



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BRUSELLOZ TANILI HASTALARDA KARDİYAK
FONKSİYONEL VE ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İBRAHİM İLHAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR
2013



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BRUSELLOZ TANILI HASTALARDA KARDİYAK
FONKSİYONEL VE ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İBRAHİM İLHAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. ZUHAL ARITÜRK ATILGAN

DİYARBAKIR
2013

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sait ALAN'a, büyük bir sabır ile tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGANA'a, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir YILDIZ'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Doç. Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç. Dr. Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç. Dr. Habib ÇİL'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ELBEY'e, Yrd. Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni BİLİK'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Mesut AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Murat YÜKSEL'e, Yrd. Doç. Dr. Nihat POLAT'a ve Yrd. Doç. Dr. Halit ACET'e Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve ayrılmış saygı değer hocalarım Prof. Dr. Serdar SOYDİNCİ, Prof. Dr. A. Aziz KARADEDE, Prof. Dr. Mehmet YAZICI ve Prof. Dr. M. Sıddık ÜLGEN'e teşekkür ederim. Tez hazırlama sürecimde desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan sayın Yrd. Doç. Dr. Fatma BOZKURT'a ve Dr. Davut İPEK'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BRUSELLOZ	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Bakteriyolojik Özellikler	6
2.1.3.1. Bakterinin türleri	6
2.1.3.2. Görünüm ve boyanma özellikleri	7
2.1.3.3. Üreme, biyokimyasal ve dirençlilik özellikleri	8
2.1.3.4. Değişik ortamlardaki yaşam süreleri ve antibiyotik duyarlılıkları	9
2.1.3.5. Antijenik yapıları	10
2.1.3.6. Outher membran proteinleri	10
2.1.3.7. Üremeleri için gerekli besiyerleri ve özellikleri	11
2.1.3.8. Besiyerlerindeki inkubasyon süreleri ve görünümleri	12
2.1.3.9. Tür identifikasyonu	12
2.1.4. Patogenez	15
2.1.5. Klinik belirti ve bulgular	17

2.1.6. Komplikasyonlar	19
2.1.6.1. Kas iskelet sistemi bulguları	19
2.1.6.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	20
2.1.6.3. Hematolojik bulgular	20
2.1.6.4. Nörolojik bulgular	21
2.1.7. Tedavi	21
2.2. KARDİYOYASKÜLER SİSTEM TUTULUMU	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

BMI	Body mass index
VKİ	Vücut kitle indeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
STA	Standart tüp aglütinasyon
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
H₂O₂	Hidrojen peroksit
MİK	Minimal inhibitör konsantrasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
AKBM	Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
H₂S	Hidrojen sülfür
RES	Retiküloendotelial sistem
S-LPS	S-Lipopolisakkarit
TMP/SMZ	Trimetoprim/sülfametoksazol
FDA	Food and Drug Administration
ONPG	o-Nitrophenyl-Beta-D-galactopyranoside
RTD	Rutin test dilüsyonu
SDA	Serum dekstrozu agar
QTd	QT dispersiyonu
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1: <i>B. melitensis</i> kolonileri	7
Tablo 2.1. Brusella türlerinin ayırt edici özellikleri	14
Tablo 4.1: Demografik özelliklere göre olguların dağılımı	29
Tablo 4.2: Gruplara göre lipit profillerinin değerlendirilmesi	29
Tablo 4.3: Grupların Ambulatuvar Kan Basıncı değerleri açısından karşılaştırılması	30
Tablo 4.4 Bruselloz grubunda QT dispersiyon süresi ile Tanı süresi, Vücut sıcaklığı, Sedimentasyon hızı, Crp değeri, Maksimum ve Minimum kalp hızları arasında bağıntı analizi	31
Tablo 4.5: Grupların noninvaziv elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.6: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi	32

ÖZET

Bruselloz Tanılı Hastalarda Kardiyak Fonksiyonel ve Anatomik Değişikliklerin Araştırılması

Dr. İbrahim İLHAN

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Bruselloz mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde endemik olan bu hastalık sıklıkla kaynatılmamış süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşır ve farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. 1991 ile 2000 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na yıllık yaklaşık 9000 vaka bildirilmiştir (insidans: 14/100.000). Bruselloz tanılı hastalarda kardiyak komplikasyon oranı geniş serilerde %0-2 olarak raporlanmıştır. En sık izlenen kardiyak komplikasyon sağlıklı nativ bir kapağın tutulduğu endokardittir, sıklıkla aort kapak etkilenir, diğer olası kardiyak komplikasyonlar miyokard veya perikardın tutulduğu durumlardır ancak oldukça nadir izlenir. Tanı klinik belirti ve bulguların varlığında standart tüp aglütinasyon testinin pozitif ($STA \geq 160$) olmasıyla konulmaktadır.

