120/5120	23.4/23.8	2.8/2.5	
3.	kadın	51	1	3.ay	160-80	5120/2560	19.9/19.9	29.3/23.4	640/640
4.	kadın	64	2	1.ay	1280-1280	5120/5120	12.2/35.6	66.9/52	
5.	erkek	41	2	2.ay	1280-640	5120/5120	15.3/27.3	66.9/41.3	1280/1280
6.	kadın	42	3	6.ay	40-80	1280/1280	31.9/29.8	22.3/13.3	1280/640
7.	erkek	38	4	5.ay	160-80	5120/5120	42.4/38.9	10.4/7.4	1280/1280

TS: tedavi sonu , R: relaps anı

Gentamisin içeren tedavi kombinasyonu alan hastalarla rifampisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastaların arasında kreatinin ve GFR değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$). Tedavi takipleri sırasında hastaların kreatinin ve GFR değerleri tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Tedavi kombinasyonlarına göre kreatinin ve GFR değerleri

	Kreatinin			GFR		
	Rifampisinli Kombinasyon n=30 Med(Ranj)	Gentamisinli kombinasyon n=30 Med(Ranj)	p	Rifampisinli Kombinasyon n=30 Med(Ranj)	Gentamisinli kombinasyon* n=30 Med(Ranj)	p
TÖ	0.7(0.32)	0.7(0.2)	>0.05	106(32)	108(18) ^a	>0.05
T2	0.69(0.24)	0.8(0.17)	>0.05	101(28)	103(22) ^b	>0.05
TS	0.65(0.21)	0.75(0.2)	>0.05	103(27)	103.5(23.5) ^{a,b}	>0.05
p	>0.05	>0.05		>0.05	0.023	

*Aynı sütun içindeki farklı harfler gruplar arasında fark olduğunu gösterir

TÖ:Tedavi öncesi T2:Tedavinin 2. Haftası TS:Tedavi sonu

Tedavi yanıtı ve relaps olan hastaların STA değeri karşılaştırıldığında tedavi yanıtı hastalarda titrenin zamanla anlamlı düzeyde azaldığı, relaps olan hastalarda ise değişmediği saptanmıştır. Hastaların medyan STA değerleri tablo 11’de verilmiştir.

Relaps olan hastalarda zaman içinde ölçülmüş STA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi yanıtı olan hastalarda olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0.05$). Farkın hangi zaman dilimlerinde olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında tedavi sonrası 6. ay brusella aglutinasyon değerlerinin tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası, tedavi sonu, tedavi sonu 1 ve 3. ay değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası 3. ay STA değerleri tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası, tedavi sonu, tedavi sonu 1. ay değerlerine göre daha düşüktür. Tedavi sonrası 1. ay STA değerlerinin ise tedavi öncesi, tedavi sonrası 2. hafta değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Tedavi yanıtı hastalarda takip sırasında tedavi sonrası STA değerlerinde kademeli düşüş olduğu saptanmıştır.

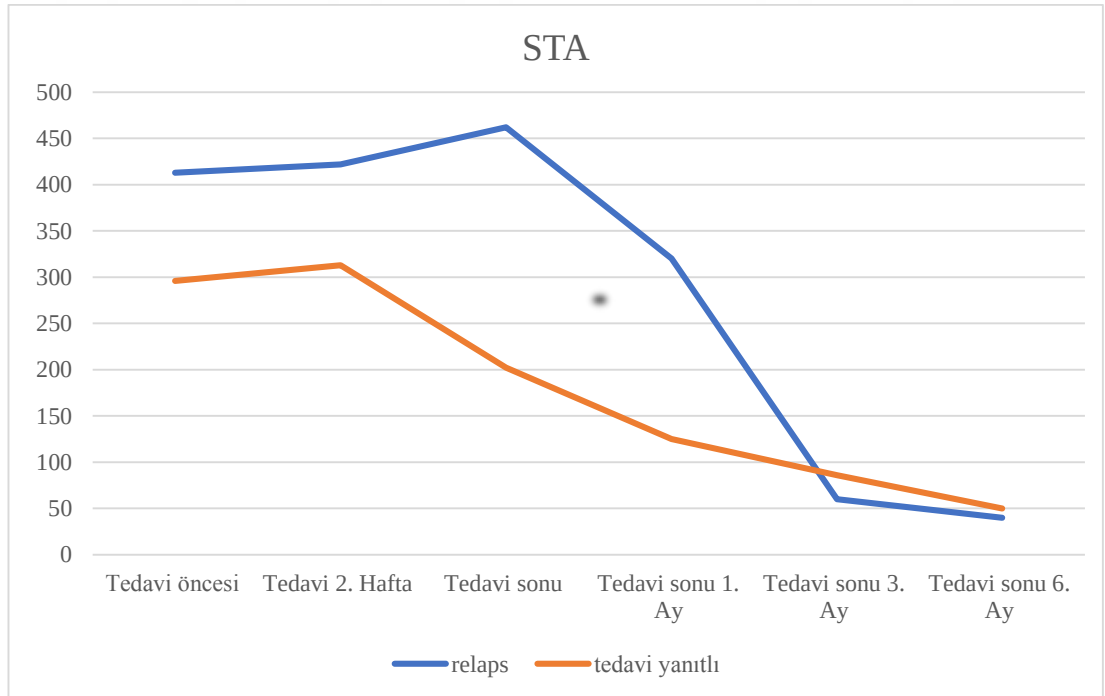
Tedavi sonu STA değerleri tedavi yanıtı olan ve relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p<0.05$). Medyan değerleri

incelendiğinde tedavi yanıtı olan hastalarda relaps hastalarına göre STA değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. STA değeri için tedavi yanıtı olan ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri

	Relaps n=7 Med (Ranj)	Tedavi yanıtı n=52 Med (Ranj)	Grup Karş.
¹ TÖ	160.0 [1240.0]	160.0 [1280.0]	p>0.05
² T2	160.0 [1240.0]	160.0 [1280.0]	p>0.05
³ TS	240.0 [1200.0]	80.0 [1280.0]	p:0.02
⁴ TS1	120.0 [1280.0]	80.0 [640.0]	p>0.05
⁵ TS3	40.0 [80.0]	40.0 [640.0]	p>0.05
⁶ TS6	40.0 [80.0]	20.0 [320.0]	p>0.05
Zaman içi karş. (p)	p>0.05	p:0.01 fark:6<1,2,3,4,5 ve 5<1,2,3,4 ve 4<1,2	

TÖ:Tedavi öncesi T2:Tedavinin 2. haftası TS:Tedavi sonu TS1:tedavi sonu 1. ay
TS3:Tedavi sonu 3. ay TS6:Tedavi sonu 6. ay



Şekil 7. STA değeri için tedavi yanıtı olan ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği

Tedavi yanıtı ve relaps olan hastaların Brucellacapt değeri karşılaştırıldığında tedavi yanıtı alınan hastalarda titrenin zamanla anlamlı düzeyde azaldığı, relaps olan hastalarda ise değişmediği saptanmıştır. Hastaların Brucellacapt medyan değerleri tablo 12’de verilmiştir.

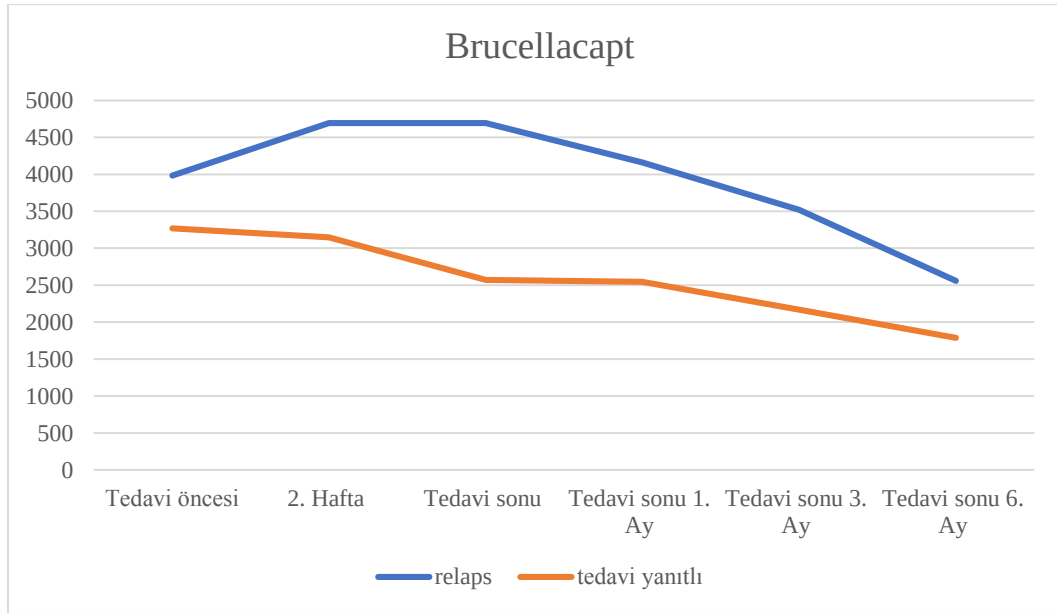
Tedavi yanıtı olmayan hastalarda zaman içinde ölçülmüş Brucellacapt değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi yanıtı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farkın hangi zaman dilimlerinde olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında tedavi sonrası 6. ay ve 3. ay Brucellacapt değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası, tedavinin 2. haftası değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tedavinin 2. haftası, tedavi sonu ve 1. ay Brucellacapt değerleri tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p<0.05$). Medyan değerleri incelendiğinde tedavi yanıtı olan hastalarda olmayanlara göre Brucellacapt değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 12. Brucellacapt değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri

	Relaps n=7 Med (Ranj)	Tedavi yanıtı n=52 Med (Ranj)	Grup Karş.
¹ TÖ	1280[3840.0]	3840[4960.0]	$p>0.05$
² T2	5120[3840.0]	3840 [4960.0]	$p:0.03$
³ TS	5120[3840.0]	1920 [4960.0]	$p:0.01$
⁴ TS1	5120[3840.0]	1920 [4960.0]	$p:0.04$
⁵ TS3	3840[3840.0]	1280 [4960.0]	$p>0.05$
⁶ TS6	1280[3840.0]	960[4960.0]	$p>0.05$
Zaman içi karş. (p)	$p:0.41$	$p:0.01$ fark 6,5<1,2	

TÖ:Tedavi öncesi T2:Tedavinin 2. haftası TS:Tedavi sonu TS1:tedavi sonu 1. ay
TS3:Tedavi sonu 3. ay TS6:Tedavi sonu 6. ay



Şekil 8. Brucellacapt değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği

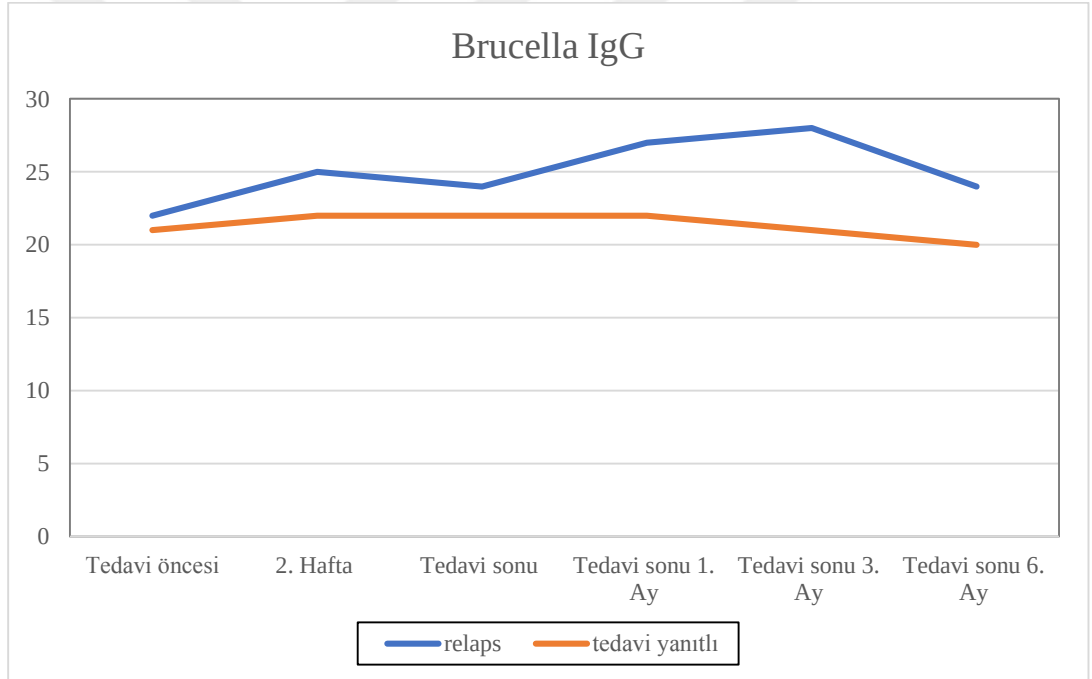
Relaps olan hastalarda zaman içinde ölçülmüş Brucella IgG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi yanıtı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farkın hangi zaman dilimlerinde olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında tedavi sonrası 6. ay Brucella IgG değerlerinin tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası, tedavi sonu değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Tekrarlı ölçülmüş Brucella IgG değerleri ise tedavi yanıtı ve relaps olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$).

Relaps olan hastalarda zaman içinde ölçülmüş Brucella IgM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi yanıtı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farkın hangi zaman dilimlerinde olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakıldığında tedavi sonrası 6. ay ve 3. ay Brucella IgM değerlerinin tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası değerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Tekrarlı ölçülmüş Brucella IgM değerleri ise tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 13. Brucella IgG değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri.

	Relaps n=7 Med (Ranj)	Tedavi yanıtı n=52 Med (Ranj)	Grup Karş.
¹ T.Ö.	27.80 [2.20]	22.90 [36.74]	p>0.05
² T2	27.96[8.7]	23.21 [35.99]	p>0.05
³ TS	26.69 [9.39]	23.47 [44.46]	p>0.05
⁴ TS1	26.09[11.62]	22.02 [42.75]	p>0.05
⁵ TS3	28.31[4.89]	21.39 [43.18]	p>0.05
⁶ TS6	24.94 [9.85]	21.73 [43.66]	p>0.05
Zaman içi karşı. (p)	p>0.05	p:0.01 fark:6<1,2,3	

TÖ:Tedavi öncesi T2:Tedavinin 2. haftası TS:Tedavi sonu TS1:t tedavi sonu 1. ay
TS3:Tedavi sonu 3. ay TS6:Tedavi sonu 6. ay

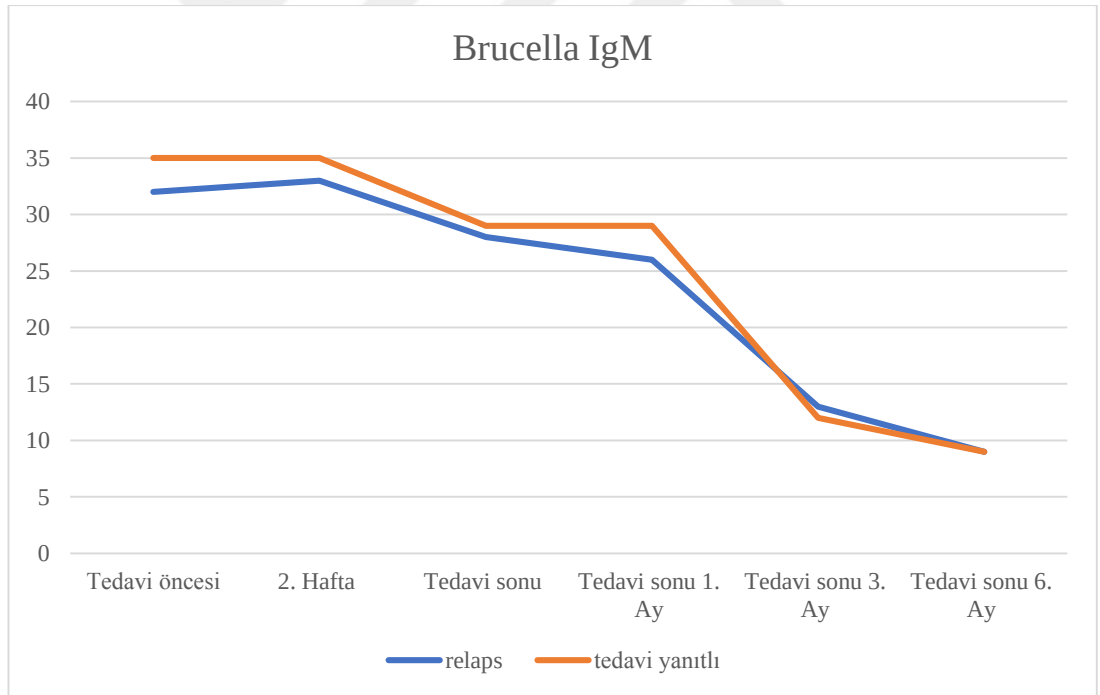


Şekil 9. Brucella IgG değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği

Tablo 14. Brucella IgM değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri

	Relaps n=7 Med (Ranj)	Tedavi yanıtı n=52 Med (Ranj)	Grup Karş.
¹ T.Ö.	12.35 [11.20]	31.48 [65.25]	p>0.05
² T2	15.67 [9.43]	29.56 [64.86]	p>0.05
³ TS	13.12 [9.76]	21.75 [64.28]	p>0.05
⁴ TS1	12.86 [18.90]	18.30 [64.98]	p>0.05
⁵ TS3	11.51 [11.84]	14.66 [65.40]	p>0.05
⁶ TS6	9.13 [8.41]	15.2 [47.48]	p>0.05
Zaman içi karşı. (p)	p:>0.05	p:0.01 fark:6<1,2,3,4 ve 5<1,2,3	

TÖ:Tedavi öncesi T2:Tedavinin 2. haftası TS:Tedavi sonu TS1:t tedavi sonu 1. ay
TS3:Tedavi sonu 3. ay TS6:Tedavi sonu 6. ay



Şekil 10. Brucella IgM değerleri için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim grafiği

Bu çalışmada; Brucella IgG ve IgM antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Brusellozda kantitasyon için ELISA testi standardize edilemediğinden, testlerin yorumu tüm serumların aynı anda aynı test paneli ile çalışıldığı için yapılmıştır.

Tedavi yanıtı olmayan hastalarda zaman içinde ölçülmüş Klinik Sorgulama Puanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tedavi yanıtı olan hastalarda zaman içinde ölçülmüş Klinik Sorgulama Puanı değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farkın hangi zaman dilimlerinde olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile bakılmıştır. Tedavi sonrası 6. ay ve 3. ay Klinik Sorgulama Puanı değerlerinin tedavi öncesi, tedavinin 2. haftası değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Tedavinin 2. haftası Klinik Sorgulama Puanı, tedavi öncesine göre düşük saptanmıştır. Aynı zamanda tedavi sonu ve tedavi sonu 1. ay Klinik Sorgulama Puanı değerleri de tedavinin 2. haftasına göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tedavi sonu 1. Ay ve 6. ay Klinik Sorgulama Puanı değerleri tedavi yanıtı olan ve relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p<0.05$). Medyan değerleri incelendiğinde tedavi yanıtı olan hastalarda relaps olanlara göre Klinik Sorgulama Puanı değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 15. Klinik sorgulama puanı için tedavi yanıtı ve relaps olan hastalarda zaman içindeki değişim değerleri

	Relaps n=7 Med (Ranj)	Tedavi yanıtı n=52 Med (Ranj)	Grup Karş.
¹ T.Ö.	10.0 [0.0]	10.0 [0.0]	$p>0.05$
² T2	5.0 [6.0]	5.0 [10.0]	$p>0.05$
³ TS	2.0 [6.0]	1.0 [7.0]	$p>0.05$
⁴ TS1	3.5 [9.0]	0.0 [5.0]	$p:0.016$
⁵ TS3	7.0 [7.0]	0.0 [4.0]	$p:0.04$
⁶ TS6	6.0 [0.0]	0.0 [5.0]	$p:0.002$
Zaman içi karşılaştırma (p)	$p>0.05$	$p:0.01$ fark:6,5<1,2,3,4 ve 2<1 ve 3,4<2	

TÖ:Tedavi öncesi T2:Tedavinin 2. haftası TS:Tedavi sonu TS1:tedavi sonu 1. ay
TS3:Tedavi sonu 3. ay TS6:Tedavi sonu 6. ay

5. TARTIŞMA

Bruselloz, Türkiye’de endemik olarak görülen zoonotik bir hastalıktır. Bruselloz tedavisinde farklı tedavi kombinasyonları önerilmekle beraber tedaviler arasında net bir üstünlük olmaması tedavi seçerken kafa karışıklığına yol açabilmektedir. Çalışmamızda gentamisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonu ile rifampisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonları ve tedavi süresinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır ve hastalar 4 farklı gruba ayrılmıştır. Çalışmada ek olarak akut bruselloz tanılı hastaların tedavi yanıtı ve relaps riski değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilecek bir test varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bruselloz tanılı 60 hastanın 35’i (%58.3) erkek olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Afyonkarahisar bölgesinde 2019 yılında yapılan bir çalışmada 170 vakanın %56.5’i erkek cinsiyet saptanmıştır(55). Yapılan bir meta analizde genel toplamda bruselloz vakalarının %55’i erkeklerde görülürken, Türkiye’de yapılan retrospektif bir çalışmada 1028 hastanın %52.4’ü kadın olarak saptanmıştır (20,56). Ülkemizde hayvancılıkla geçimini sağlayan kişilerin çoğunlukla erkek olması nedeni erkek cinsiyetin bruselloz açısından daha riskli bir durumda oldukları düşünülebilir.

Bruselloz hemen her yaş grubunda görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda 30-69 yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (20,55,57). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde bruselloz tanılı hastaların yaş ortalaması 47.75 ± 14.36 saptanmıştır. Bu veriler ışığında bruselloz bulaş riski açısından orta yaş kesimin daha riskli olduğu sonucuna varılabilir.

Akut bruselloz olgularında kan kültüründe *Brucella spp.* üremesi %80-90 görülebilirken kronik olgularda bu oran %30’lara kadar düşebilmektedir. Genel olarak kan kültüründe üreme oranları %15-80 gibi geniş bir aralığa sahiptir (17). Bruselloz tanısından kan kültüründe pozitiflik oranını belirleyen faktörler arasında hasta ilişkili olarak; yaş, semptomların süresi, sistemik ya da lokalize tutulum varlığı, primer hastalık veya nüks olma, önceki veya mevcut antibiyotik kullanımı mevcuttur (25). Çin’de yapılan bir meta analizde taranan 4681 bruselloz hastasının %48.3’ünde kan

kültüründe üreme olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 60 hastanın kan kültüründe üreme tespit edilme oranı %26.6 saptanmıştır. Çalışmamızda akut brucelloz tanılı hastaların kan kültüründeki üreme oranı literatürden farklı olarak düşük saptanmıştır. Hastalarımızın bir kısmında tanının ilk semptomlar görüldüğü anda konulamamış olması, hastalığın uzun süredir var olması ve bu süre içinde kısa süreli antibiyotik kullanımlarının olması kültür negatifliğine yol açmış olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzu lokalize tutulumu olmayan hastaların oluşturması, düşük kan kültür pozitifliğinin bir başka nedeni olabilir.

Brucelloz hastalığına maruz kalmada birinci derecede risk grubundaki bireyler, hayvancılık faaliyetleriyle uğraşanlar, hayvan ürünlerini üreten ve işleyen birimlerde çalışanlar, hayvan sağlığını korumakla görevli veterinerler ve hayvan sağlık teknisyenleridir. Yapılan bir çalışmada brucelloz hastalarının risk değerlendirmesi yapıldığında %88.1'inde hayvan teması öyküsü olduğu saptanmıştır (57). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %88.5'inde riskli süt tüketimi ya da hayvanla temas öyküsü bulunmaktadır.

Brucelloz tanısı alan hastalarda semptomlar değerlendirildiğinde klinik belirtilerin görülme sıklıkları büyük oranda değişiklik göstermektedir. Yapılan bir meta analizde brucelloz tanılı en sık görülen semptomlar hastaların %87'sinde ateş, %66'sında artralji, %63'ünde terleme olarak sıralanmıştır (58). Dean ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir derlemede en sık görülen semptom yorgunluk iken, Türkiye'de yapılan bir çalışmada artralji en sık saptanmıştır (20,56). Retrospektif olarak, 418 brucelloz tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %81.8'inde görülen artralji, en sık saptanan semptom olarak belirlenmiştir (59). Çalışmamızda brucellozlu hastaların en sık görülen semptomları; sırasıyla kas ve eklem ağrısı, halsizlik, terleme ve ateş olarak saptanmıştır.