Bu çalışmada bruselloz tanısı alan 32 hastada kardiyak bulguların araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla tüm hastalara fizik inceleme, lipid profili, elektrokardiyografi (EKG), ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM), 24 saat holter takibi ve ekokardiyografik inceleme yapıldı. Çalışma Ocak 2012 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesinde yapıldı, Çalışmaya akut bruselloz tanısı konulan 32 hasta ile bruselloz olmayan 28 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya alınan 32 bruselloz olgusunun 18'i (%56,25) erkek idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 22.04 ± 12.51 yıl (15-59 yıl) ve 27.05 ± 13.17 yıl; beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması 23.21 ± 2.31 ve 24.38 ± 2.44 olarak hesaplandı. Çalışma grupları yaş, cinsiyet, BKİ ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($p < 0.05$).

Reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümlerine sebep olduğu bilinen ve Miyokard repolarizasyonunda bölgesel

heterojeniteyi gösterdiği kabul edilen QT dispersiyonu (Qtd), kontrol grubuna göre bruselloz tanılı hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Uzun dönemde bu hastalarda aritmi gelişme riskinin arttığı düşünülebilir. Ancak, bu konuda daha geniş hasta popülasyonu içeren, daha uzun dönem takip içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Kardiyovasküler sistem tutulumu, QT dispersiyonu

ABSTRACT

Assessment of Cardiac Functional and Anatomical Alterations in Brucellosis

İbrahim İLHAN, MD.

Department of Cardiology Expertise Thesis

Brucellosis is a zoonotic infection disease with high morbidity and low mortality. Route of transmission of this endemic disease in our country is unboiled milk and milk products consumption. The disease shows different clinical symptoms. Between 1991 and 2000, about 9,000 cases yearly were reported to the Turkish Ministry of Health (incidence: 14/100,000). Cardiac involvement in brucellosis is rare, occurring at a rate of 0% to 2% in large series.

The most usual complication is endocarditis in-volving a healthy native valve, generally the aortic valve. One possible complication of endocarditis is myocardial or pericardial involvement, although its isolated presentation is exceptional. Diagnosis generally made by positive result of standard agglutination test ($STA \geq 160$) in terms of presence of clinical symptoms.

The aim of this study was to investigate cardiac involvement in 32 patients with the diagnosis of brucellosis. Clinical and laboratory parameters of all subjects were assessed and Standard 12-lead electrocardiographs (ECG), 24-hour electrocardiographic Holter monitoring and 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABMP) were performed, All the patients and control group were evaluated by M-mod, two-dimensional conventional Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. 32 patients with brucellosis and age-matched 28 healthy subjects as control group were enrolled to this study.

18 of 32 brucellosis patients (%56.25) were male in the trial. The mean ages of the patients and control group were 22.04 ± 12.51 years and $27.05 \pm 13,17$ years respectively; and mean body mass index (BMI) were calculated as 23.21 ± 2.31 ve 24.38 ± 2.48 . There was no statistical differences in between study groups compared for age, gender and BMI ($p > 0.05$).

Duration of the QT dispersion that known to cause serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death through the mechanism of reentry were significantly longer at the brucellosis group than the control group ($p<0.05$).

In the long term increased risk of developing arrhythmias in these patients should be considered. However, this issue needs prospective studies contains larger patient populations, with longer follow-up period.

Key words: Brucellosis, Cardiovascular system involvement, Qt dispersion.

I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Ölümlerin en önemli sebeplerinden biri enfeksiyon hastalıklarıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre, 2004 yılında dünyada her beş ölümden biri enfeksiyöz ya da paraziter sebeplerle olmuştur. Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü ve önlenmesi konusundaki kazanımlar dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerinde eşit olarak oluşmamıştır. Afrika'da ölümlerin %53'ü, Amerika'da %7'si, Avrupa'da ise %2'si enfeksiyonla ilişkilidir (1).

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

Patolojik bir olayı takiben organizmada meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler temelde belirli mekanizmaların harekete geçmesi ile oluşmaktadır. Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilen ve çeşitli semptomlarla seyredebilen bir hastalık olması nedeniyle hastalar farklı disiplinlerdeki bölümlere başvurmakta, çoğu kez tanı ve sağaltımdaki gecikmeler sonucu spondilodiskit, meningoensefalit ve endokardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır.

Brucella enfeksiyonunun kardiyovasküler sistem tutulumu geniş serilerde %0-2 olarak saptanmıştır ve endokardit, miyokardit veya perikardit şeklinde olabilir. En sık görülen ve en önemli komplikasyon endokardittir (4).

Bu çalışmada bruselloz tanısı alan 32 hastada kardiyak fonksiyonel ve anatomik bulguların araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya akut bruselloz tanısı konulan 32 hasta ile bruselloz olmayan 28 sağlıklı gönüllü alındı. Bu amaçla tüm hastalara fizik inceleme, lipit profili, EKG, AKBM, 24 saat holter takibi ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı, hasta ve kontrol grubu arasında kardiyak fonksiyonel ve anatomik parametreler karşılaştırılarak akut brusellozun kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

II - GENEL BİLGİLER

2.1. Bruselloz

Brucella cinsi bakterilerle oluşan bruselloz (Ondülan ateş, Akdeniz ateşi, Malta humması, Mal hastalığı, Bang hastalığı vb.) temelde bir hayvan hastalığı olup koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrar gibi vücut sıvıları, iyi pişirilmemiş, kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın düşük materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen, titreme ile yükselen ateş, terleme, kaslarda ve eklemlerde ağrılarla seyreden bir zoonozdur (2,3,5).

2.1.1. Tarihçe

Milattan sonra 79 yılında volkanik patlama sonucu harap olan eski bir Roma şehrinin kalıntıları arasında bulunan erişkin iskeletlerinde; brusellozun tipik kemik lezyonları bulunmuş olup; gömülü karbonize peynirlerin elektron mikroskopuyla yapılan analizinde *Brucella* spp'ye morfolojik olarak benzeyen kok benzeri formların varlığı tespit edilmiştir (6).

Bruselloza benzer klinik durumlar; Milattan Önce 450 yıllarında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir ve humma olarak tanımlanmıştır. Ancak brusellozun ilk uygun tarifi 1860 yılında cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır (2,3). Etken ajan ise 1886 da Bruce tarafından Malta Humması'ndan ölen askerlerin dalaklarından *Micrococcus* (daha sonra *Brucella*) *melitensis* izole edilmesi ile saptanmıştır (3). Zammit 1905'te keçiyi brusellanın rezervuarı olarak keşfetmiş ve pastörize edilmemiş keçi sütlerinin kullanılmasını engelleyerek ordu mensuplarında görülen enfeksiyon ve ölümlerde hızlı bir düşüş sağlanmıştır (2).

Traum tarafından 1914'te domuzlardan *B.suis* izole edilmiştir. Danimarka'da veteriner olan Bang tarafından 1920'de *B.abortus*, abortus yapmış ineklerin intrauterin membranlarından üretilmiştir. Carmichael tarafından 1966'da köpeklerde ve onların eğitimcilerinde epidemik olarak *B. canis* tanımlanmıştır (3).

İngiliz ve Amerikan araştırmacılar 1994 yılında birbirlerinden bağımsız olarak İskoç sahillerindeki deniz memelilerinin leşlerinden ve Kaliforniya'da bir yunus balığından daha önce bilinmeyen bir *brucella* organizması izole etmişler, bu izolatların 7 ayırıcı metabolik profilleri, boya sensitivite ve faj sensitivite

birbirinin aynı bulunmuş ve B. Mario olarak adlandırılmıştır (3). Ayrıca Sibirya’da geyiklerden B. rangiferi türü izole edilmiştir.

Ülkemizde ilk insan bruselloz olgusu 1915 yılında Dr. Hüsametdin Kural ve Mahmut Sabit Akalın tarafından Kuleli Askeri Hastanesi’nde tedavi edilen bir askerde tespit edilmiştir. Koyunlarda B. melitensis ilk defa Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında Bandırma Merinos çiftliğinde saptanmıştır. Ülkemizde sığırlarda ilk izolasyon 1931-32 yıllarında Berke tarafından bildirilmiştir (7). Yine Türkiye’de insan ve hayvanlarda brusellozun serolojik yöntemlerle saptanması Golem tarafından 1943 yılında yapılmıştır (8). Köylüoğlu ve Aktan ise 1944’de Brucella cinsi bakterileri bulmuşlardı (5).