Brucelloz hastalarında fizik muayene bulguları incelendiğinde çalışma grubumuzda %16.7 oranında splenomegali, %11.7 oranında hepatomegali saptanmıştır. Türkiye'de yapılan retrospektif bir çalışmada brucelloz hastalarında hepatomegali oranı %20.6 saptanırken splenomegali oranı %14.5 saptanmıştır (20). Brucelloz hastalarında klinik değerlendirme amaçlı yapılan bir meta analizde splenomegali oranı %24 saptanırken, hepatomegali oranı %16 saptanmıştır (58). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada brucelloz hastalarında hepatomegali oranı

%22, splenomegali ise %24 saptanmıştır (56). Bruselloz olgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda %28 oranında hepatomegali görülürken, %23 oranında splenomegali görülmüştür(60). Aygen ve arkadaşları bruselloz tanısı alan hastaların %21.3'ünde hepatomegali saptarken, %14.2'sinde splenomegali saptamıştır (61). Bizim çalışmamızda bruselloz hastalarında splenomegali oranı %16.7 saptanmış olup, yapılan diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Çalışmamızda bruselloz hastalarında hepatomegali oranı %11.7 olarak saptanmıştır ve yapılan diğer çalışmalara oransal olarak yakın bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan fizik muayene bulguları literatür ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Bruselloz hastalarında farklı çalışmalarla karşılaştırılan splenomegali ve hepatomegali oranları

Çalışmalar	Splenomegali oranı (%)	Hepatomegali oranı(%)
Buzgan ve ark.(20)	14.5	20.6
Zheng ve ark.(58)	24	16
Dean ve ark.(56)	24	22
Uluğ ve ark.(60)	23	28
Aygen ve ark.(61)	14.2	21.3
Çalışmamız	16.7	11.7

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, çalışmaya katılan bruselloz tanılı hastaların %21.7'sinde anemi, %10'unda lökopeni, %3.3'ünde lökositoz görülmüştür. Literatürde 469 hastanın katıldığı bir çalışmada bruselloz hastalarında anemi %15.1, lökositoz %12.2, lökopeni %3 oranında görülmüştür (62). Çin'de yapılan bir çalışmada bruselloz hastalarında %24.8 oranında lökopeni, %11.9 oranında lökositoz görülmüştür (63). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 480 bruselloz tanılı hastanın %54.6'sında anemi, %7.7'sinde lökopeni, %6.5'inde lökositoz saptanmıştır (61). Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmamızda bruselloz tanılı hastalarda görülen lökositoz, lökopeni, anemi oranları açısından çıkan sonuçlar, yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Bruselloz hastalarında tanı anında lökositoz ya da lökopeni, anemi, trombositopeni, transaminaz yüksekliği, sedimantasyon yüksekliği ve CRP yüksekliği görülebilmektedir (23).

CRP ve sedimantasyon yüksekliği bruselloz hastalarında en sık görülen laboratuvar bulgularından biridir (20,63,64). Yapılan bir çalışmada hastaların tanı anında %91.7 oranında CRP yüksekliği saptanmıştır (63). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise bruselloz hastalarında %56.9 oranında CRP yüksekliği, %61.6 oranında sedimantasyon yüksekliği saptanmıştır (65). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda tedavi öncesi bakılan CRP değerleri hastaların %68.4’ünde, sedimantasyon değeri ise hastaların %51.7’sinde yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda tanı anında STA titre pozitifliği oranı %70 saptanmıştır ve hastaların %28.3’ünde STA negatifken Coombs testi pozitif olduğu görölmüştür. 1028 hastanın katıldığı bir çalışmada bruselloz tanılı hastaların %94.1’inde STA pozitifliği saptandığı ve %4.8’inde STA negatifken Coombs test pozitifliği saptandığı görölmüştür (20). KLİMİK Bruselloz Tanı ve Tedavi Klinik Uygulama Rehberinde, hastalığın ilerleyen döneminde non-aglütinan (inkomplet) antikorlar, aglütinan antikorlardan daha fazla hale gelirse STA’nın yalancı negatifliğine yol açabileceği ve bu non-aglütinan antikorların, aglütinasyon testine Coombs serumunun eklenmesiyle (Coombs testi) gösterilebileceği belirtilmiştir (8). Çalışmamızda bruselloz tanılı hastaların bir kısmında STA negatifken Coombs test pozitifliği saptanması bu durumla açıklanabilir.

Akut bruselloz tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtı, klinik bulguların gerilemesi ve akut faz reaktanlarının normale gelmesi ile izlenir. C-reaktif protein tetkiki tedavi yanıtı değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Çin’de yapılan 30 akut bruselloz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada tedavi öncesi hastaların CRP ve sedimantasyon değeri, sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptanırken; bruselloz tanılı hastaların tedavi sonu bakılan CRP ve sedimantasyon değeri anlamlı derece düşüş göstermiştir (66). Yine Türkiye’de yapılan prospektif bir çalışmada 88 akut bruselloz tanılı hastanın tedavi sonrası 1. yılda bakılan kontrol CRP değeri, tedavi öncesi bakılan CRP değerine göre belirgin düşük bulunmuştur (67). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde tedavi yanıtı alınan hastaların takipleri sırasında bakılan CRP ve sedimantasyon değerlerinde zaman içerisinde azalma görölmüştür. Bu sonuç bruselloz tanılı hastalarda tedavi yanıt takibinde CRP ve sedimantasyon değerlerinin kullanılabileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda tedavi yanıtı alınan hastaların, tedavi öncesi bakılan WBC değeri ile tedavi sonunda bakılan WBC değeri arasında anlamlı düzeyde fark görülmemiştir ($p>0.05$). Çin’de yapılan 30 akut bruselloz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların tedavi öncesi WBC değeri, tedavi sonu bakılan WBC değeri ile benzer saptanmıştır (66). Akut bruselloz hastalarının takip edildiği bir diğer çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonu 1. yılda bakılan WBC değeri arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir (67). Bruselloz, WBC sayısını değiştirmeyebilir. Bu yüzden WBC izleminin tedavi yanıtını değerlendirmeye yararı yoktur.

Çalışmamızda tanı anında hastaların %6.7’sinde trombositopeni saptanmıştır. Türkiye’de 1028 hasta yapılan bir çalışmada bruselloz hastalarında çalışmamıza benzer şekilde %9.5 oranında trombositopeni saptandığı görülmüştür (20). Çalışmamızda tedavi yanıtı alınan hastaların, tedavi öncesi bakılan PLT değerlerinin, tedavi sonunda bakılan PLT değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Bu sonuçtan yola çıkarak PLT değerinin bruselloz tanılı hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda bruselloz tanılı hastalarda tanı anında %28.3 oranında AST yüksekliği, %26.7 oranında ALT yüksekliği tespit edilmiştir. Colmenero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bruselloz tanılı hastalarda tanı anında %49.8 oranında ALT yüksekliği ve %50.6 oranında AST yüksekliği saptanmıştır (68). Dolayısı ile transaminaz yüksekliği bruselloz tanısını destekleyen bir laboratuvar bulgusudur. Bruselloz tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise hastaların tanı anında saptanan transaminaz yüksekliği %24.8 oranında saptanmıştır (20). Çalışmamızda tedavi yanıtı alınan hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan ALT değerlerinin, tedavi sonunda bakılan ALT değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda hastaların sadece %28.7’sinde ALT yüksekliği vardı. Ancak tedavi öncesi ve sonrası ALT değerleri arasında anlamlı fark olması, tedavi açısından ALT değeri normal bile olsa tedavi ile düşebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle ALT’nin normal sınırlar içinde bile azalması, tedavi yanıtı olarak değerlendirilebilir. Bizim bu verimize dayanarak ALT’nin tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabileceği düşünülebilir. Literatürde bu veriyi destekleyen bilgi saptanmamıştır, bu konu yeni çalışmalarla araştırılmayı gerektirmektedir.

Çalışmamızda brucelloz tanılı hastalar, tedavi sonrası tedavi yanıtı ve relaps açısından değerlendirildiğinde sadece grup 1’de bir hasta tedavi yanıtı kabul edilmiştir. Relaps oranları grup 1 için %21.4, grup 2 için %13.3, grup 3 için %6.6, grup 4 için %13.3 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında tedavi yanıtı veya relaps gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Fokal tutulumu olmayan brucelloz tanılı hastalarının tedavi yanıtını değerlendiren bir çalışmada rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi kombinasyonu alan hastalarda tedavi yanıtı hasta oranı %16.1 ve hastaların takipleri sırasında görülen relaps oranı %15.3 saptanmıştır (69). Yapılan başka bir çalışmada rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan brucelloz hastalarında tedavi yanıtı hasta oranı %3.1 ve hastaların takipleri sırasında görülen relaps oranı ise %14.3 saptanmıştır (70). Bahsedilen çalışmalarda yüksek relaps oranlarının aksine Akova ve arkadaşlarının brucelloz tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan hasta grubunda, tedavi yanıtı hastaların takipleri sırasında görülen relaps oranı ise %3.3 saptanmıştır (71).