Brusellozun tarihsel isimleri, “ Ondülan ateş”, “Bang hastalığı” “Gibraltar hastalığı”, ‘Akdeniz ateşi” ve ‘Malta ateşi” olarak da bilinmektedir (9).

Brucella melitensis’in neden olduğu 4000’den fazla vaka bulunan bölgeler hiperdinamik olarak tanımlanmakta ve bu ülkelerin başında Latin Amerika’da Peru ve Meksika, Avrupa’da Yunanistan ve İspanya, Ortadoğu’da Irak, İran, Kuveyt gibi ülkeler gelmektedir.

Bruselloz insanlarda ve hayvanlarda morbiditesi yüksek bir hastalık olup; dünyada her yıl yaklaşık olarak yarım milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bruselloz bir zoonozdur ve enfeksiyonun tamamı hayvanlarla direkt veya indirekt temas sonucu bulaşır. Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası , Hindistan, Meksika, Orta Amerika’da hiperendemiktir (3). İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada’da bruselloz eradike edilmiştir.

Ancak gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir (11). Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir enfeksiyon hastalığıdır. Her yıl binlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Bruselloz bir yandan da hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda süt

verimi azaltırken, hayvan düşükleri ile ekonomik kayba yol açmaktadır. Ergin ve gebe dişi hayvanlar bruselloza daha duyarlıdır. Enfeksiyon etkeninin gebe hayvanlarda uterusu, erkeklerde testise yerleşme eğilimi daha fazladır. Gebe hayvanlarda kotilodonlara yerleşen bakterinin meydana getirdiği enfeksiyon, yavrunun eterli beslenmesini engeller ve anne karnında ölmesine, annenin düşük yapmasına neden olur.

Brusella bakterisinin hayvan sütüne karışması hayvanda oluşturduğu mastit ve genital akıntıdan karışma şeklindedir. Bazı gelişmiş ülkelerde bruselloz hayvanlar arasında tamamen eradike edilmiş olmakla birlikte ülkemizde hayvanlar arasında oldukça yaygın bir hastalıktır.

Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerindeki hayvanlarda yaygındır. Kırsal kesimde daha çok *B. melitensis* enfeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* enfeksiyonuna rastlanır.

Ülkemizde *B. suis* enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Türkiye'de insanlardan en sık *B. melitensis* biyotip 3 izole edilmiştir. Hayvanlarda yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz; hayvanlarla yakın teması olan insanlarda (veteriner, çiftçi gibi) veya süt ürünlerini taze tüketenlerde daha sık görülmektedir.

Ülkemizde çeşitli tarihlerde yapılan araştırmalarda bruselloza ait seropozitiflik %2-6 olarak belirtilmiştir. Bildirim sisteminin iyi çalıştırılmaması nedeni ile vaka sayıları az görülmektedir (2,12). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100000), 2005 yılına gelindiğinde 14644'e ulaşmıştır (20.32/100000) (11). Bu artışın hastalık prevelansındaki gerçek artıştan çok bildirim ve tanı koyma oranlarındaki artıştan kaynaklandığı tahmin edilebilir.

Ülkemizde hastalık bildirimlerinin halen yeterli düzeyde olmadığı dikkate alınırsa, olasılıkla gerçek bruselloz prevelansı sanıldığından daha yüksektir. 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre Bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray olarak bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı'na 2005 yılında Rize ve Bartın illerinden bruselloz olgusu bildirilmemiştir. Türkiye'de brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01 olarak bildirilmiştir (11).

Brusella bakterileri hayvanlarda yaşam boyu kalmakta ve kronik enfeksiyona

yol açmaktadır (13). Hastalığın insanlara bulaşmasında üç önemli yol bilinmektedir;

1) Kontamine et, süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması, ülkemizde en sık karşılaşılan bulaş yoludur. Genellikle pastörize edilmemiş, çiğ süttten yapılmış peynirlerin yeterince bekletilmeden yenmesi ile bulaş gerçekleşmektedir. Kaşar peyniri ve yoğurt gibi ısıtılarak veya fermentasyon ile hazırlanan besinlerle ise bulaştırılmazlar. Ülkemizde en sık bulaş çiğ süttten yapılan peynir, krema ve ağlarla olmaktadır.

2) Enfekte hayvanın genital salgı, düşük materyali veya idrarının bütünlüğü bozulmuş deri veya konjunktivaya direkt teması.

3) Enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile bulaş olabileceği düşünülmekte ve 10-100 bakterinin alınması bile hastalığa neden olmaktadır (2,14)

Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ilaveten maya (yoğurt) sütü asidifiye eder. Sütün pastörize edilerek tüketildiği yerlerde, direk temasla bulaş daha ön plandadır. Direkt temasta; hayvanın genital akıntısı, düşük materyali veya idrarının hasarlı cilt ile teması yoluyla enfeksiyon alınmaktadır. İnhalasyon yolu ile de bulaş söz konusudur. Fransa’da yapılan bir araştırmada bruselloz olgularının %60’ının bu yolla olduğu saptanmıştır (15). İnsandan insana bulaş çok nadirdir, literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiş ve spermde bakteri üretilenmiştir (16). Literatürde intrauterin geçtiği tahmin edilen bir olgu bildirilmiştir. Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (17,18).

Bruselloz laboratuvarlardan kazanılmış en sık etkenlerden biridir ve bruselloz vakalarının %2’sinin laboratuvar kaynaklı olduğu belirtilmektedir. Bulaşma genelde örneklerin korunmasız olarak tutulması, besiyerlerinin koklanması, ağızla pipetleme veya enfekte aerosollerin göz, burun veya ağıza temasıyla olmaktadır (10,19). Neden olduğu ciddiyeti ve insanlar için uygun aşının yokluğundan dolayı biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilir. Bazı brucella suşlarının B kategorisi biyoterörizm ajanı olarak dikkate alınmasından dolayı; hastalığın saptanmasında hızlı ve uygun tanı araçları üzerinde yoğun ilgi vardır (20).

Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde koyunların yavrulama dönemleri ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz

aylarında daha sıktır (21,22). Bruselloz, hayvanlardan ve ürünlerinden bulaşan bir hastalık olma özelliği nedeniyle bekleneneği gibi Türkiye’de de özellikle hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı kırsal bölgelerinde daha sık görülmektedir. Hastalık tipik olarak genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (3). Ülkemizde bruselloz tanısı alan olguların %50-60’ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar, hastaların %10-15’ini, 65 yaş üzeri olgular %10’unu oluşturmaktadır. Bruselloz olguları değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında büyük bir fark görülememiştir (21,23).

2.1.3. Bakteriyolojik özellikler

2.1.3.1. Bakterinin türleri

B. melitensis (3 biyotip), esas olarak koyun ve keçilerde; *B. abortus* (9 biyotip) sığır ve mandalarda; *B. suis* (5 biyotip) domuzlarda enfeksiyon yapmaktadır. *B. canis* köpeklerde enfeksiyon yapmakta olup, insanlarda nadiren hastalık yapar. *B. neotoma* ratlarda enfeksiyon yapar. *B. ovis* koyunlardan izole edilmiştir. *B. neotomae* ve *B. ovis* insanda patojen değildir ve birer biyotipi mevcuttur (5,10). İnsanlar üç klasik brucella türü ile enfekte olabilirse de dünya genelinde olguların çoğundan en invaziv ve patojenik tür olan *B. melitensis* sorumludur. Patojenite yönünden *B. melitensis*’i *B. suis* izlemektedir *B. abortus* ise Patojenite yönünden insanlarda *B. melitensis* ve *B. suis*’e göre daha hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır (10). İnsanlarda *B. neotomae*, *B. ovis* ve *B. suis* biyotip 2’ye bağlı hiçbir enfeksiyon bildirilmemiştir. Keza insanlar da *B. canis* ve *B. abortus* biyotip5 ile çok nadiren enfekte olmaktadır (24).