Solera ve arkadaşlarının çalışmasında rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan brucelloz tanılı hastaların tedavi yanıtı hasta oranı %16 ve takipleri sırasında hastalarda görülen relaps oranı %8 olarak tespit edilmiştir (72). Türkiye’de yapılan başka çalışmalarda ise rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan hastaların takipleri sırasında gelişen relaps oranı %14.3-14.7 olarak bulunmuştur (73,74). Çalışmamızda rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan brucelloz tanılı hastaların tedavi yanıtı durumu değerlendirildiğinde önceki çalışmalarla benzer şekilde tedavi yanıtı hasta oranı %6.7 saptanmıştır. Rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan brucelloz tanılı hastaların relaps değerlendirildiğinde relaps gelişen hasta oranı %21.4 saptanmıştır. Önceki çalışmalarla kıyaslandığında rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan hastalarda relaps oranı çalışmamızda daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda rifampisin + doksisiklin tedavisini 4 hafta alan hastalarda, literatürde görülen relaps oranları ile benzer sonuç elde edilmiştir. Dolayısıyla tedavinin 6 haftaya uzatılması relaps açısından avantaj sağlamamaktadır.

Çalışmamızda rifampisin + doksisiklin 4 hafta tedavi alan hasta grubunda tedavi sonunda tedavi yanıtı hasta olmadığı ve tedavi sonrası takipleri sırasında hastaların %13.3’ünde relaps görüldüğü saptanmıştır. Arıza ve arkadaşlarının yaptığı

bir çalışmada rifampisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi verilen 18 bruselloz hastasının 7'sinde (%38.8) takipleri sırasında relaps geliştiği görülmüştür (75). İspanya'da yapılan bruselloz tanılı hastalarda altı farklı tedavi rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada rifampisin (1200mg/gün 7 gün , 600mg/gün 21 gün) + doksisisiklin tedavisi alan hastaların takipleri sırasında %28 oranında relaps saptanmıştır (76). Çalışmamızda rifampisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi alan bruselloz hastalarındaki relaps oranı önceki çalışmalardaki relaps oranlarına göre düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür eşliğinde değerlendirildiğinde 4 haftalık rifampisin + doksisisiklin tedavisinin bruselloz tedavisinde yeterli olduğu yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda bruselloz tanılı, gentamisin + doksisisiklin 6 hafta tedavi alan hasta grubunda tedavi sonunda tedavi yanıtı olmayan hasta yoktu ve tedavi sonrası takiplerinde görülen relaps oranı %6.6 saptanmıştır. Solera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavisinde gentamisin + doksisisiklin 6 hafta kombinasyonu kullanılan bruselloz tanılı hastaların tedavi yanıtı olmayan hasta oranı %1.3 saptanırken, hastaların takipleri sırasında görülen relaps oranı %11.1 saptanmıştır (52). Yapılan diğer bir çalışmada gentamisin + doksisisiklin 6 hafta tedavi verilen bruselloz tanılı hastalarda toplamda %5.2 oranında relaps ve tedavi yanıtı olmayan hasta tespit edilmiştir (77). Gentamisin + doksisisiklin 6 hafta tedavi alan bruselloz tanılı hastaların değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise hastalardaki relaps oranı %5.9 olarak görülmüştür (78). Çalışmamızda gentamisin + doksisisiklin 6 hafta tedavi alan hastalardaki relaps oranı yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlarla genel olarak benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda en düşük relaps oranı da bu tedavi grubunda elde edilmiştir. Çalışmamızda tüm tedavi gruplarında tedavi yanıtı benzer olmasına karşın, relaps oranının en düşük gentamisin + doksisisiklin 6 hafta ile elde edilmesi, karşılaştırdığımız dört tedavi seçeneği arasında en uygununun bu tedavi olduğu düşünülebilir. Ancak sonucumuzun istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması nedeni ile yapılacak yeni çalışmalarda bu verinin desteklenmesi, kesin öneri için gereklidir.

Çalışmamızda bruselloz tanılı gentamisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi rejimi alan hasta grubunda tedavi sonunda tedavi yanıtı olmayan olarak değerlendirilen hasta yoktu ve tedavi yanıtı olan hastaların takipleri sırasında görülen relaps oranı %13.3 saptanmıştır. Literatürde bruselloz tanılı hastalarda gentamisin + doksisisiklin 4 hafta tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %12.3'ünün tedavi yanıtı kabul edildiği ve tedavi yanıtı olan hastaların takipleri sırasında %9.3'ünde relaps geliştiği saptanmıştır

(52). Gentamisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi alan hastaları değerlendiren başka bir çalışmada ise hastaların takipleri sırasında görülen relaps oranı %22.9 olarak tespit edilmiştir (78). Bizim sonucumuz literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu tedavi seçeneği ile elde edilen yanıtın diğer üç tedavi grubu ile benzer olması ve relaps oranında rifampisinli kombinasyonlardan düşük bulunması göz önüne alınırsa gentamisinli kombinasyonların tedavide daha etkili olduğu yorumu yapılabilir.

Bruselloz hastalarında tedavi yanıtı değerlendiren çalışmalarda rifampisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonu ile gentamisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonunun karşılaştırıldığı veriler sınırlıdır. Bruselloz hastalarında tedavi yanıtını değerlendiren çalışmalar ile yapılan bir meta analizde tüm veriler değerlendirildiğinde gentamisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonunun relaps gelişen hasta ve tedavi başarısızlığı görülmesi açısından rifampisin + doksisisiklin kombinasyonuna göre daha etkili olduğu söylenmiştir (79). Çalışmamızda fokal tutulumu olmayan bruselloz tanılı hastaların tedavisinde rifampisin + doksisisiklin tedavi kombinasyonu ile gentamisin + doksisisiklin kombinasyonu arasında relaps ve tedavi başarısızlığı açısından birbirlerine karşı üstünlüklerinin olmadığı görülmüştür. Dört haftalık rifampisin + doksisisiklin kombinasyonu ve 4 haftalık gentamisin + doksisisiklin kombinasyonu tedavi sonuçlarına bakıldığında relaps oranları aynı bulunmuştur. Dolayısı ile her iki tedavi seçeneğinin de benzer etkinlikte olduğu ve birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı söylenebilir.

Çalışma grupları tedavi süreleri açısından karşılaştırıldığında gentamisin + doksisisiklin 6 hafta tedavi alan hastalar ile gentamisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi alan hasta grubu arasında ve rifampisin + doksisisiklin 6 hafta tedavi alan hasta grubu ile rifampisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi alan hasta grubu arasında relaps/tedavi yanıtı açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Solera ve arkadaşlarının çalışmasında bruselloz tanılı hastalarda gentamisin + doksisisiklin 4 hafta tedavi alanlarla 6 hafta tedavi alanlar tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığında tedavi yanıtı olma riskinin 4 hafta tedavi alanlarda daha yüksek olduğu görülürken, tedavi yanıtı hastaların relaps oranları açısından her iki tedavi arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (52). 2022 yılında yayınlanan bruselloz tanılı hastalarda etkin tedavi süresinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise bruselloz tanılı hastalarda streptomisin (3 hafta) + doksisisiklin + hidroklorokin 4 hafta tedavi alanlarla streptomisin (3 hafta) + doksisisiklin + hidroklorokin 6 hafta tedavi alan hastalar karşılaştırılmış ve çalışma