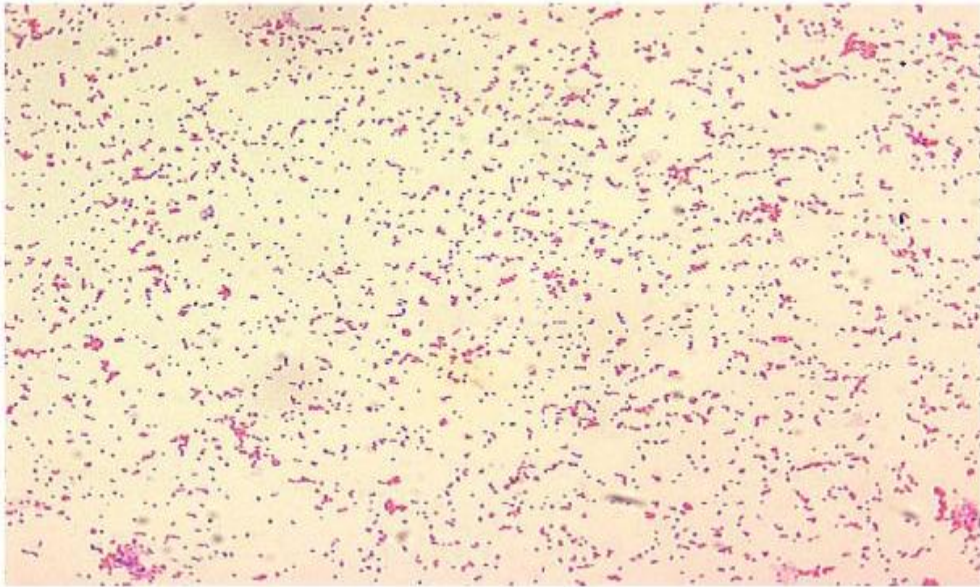
Brucella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları için başlıca 4 ana test uygulanmaktadır. Bunlar CO₂ gereksinimi, hidrojen sülfür (H₂S) üretimi, bazik fuksin ve tiyonin boyaları ile inhibisyona duyarlılık ve monospesifik A, M ve R serumları ile aglütinasyondur (25).

Filogenetik olarak *Brucella* cinsi; bakterilerin *Rhizobiaceae* grubuna aittir. Ayrıca *Proteobacteria* sınıfının α -2 alt sınıfında yer almaktadır ve bu sınıf ise *Bartonella*, *Rochalimaea*, *Ochrobacterium* ve *Agrobacterium* ile yakın ilişkilidir (14).

DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları; bilinen 6 *Brucella* türü arasında %90'dan fazla benzerliği ortaya koymaktadır (26).

2.1.3.2. Görünüm ve boyanma özellikleri

Brucella türleri 0.5-0.7 µm eninde, 0.6- 1.5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde Gram negatif bakterilerdir. Tek olarak, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler, veya küçük kümeler halinde bulunurlar. Sporsuz ve hareketsizdirler. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarda ve R koloni şekillerinde, bu kapsül kaybolur. *Brucella* bakterileri aerob ve mikroaerofil bakteriler olup respiratuvar tipte hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonileri, eski kültürlerde, esmer renkte görülebilir (25,27). Küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Çomaklar genellikle tek, daha az sıklıkla ikili kısa zincirler veya küçük kümeler halinde görülür (2).



Şekil 2.1: *B. melitensis* kolonileri (28)

Gerçek asit-fast olmadıkları halde zayıf asitlerle dekolorizasyona dirençli olduklarından modifiye Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile kırmızı renkte boyanırlar.

Kültürlerinde tek tek rastlanmasına karşın dokulardan yapılan imprintlerde kümeler halinde görülürler. Bipolar boyanma özelliği göstermezler (29).

2.1.3.3.Üreme, biyokimyasal ve dirençlilik özellikleri

Brucella cinsi bakteriler insanlarda hastalığa neden olan diğer bakterilere göre daha uzun bir bölünme zamanına (2.5-3.5 saat) sahiptirler ve klinik örneklerden izolasyon için uzun süre (30 gün veya daha fazla) gerekmektedir (3,30). *Brucella* cinsi bakteriler organizmadan yeni ayrıldıklarında; besiyerinde yavaş ürerler ve ilk izolasyondan sonra buyyon ve jelöz gibi basit besiyerinde de üremeye alışırlar (31). Bazı kökenler (*B. abortus* ile *B. suis*'in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO₂'e gereksinim duyarlar. Genel kullanım besiyerlerinde üremede güçlük gösterirler. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerine gereksinim duyarlar. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler. Besiyerleri olarak; Brain-Heart İnfüzyon yarıkatı besiyeri, karaciğer infüzyon agar, trypticase soya agarı, *Brucella* buyyonu ve agarı gibi besiyerleri kullanılabilir. Optimal üreme ısısı 37°C (20-40°C arasında üreyebilirler) ve optimal pH 6.6-7.4 arasındadır (32).

Serum dekstroz agar veya diğer saydam besiyerlerinde 48 saatten sonra küçük, şeffaf, yüzeyden kabarık, yuvarlak ve düzgün kenarlı, nemli, parlak yüzeyli, şebnem tanesi görünümünde koloniler oluştururlar. Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonilerinin eski kültürlerde esmer renkte görülebilir. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, doğada sadece R koloni yapabilen türler de (*B. canis* ve *B. ovis*) vardır (2).