sonunda relaps ve tedavi yanıtı hasta oranları açısından her iki tedavi süresi arasında fark bulunmadığı görülmüştür. Sonuçta brucelloz hastalarında 6 haftalık tedavi rejiminin 4 haftalık tedavi rejiminden üstün olmadığı yorumu yapılmıştır. Bu sonuca dayanarak brucelloz hastalarının tedavisinde 4 haftalık tedavi rejiminin kullanılması desteklenmiştir(50). Bizim çalışmamızda da hem rifampisin + doksisiklin tedavi kombinasyonu hem de gentamisin + doksisiklin tedavi kombinasyonu açısından 6 haftalık tedavi rejiminin, 4 haftalık tedavi rejimine üstün olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuç brucelloz hastalarında daha kısa süreli tedavi rejimlerinin de etkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastalar ilaç toksisitesi açısından değerlendirilmiş olup, bilinen kronik böbrek rahatsızlığı olmayan hastalarda kısa süreli (7 gün) gentamisin tedavisi uygulanmasının renal toksisite açısından risk oluşturmadığı görülmüştür. Çalışmamızda rifampisinli tedavi ile gentamisinli tedavi alan hastalar renal toksisite açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi bakılan kreatinin değeri ile tedavi sırasında ve sonunda bakılan kreatinin değerleri arasında her iki grupta da anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde bununla uyumlu olarak, gentamisin + doksisiklin kombinasyonu ile tedavi edilen 97 brucelloz hastası ile yapılan bir çalışmada renal toksisite lehine bulgu saptanmadığı görülmüştür (77). Yine brucelloz tanılı hastalarda gentamisin + doksisiklin tedavisinde tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada çalışmaya katılan 146 hastanın takipleri sırasında kreatinin artışı olmadığı, renal toksisite açısından riskli bir durum saptanmadığı belirtilmiştir (52). Bizim sonuçlarımız da bu verileri doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda brucelloz tanılı tedavi yanıtı ve relaps hastaları STA titreleri açısından değerlendirildiğinde relaps hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde bakılan değerlerde anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Öte yandan tedavi yanıtı hastaların takiplerinde STA titresinin, tedavi sonu takiplerinde zaman içinde azalma gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızda tedavi yanıtı hastaların takiplerinde tedavi sonunda STA titrelerinde düşüş görülmüş olması, brucelloz hastalarında tedavi kesme kararı verilirken hastalarda STA titresinde azalma olması gerektiği şeklinde bir yorum yapılabilir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç göz önüne alındığında brucelloz hastalarının tedavi yanıtı ve relaps riski değerlendirmesinde STA titre takibinin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Almunef ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi yanıtı bruselloz hastalarında STA titresi değerlendirildiğinde, tedavi sonrası 6. ayda bakılan değerler için hastaların %23.3'ünde negatif seroloji sonucu görülmüştür (80). Çin'de yapılan bir çalışmada ise akut bruselloz tanılı hastaların tedavi sonrası takiplerinde 6. ayda STA değeri için serolojik kür görülme oranı hastaların %72.9'unda saptanmıştır (81). Yapılan diğer bir çalışmada tedavi yanıtı akut bruselloz hastalarının STA, Coombs ve Brucellacapt değerlerinde takipleri sırasında %20-40 arasında azalma görüldüğü saptanmıştır (82). Bir diğer çalışmada ise tedavi yanıtı bruselloz hastalarının takibinde tedavi sonu 6. ay kontrollerinde STA değerinin hastaların %22'sinde pozitif kaldığı görülmüştür (83). Sonuç olarak tedavi yanıtı hastalarda STA testi için serolojik kür yerine titre düşüşü takibi yapılmasını daha anlamlıdır.

Çalışmamızda tedavi yanıtı ve relaps gelişen hastalar Brucellacapt titreleri açısından değerlendirildiğinde; relaps gelişen hastaların tedavi sırasında bakılan titreler, tedavi yanıtı hastaların tedavi sırasında bakılan titrelerine göre yüksek saptanmıştır. Tedavi yanıtı hastaların Brucellacapt titre takibinde, tedavi öncesi bakılan değerlerinin tedavi sonu değerlerine göre yüksek olduğu görülmüştür. Relaps gelişen hastalar Brucellacapt titreleri açısından değerlendirildiğinde relaps gelişen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde bakılan değerlerde anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Bosilkovski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde iyileşen bruselloz hastalarında, persistan enfeksiyonu devam eden hastalara göre Brucellacapt titresinde hızlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (84). Akut bruselloz hastalarının takip edildiği başka bir çalışmada birçok hastada klinik yanıt olmasına ve kültür negatifleşmesi olmasına rağmen Brucellacapt titrelerinin sürekli olarak yüksek kaldığı görülmüştür (85). Başka bir çalışmada ise tedavi yanıtı bruselloz hastalarının takibi sırasında tedavi sonu 6. ay kontrollerinde hastaların %62'sinde Brucellacapt pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür (83). Literatürdeki çelişkili sonuçlara karşın çalışmamız bruselloz hastalarının tedavi yanıt takibinde ve relaps riski açısından değerlendirilmesinde Brucellacapt titre takibinin faydalı olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda tedavi yanıtı ve relaps hastaları Brucella IgG değerleri açısından değerlendirildiğinde, relaps hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerinde bakılan Brucella IgG değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Tedavi yanıtı hastalarda ise tedavi sonu 6. ay IgG değerinin tedavi

öncesi ve tedavi sırasında bakılan değerlere göre düşük olduğu görülmüştür. Çin’de yapılan bir çalışmada akut brucelloz hastalarının bir yıllık takipleri sonucunda IgG değerinde dalgalı bir seyir olduğu, tedavi sonu 1. yılda bakılan IgG değeri ile 0. gün değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (81). Akut brucelloz hastalarının takip edildiği başka bir çalışmada, birçok hastada klinik yanıt olmasına ve kültür negatifleşmesi olmasına rağmen serum IgG seviyesinin sürekli olarak yüksek kaldığı görülmüştür (85). Bu iki çalışmanın da süresinin bir yıllık olarak planlandığı görülmüştür. Brusellozlu ve farklı klinik sonuçlara sahip 35 hastanın serolojik olarak 2 yıllık takibinin yapıldığı başka bir çalışmada ise klinik olarak iyileşen hastalarda LPS’ye karşı IgG antikor değerlerinde bir azalma gözlemlendiği; buna rağmen hastalarda iyileşme sonrası yüksek değerlerin görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada tedavi yanıtı olmayan hastaların IgG antikor seviyeleri sürekli olarak yüksek kaldığı, relaps olan hastaların relaps sırasında IgG antikorlarının yeniden yükseldiği gözlemlenmiştir (86). Bu durum brucelloz tanılı, tedavi yanıtı alan hastalarda daha uzun süreli takiplerde Brucella IgG seyrindeki değişimin nasıl olduğu ile ilgili daha uzun süreli takip planı gerektiren çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın yapılan diğer çalışmalara nazaran farklı bir sonucu olması, çalışma periyodumuzun altı ayda tamamlanmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte relaps gelişen hastalarımızda IgG değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi bitiminde değişmemesine karşılık tedavi yanıtı alan hastalarda tedavi sonunda IgG düzeylerinin tedavi öncesine göre azalmış olması, IgG takibinin relaps gelişimi açısından fikir verebileceğini düşündürmüştür. Bu bulgularımız, gelecekte daha geniş hasta serileri içeren çalışmalarla desteklenirse kesin sonuca ulaşılabilir.

Çalışmamızda tedavi yanıtı alan ve relaps gelişen hastalar, Brucella IgM değerleri açısından değerlendirildiğinde relaps gelişen hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerinde bakılan Brucella IgM değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Tedavi yanıtı alan hastalarda ise tedavi sonu 3. ay ve 6. ay IgM değerinin tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan değerlere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde bununla ilgili, 25 akut brucelloz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların bir yıllık takipleri sırasında serum IgM değerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (85). Yine Çin’de yapılan bir çalışmada akut brucelloz tanılı hastaların bir yıllık takip süresi boyunca IgM ortalama değerinin zamanla azalma eğilimi gösterdiği ve tedavi sonu 3. ayda en düşük değere ulaştığı saptanmıştır (81).

Çalışmamızın sonucu literatür ile uyumlu olup, bruselloz tanılı hastaların tedavi yanıtı değerlendirilmesinde ve özellikle relaps gelişme olasılığının öngörülmesinde Brucella IgM değeri takibinin faydalı olabileceği görülmüştür. Biz çalışmamızda hastalardan aldığımız ve -80 °C 'de sakladığımız serumlarda Brucella IgG ve IgM düzeylerini aynı ELISA testi ile çalıştık. Bu nedenle, test cut-off değeri göz önüne alınarak, antikor titrelerindeki düşme kantitatif değerlendirilip yorumlarımız bu veri üzerine yapılmıştır. Ancak Brucella IgG ve IgM düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışan testler, kantitasyon için standardize edilemediğinden farklı zaman dilimlerinde çalışılan antikor düzeyleri birbiri ile karşılaştırılamayabilir. Bu nedenle, bizim sonucumuzdan yola çıkarak, standardize testlerde, antikor düzeylerinin araştırılacağı yeni çalışmalar, tedavi takibinde IgG ve IgM düzeylerinin kullanılıp kullanılamayacağını daha net olarak gösterecektir. Bizim sonucumuz bu nedenle bir ön çalışma olup yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda tedavi yanıtı ve relaps gelişen hastalar, klinik sorgulama puanı açısından değerlendirildiğinde relaps gelişen hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki takiplerinde bakılan klinik sorgulama puanları arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Ancak hastaların tedavi sonrası takiplerde bakılan klinik sorgulama puanları değerlendirildiğinde relaps hastalarının puan ortalaması, tedavi yanıtı hastaların puan ortalamasına göre yüksek saptanmıştır. Tedavi yanıtı hastalarda takipleri sırasında klinik sorgulama puanında azalma görülürken, relaps görülen hastaların takiplerinde klinik sorgulama puanında azalma görülmemiştir. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, Çin'de yapılan bir çalışmada akut bruselloz tanılı 70 hastanın takipleri sırasında tanı anında semptomların ortalama sayısı 3.3 olarak saptanmış ve tedavi başladıktan 15 gün sonra semptomların ortalaması 1.7'ye azalarak kademeli olarak kaybolduğu gözlemlenmiştir (81). Literatürde de desteklenen şekilde, çalışmamızda elde edilen bu veriler ışığında, klinik sorgulama puanı, relaps gelişimini öngörmede kullanılabilir. Günümüzde laboratuvar olanaklarının bu denli gelişmiş olmasına rağmen, hastaların klinik değerlendirilmesi, tıbbın vazgeçilmez bir özelliği olarak önemini korumaya devam etmektedir.