Tüm *Brucella* spp. katalaz pozitifler, eritrositleri lize etmezler, indol ve asetil metil karbinol (Voges Proskauer) oluşturmazlar, metil red ve o-Nitrophenyl-Beta-D-galactopyranoside (ONPG) negatiftirler, sitratlı besiyerlerinde üreyemezler (33). *B. neotomae* dışında, besiyerlerinde karbonhidratlardan asit oluşturmazlar. *B. ovis*, *B. neotomae* ve *B. abortus*'un bazı suşları hariç tüm *Brucella* türleri oksidaz pozitifdir. *B. ovis* hariç diğer türler nitratları indirgerler (5).

Üreaz aktiviteleri değişken olup *B. suis* 15-20 dakikada, *B. abortus* 2 saatten sonra üreaz etkinliği göstererek besiyerinin rengini kızartırlar. *B. melitensis* saatler sonra veya olumsuz sonuç verir. Metil kırmızısı testi olumsuzdur. *B. suis* en çok ve en uzun süre *B. abortus* daha az ve *B. melitensis* en az ve kısa süre H₂S oluştururlar. Brusella bakterilerine karşı ilk defa izole edilen bakteriyofajlar , hem genus hem de tür düzeyinde identifikasyon için kullanılmaktadır.

Brusella fajları 6 grupta sınıflandırılmıştır;

Grup 1: Tbilisi (Tb), Grup 2: Firenze (Fi), Grup 3: Weybridge (Wb), Grup 4: Berkeley (BK0,BK1,BK2), Grup 5: R, R/O, R/C, Grup 6: İzatnagar (İz). Tb, Fi, Wb ve Berkeley fajları R formundaki Brusella bakterileri için litik değildir. R/C fajı S formundaki Brusella türleri ile *B. melitensis* ve *B. suis* dahil bazı Brusella türlerinin R kolonilerinde litik etki göstermektedir. Tb fajı rutin test dilüsyonunda (RTD) *B. abortus*'un S kültürlerini lizise uğratar. Fakat *B. suis* ve *B. melitensis* kültürleri etkilenmez. *B. suis* RTD'nin 10⁴ katı konsantrasyonda kısmen lizise uğramasına rağmen *B. melitensis* Tb fajı ile hiçbir şekilde lizise uğramaz (27,32).

2.1.3.4.Değişik ortamlardaki yaşam süreleri ve antibiyotik duyarlılıkları

Brucella bakterileri ısıtılmaya, iyonizan radyasyona ve dezenfektanlara dayanıksızdırlar, canlılıklarını 56°C de yitirirler, 60°C de ısıtılmakta 10 dakikada, %1 fenol eriyiğinde ise 15 dakikada ölürler, sterilizasyondan emin olmak için 85°C gerekir. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Süt içinde 17 gün, tuzlanmış domuz etinde 3 hafta, dondurmada 1 ay, tereyağında 142 gün yaşadığı; insan idrarında en az 7 gün, çeşme suyunda 8°C de 57 gün, 25°C de ise 10 gün canlılığını koruduğu, düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, hayvan dışkısında açıkta 100 gün, toprakta 10 hafta, ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay canlı kaldığı, keçi sütünden yapılmış peynirde soğukta 6 aya kadar, gübrede 2 yıldan daha uzun süre canlılıklarını sürdürebildiği bildirilmiştir. %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içerende ise 1 ay yaşayabilir. Bu nedenle salamura peynirlerin yapılış tarihleri tenekelerin üzerinde yazılı olmalı ve tuz oranına dikkat edilmelidir. Oda ısısındaki peynirde 2 ayda ölmektedir. Pastörizasyonla çabuk ölmelerinin epidemiolojik değeri vardır. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği için, yoğurt

ise asiditesi fazla olduğundan hastalığı bulaştırmazlar (2,3,34,35,36).

Brucella türlerinin çoğu gentamisin, tetrasiklin ve rifampisine 3. kuşak sefalosporinler ve trimetoprim/sülfametoksazol'e (TMP/SMZ) duyarlıdır. Birçok *Brucella* suşu Penisilin, polimiksin, sefalosporin, basitrasin, linkomisin ve nistatine dirençlidir (2,5).