6. SONUÇLAR

Temmuz 2022- Şubat 2024 tarihleri arasında prospektif gözlemsel, müdahalesiz olarak, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen 60 bruselloz tanılı hastada farklı tedavi kombinasyonlarının ve tedavi sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda;

1. Fokal tutulumu olmayan bruselloz tanılı hastaların tedavisinde rifampisin + doksisiklin tedavi kombinasyonu ile gentamisin + doksisiklin kombinasyonu tedavilerinin relaps ve tedavi başarısızlığı açısından birbirlerine karşı üstünlüklerinin olmadığı görülmüştür.
2. Çalışma grupları tedavi süreleri açısından karşılaştırıldığında gentamisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan hastalar ile gentamisin + doksisiklin 4 hafta tedavi alan hasta grubu arasında ve rifampisin + doksisiklin 6 hafta tedavi alan hasta grubu ile rifampisin + doksisiklin 4 hafta tedavi alan hasta grubu arasında relaps/tedavi yanıtı açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.
3. Çalışmamızda hastalar ilaç toksisitesi açısından değerlendirilmiş olup, bilinen kronik böbrek rahatsızlığı olmayan hastalarda kısa süreli (7 gün) gentamisin tedavisi uygulanmasının renal toksisite açısından risk oluşturmadığı görülmüştür. Çalışmamızda rifampisinli tedavi ile gentamisinli tedavi alan hastalar renal toksisite açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi bakılan kreatinin değeri ile tedavi sırasında ve sonunda bakılan kreatinin değerleri arasında her iki grupta da anlamlı fark bulunmamıştır.
4. Tedavi öncesi bakılan CRP değerlerinde %68.4, sedimantasyon değerinde %51.7 oranında yükseklik saptanmıştır. Çalışmamızda tedavi yanıtı alınan hastaların takipleri sırasında bakılan CRP değerlerinde zaman içerisinde azalma görülmüştür. Ayrıca tedavi yanıtı alınan hastaların takiplerinde sedimantasyon açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesi değere göre tedavi sonrası bakılan sedimantasyon değerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu sonuç bruselloz tanılı hastalarda tedavi yanıt takibinde CRP ve sedimantasyon değerinin kullanılabileceğini düşündürülebilir.

5. Tedavi yanıtı alınan hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan ALT değerlerinin, tedavi sonunda bakılan ALT değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, ALT değerinin bruselloz tanılı hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır.
6. Tedavi yanıtı hastaların takiplerinde STA değerinin, tedavi sonu takiplerinde zaman içinde azalma gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızda bu sonuç göz önüne alındığında bruselloz hastalarının tedavi yanıtı ve relaps riski değerlendirmesinde STA açısından serolojik kür yerine titre düşüşü takibi yapılmasını faydalı olabileceği düşünülmüştür.
7. Relaps gelişen hastalarımızda IgG değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi bitiminde değişmemesine karşılık tedavi yanıtı hastalarda tedavi sonunda IgG düzeylerinin tedavi öncesine göre azalmış olması, IgG takibinin relaps gelişimi açısından fikir verebileceğini düşündürmüştür. Tedavi yanıtı bruselloz hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan Brucella IgM değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonu 3. ay ve 6. ay IgM değerinin tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan değerlere göre daha düşük olduğu ve dolayısıyla bruselloz tanılı hastaların tedavi yanıtı değerlendirilmesinde ve relaps riskinin öngörülmesinde Brucella IgM değeri takibinin faydalı olabileceği görülmüştür. Bu testlerin tedavi takibinde yararlı olabileceğinin kanıtlanması için, kantitasyonu standardize edilmiş ELISA testleri ile elde ettiğimiz sonuçlar doğrulanmalıdır.
8. Hastaların tedavi sonrası takiplerde bakılan klinik sorgulama puanları değerlendirildiğinde relaps hastalarının puan ortalaması, tedavi yanıtı hastaların puan ortalamasına göre yüksek saptanmıştır. Bruselloz tanılı hastalarda tedavi yanıt takibinde klinik olarak şikayetlerin gerilemesi, tedavi yanıtı değerlendirilmesi ve relapsı öngörmede güncel veriler ışığında önemini korumaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med. 2007 Dec ;4(12):1872–8.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos E V. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2006 Feb 1;6(2):91–9.
3. Wyatt H V. Lessons from the history of brucellosis. OIE Revue Scientifique et Technique. 2013;32(1):17–25.
4. Akpınar O. Infections in the history of medicine. Le Infezioni in Medicina, n. 2016;1:77–86.
5. Martinez AJ. Medical Microbiology. Medical Microbiology, 4th Edition. 1996 ;1–9.
6. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2007 Dec 1;7(12):775–86.
7. Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP. Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. Curr Opin Microbiol. 2005 ;8(1):60–6.
8. Şimşek-Yavuz S, Özger S, Benli A, Ateş C, Aydın M, Aygün G, et al. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Kanıta Dayalı Bruselloz Tanı ve Tedavi Klinik Uygulama Rehberi. Klimik Dergisi. 2023; 36(2): 86-123
9. Rovid Spickler A. Brucellosis: Brucella melitensis. The Center for food security & public health. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis.pdf> Erişim tarihi:23.09.2023

10. Głowacka P, Zakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. Brucella – Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol.* 2018 ;67(2):151.
11. Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 May 1 ;16(5):e0010404.
12. Bruselloz İstatistik Verileri. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-bruselloz/istatistik.html>. Erişim tarihi: 23.09.2023
13. Xavier MN, Paixão TA, Den Hartigh AB, Tsois RM, Santos RL. Pathogenesis of Brucella spp. *The open veterinary science journal.* 2010 ;4:109–18.
14. Sangari FJ, Seoane A, Rodríguez MC, Agüero J, Lobo JMG. Characterization of the Urease Operon of Brucella abortus and Assessment of Its Role in Virulence of the Bacterium. *Infect Immun.* 2007 Feb;75(2):774.
15. Gül HC, Erdem H. Brucellosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2020: 2753-8.
16. Fugier E, Pappas G, Gorvel JP. Virulence factors in brucellosis: implications for aetiopathogenesis and treatment. *Expert Rev Mol Med.* 2007 Dec ;9(35):1–10.
17. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases.* 2003 Sep 1;7(3):173–82.
18. Rhodes HM, Williams DN, Hansen GT. Invasive human brucellosis infection in travelers to and immigrants from the Horn of Africa related to the consumption of raw camel milk. *Travel Med Infect Dis.* 2016 May-Jun;14(3):255-60.

19. Brucellosis in humans and animals [Internet]. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547130>. Erişim tarihi:24.09.2023
20. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010 Jun;14(6).
21. Mantur B, Amarnath S, Shinde R. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007 Jul 1;25(3):188–202.
22. Corbel MJ, World Health Organization., Food and Agriculture Organization of the United Nations., International Office of Epizootics. *Brucellosis in Humans and Animals.* World Health Organization; 2006. 102 p.
23. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2325-2336
24. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Jul ;9(7):833–45.
25. Yagupsky P, Morat P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jan 1;33(1).
26. Baysallar M, Aydogan H, Kilic A, Kucukkaraaslan A, Senses Z, Doganci L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of *Brucella* species in a Turkish tertiary hospital. *American Journal of Case Reports.* 2006;12(7):235-8.
27. Al Dahouk S. Laboratory-based diagnosis of brucellosis – a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin. Lab.* 49(11–12), 577–589 (2003).
28. Casanova A, Ariza J, Rubio M, Masuet C, Díaz R. *Brucella*Capt versus Classical Tests in the Serological Diagnosis and Management of Human Brucellosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Jun;16(6):844.

29. Bosilkovski M, Katerina S, Zaklina S, Ivan V. The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2010 Sep ;33(5):435–42.
30. Díaz 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 Apr ;5(4).
31. Roushan MRH, Amiri MJS, Laly A, Mostafazadeh A, Bijani A. Follow-up standard agglutination and 2-mercaptoethanol tests in 175 clinically cured cases of human brucellosis. *International Journal of Infectious Diseases* . 2010 Mar 1;14(3):e250–3.
32. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Nov 1;36:S12–7.
33. Orduña A, Almaraz A, Prado A, Gutierrez MP, Garcia-Pascual A, Dueñas A, et al. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol*. 2000 ;38(11):4000–5.
34. Irvem A, Yücel FM, Aksaray S, Bor E. Brusellozun Serolojik Tanisinda Yeni ve Hizli Bir Yöntem Olan Brucella Coombs Jel Testi ile Diğer Yöntemlerin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2015 Apr 1;49(2):181–7.
35. Borsa BA, Aldag ME, Yilmaz M, Dalar ZG, Ozalp VC. Comparison of a novel test (ODAK brucella coombs gel test) with commonly used serological tests in human brucellosis. *Clin Lab*. 2016;62(9):1671–4.
36. Gupte S, Kaur T. Diagnosis of human brucellosis. *J Trop Dis*. 2016;4(01):1.
37. Nielsen K. Diagnosis of brucellosis by serology. *Vet Microbiol*. 2002 Dec 20;90(1–4):447–59.
38. Díaz R, Ariza J, Alberola I, Casanova A, Rubio MF. Secondary Serological Response of Patients with Chronic Hepatosplenic Suppurative Brucellosis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2006 Nov ;13(11):1190.

39. Soares CN, Angelim AIM, Brandão CO, Santos RQ, Mehta R, da Silva MTT. Neurobrucellosis: the great mimicker. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022 Apr 8 ;55:e0567-2021.
40. Jochum T, Kliesch U, Both R, Leonhardi J, Bär KJ. Neurobrucellosis with thalamic infarction: A case report. *Neurological Sciences*. 2008 Oct 14 ;29(6):481–3.
41. Nepal G, Balayar R, Bhatta S, Acharya S, Gajurel BP, Karn R, et al. Neurobrucellosis: A differential not to be missed in patients presenting with neuropsychiatric features. *Clin Case Rep*. 2021 Jun 1;9(6):e04190.
42. Zerva L, Bourantas K, Mitka S, Kansouzidou A, Legakis NJ. Serum Is the Preferred Clinical Specimen for Diagnosis of Human Brucellosis by PCR. *J Clin Microbiol*. 2001;39(4):1661.
43. Vizcaíno N, Cloeckert A, Zygmunt MS, Fernández-Lago L. Molecular characterization of a *Brucella* species large DNA fragment deleted in *Brucella abortus* strains: evidence for a locus involved in the synthesis of a polysaccharide. *Infect Immun*. 1999;67(6):2700–12.
44. Bounaadjia L, Albert D, Chénais B, Hénault S, Zygmunt MS, Poliak S, et al. Real-time PCR for identification of *Brucella* spp.: a comparative study of IS711, bcs31 and per target genes. *Vet Microbiol* . 2009 May 28;137(1–2):156–64.
45. Herman L, De Ridder H. Identification of *Brucella* spp. by using the polymerase chain reaction. *Appl Environ Microbiol* . 1992;58(6):2099–101.
46. Romero C, Gamazo C, Pardo M, Lopez-Goni I. Specific detection of *Brucella* DNA by PCR. *J Clin Microbiol*. 1995;33(3):615–7.
47. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):636.
48. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;2012(10).

49. Ranjbar M, Keramat F, Mamani M, Kia AR, Khalilian F o. sadad, Hashemi SH, et al. Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis. *International Journal of Infectious Diseases* . 2007 Mar 1;11(2):152–6.
50. Majzoobi MM, Hashmi SH, Emami K, Soltanian AR. Combination of doxycycline, streptomycin and hydroxychloroquine for short-course treatment of brucellosis: a single-blind randomized clinical trial. *Infection*. 2022 Oct 1;50(5):1267–71.
51. Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999 ;18(8):535–8.
52. Solera J, Geijo P, Largo J, Rodriguez-Zapata M, Gijón J, Martinez-Alfaro E, et al. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Dec 15;39(12):1776–82.
53. Glynn MK, Lynn T V. Brucellosis. *J Am Vet Med Assoc*. 2008 Sep 15;233(6):900–8.
54. Tuon FF, Cerchiari N, Cequinel JC, Droppa EEH, Moreira SDR, Costa TP, et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Jul 1;50(4):458–64.
55. Tunay H, Demirturk N, Konya PS, Pamukcuoglu S. Brucellosis: A Retrospective Evaluation Of 170 Cases. *BSJ Health Sci*. 2019;2(3):60–4.
56. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Dec;6(12).
57. Liu B, Liu G, Ma X, Wang F, Zhang R, Zhou P, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and laboratory findings of 1,590 human brucellosis cases in Ningxia, China. *Front Microbiol*. 2023;14.

58. Zheng R, Xie S, Lu X, Sun L, Zhou Y, Zhang Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China. *BioMed Research International*. 2018 ;4.
59. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007 Jul 1;11(4):342–7.
60. Uluğ M, Can-Uluğ N. Brusellozlu 78 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg*. 2010 Dec;23(3):89–94.
61. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect*. 2002 Sep 1;32(9):485–93.
62. Shi C, Wang L, Lv D, Wang G, Mengist HM, Jin T, et al. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with brucella infection in Anhui Province, China. *Infect Drug Resist*. 2021 ;14:2741–52.
63. Hashemi SH, Esna-Ashari F, Nemat Gorgani F, Tayebinia H, Mamani M. Increased serum levels of hepcidin and C-reactive protein in patients with brucellosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018 Nov 1 ;112(11):509–12.
64. Demiroğlu YZ., Turunç T., Çalışkan H., Çolakoğlu Ş., Arslan H. Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features in 151 cases. *Mikrobiyol Bül* 2007;41:517–27.
65. Tang Y, Ma C, Sun H, Yang S, Yu F, Li X, et al. Serum Levels of Seven General Cytokines in Acute Brucellosis Before and After Treatment. *Infect Drug Resist*. 2021;14:5501.
66. Togan T, Narci H, Turan H, Ciftci O, Kursun E, Arslan H. The Impact of Acute Brucellosis on Mean Platelet Volume and Red Blood Cell Distribution. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Feb 1 ;8(2):20039.

67. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect.* 2004 Dec ;132(6):1109.
68. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine.* 1996 Jul ;75(4):195–211.
69. Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, Mamani M, Hajilooi M, Janbakhsh A, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012 Apr ;16(4).
70. Karabay O, Sencan I, Kayas D, Şahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2004 Jun 23 ;4.
71. Akova M, Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S, Gur D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ;37(9):1831–4.
72. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Saez L, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2061–7.
73. Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, but AD. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. *Trop Doct.* 2005 Oct 1 ;35(4):210–2.
74. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi.* 2001; 15(4): 433 - 437.
75. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernández-Viladrich P. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-

- streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 ;28(4):548–51.
76. Montejo JM, Alberola I, Glez-Zarate P, Alvarez A, Alonso J, Canovas A, et al. Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1993 ;16(5):671–6.
 77. Roushan MRH, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 15 ;42(8):1075–80.
 78. Solera J, Espinosa A, Martínez-Alfaro E, Sánchez L, Geijo P, Navarro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(1):80–4.
 79. Silva SN, Cota G, Xavier DM, de Souza GM, Souza MRF, Gonçalves MWA, et al. Efficacy and safety of therapeutic strategies for human brucellosis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024 Mar 1 ;18(3).
 80. Almuneef M, Memish ZA. Prevalence of *Brucella* antibodies after acute brucellosis. *J Chemother.* 2003 ;15(2):148–51.
 81. Ta N, Yu R, Liang H, Zhang W, Song L, Fan M, et al. Analysis of laboratory and serological test results in patients with acute brucellosis during follow-up. *J Clin Lab Anal.* 2022 Mar 1 ;36(3).
 82. Mantecón MÁ, Gutiérrez P, Zarzosa M del P, Dueñas AI, Solera J, Fernández-Lago L, et al. Utility of an immunocapture-agglutination test and an enzyme-linked immunosorbent assay test against cytosolic proteins from *Brucella melitensis* B115 in the diagnosis and follow-up of human acute brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 May 1;55(1):27–35.
 83. Casao MA, Navarro E, Solera J. Evaluation of Brucellacapt for the diagnosis of human brucellosis. *Journal of Infection.* 2004 Aug ;49(2):102–8.

84. Bosilkovski M, Katerina S, Zaklina S, Ivan V. The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2010 Sep 1;33(5):435–42.
85. Concepción Gómez M, Nieto JA, Rosa C, Geijo P, Escribano MÁ, Muñoz A, et al. Evaluation of Seven Tests for Diagnosis of Human Brucellosis in an Area Where the Disease Is Endemic. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 ;15(6):1031.
86. Baldi PC, Miguel SE, Fossati CA, Wallach JC. Serological follow-up of human brucellosis by measuring IgG antibodies to lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of *Brucella* species. *Clin Infect Dis*. 1996;22(3):446–55.