2.1.3.5. Antijenik yapıları

Somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri ve dış membran proteinleri hariç *Brucella* antijenleri tüm suşlarda ortaktır (37,38). Aglütinin absorpsiyon ve jel difüzyon tekniği ile yapılan incelemelerde *Brucella*larda somatik A ve M antijenleriyle (Ag) bir yüzeyel L zarf antijeni bulunduğu gösterilmiştir. Daha çok *B. abortus* kökenlerinde bulunmuş olan L antijeni; organizmadan yeni ayrılan bakterilerde var olup onların immün serumlarla aglütinasyonuna engel olmakta ancak 100 °C'de 30 dakika ısıtıldıktan sonra ortadan kalkmaktadır. Bu özelliği ile *Salmonella*'lardaki Vi Ag'ye benzemektedir (3,31). *B. abortus* ve *B. suis*'de A antijeni fazla, M antijeni az *B. melitensis*'de ise M antijeni fazla A antijeni az miktardadır. Bu miktarlar oran olarak ifade edildiğinde *B. abortus* ve *B. suis*'de A'nın M'ye oranı 20/1 iken, *B. melitensis*'de bu oran 1/20 dir. Görüleceği gibi serolojik metodlar ile *B. melitensis*'i *B. abortus* ve *B. suis*'den ayırmak mümkün olmakta fakat *B. abortus*'u *B. suis*'den ayırt etmek olası görülmemektedir (5).

Brucella spp. ile *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* Kaufmann-White grup N, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis* gibi bakteriler arasında çapraz reaksiyonların sebebi bu bakterilerin LPS tabakalarındaki N-formil perosamin'lerin birbirine olan benzerlikleridir (39).

2.1.3.6. Outer membran proteinleri

Brucella türlerinin diğer önemli virülans faktörleri OMP'ler grup 1 (88-94 kDa), grup2 (35-40 kDa) ve grup 3 (25-30 kDa) olmak üzere 3 gruba

ayrılmışlardır. Grup 2 proteinleri aynı zamanda porin proteinleri olarak da bilinmektedir. Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin tersine *Brucella* türlerinin dış membranı fosfotidiletanolamin yerine fosfotidilkolinden zengindir. Bu özellik nedeni ile bakterinin LPS tabakasının polimiksin gibi antibiyotiklere bağlanamadığı ve dolayısı ile söz konusu antibiyotiklere karşı bakteride direnç geliştiği ileri sürülmektedir (40). OMP2 porin protein profillerinin *Brucella* türlerini sınıflandırmada kullanılabileceği bildirilmektedir. Tiyonin duyarlılığı *Brucella* cinsi mikroorganizmalarının tür ve biyotip tanısında kullanılan birkaç testten biridir. Tiyonin minimum 0.7nm çapında partiküller içeren hidrofilik bir boyadır. Porin kanallarının bu boyanın penetrasyonunda başlıca rol oynadığı ileri sürülmektedir. Tiyonin varlığında üreme kabiliyetinin olmayışının OMP2a geninden 108 bp'lik bir segmentin delesyonuna bağlanmaktadır. Bruselloza bağlı etkin koruyucu bağışıklığın ortaya çıkmasında CD4 yardımcı T lenfositleri ve CD8 sitotoksik T lenfositlerin efektör hücreler olarak rol aldıkları, hücresel ve humoral bağışıklığın birlikte rol oynadıkları görüşü hakimdir (41). Hücresel bağışıklıkta ve bunun bir göstergesi olan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında başlıca OMP lerin rol oynadıkları belirtilmektedir. Humoral bağışıklıkta ise LPS antijenler (A ve M epitopları) rol oynarlar (42).

2.1.3.7.Üremeleri için gerekli besiyerleri ve özellikleri

Genel kullanım besiyerlerinde üremede güçlük gösterirler. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerine gereksinim duyarlar. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler (32). *B. abortus* biyotip 2 ve *B. ovis*, üremeleri için besiyerine %5-10 oranında katılmış serumla ihtiyaç gösterirler (43).

Brucella türlerinin izolasyonunda bugüne kadar birçok besiyeri geliştirilmiştir. Organizmaların üretilmesinde en çok kullanılan besiyeri serum-dextrose agar, serum-tryptose agar ve serum-tyrticase agardır. Bunların her biri ayrıca kullanılan selektif besiyerlerine temel teşkil ederler. Brusellaların kontamine materyallerden izolasyonunda diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe etmek

amacıyla temel besiyerlerine çeşitli antibiyotiklerin ve boyaların katılması ile birçok selektif besiyerleri geliştirilmiştir (5,44). Basitrasın, polimiksin ve aktidion eklenen serum dekstroz agarın (SDA) bütün brusella türlerinin üremesini teşvik eden en ideal besiyeri olduğunu bildirmiştir (45).

2.1.3.8.Besiyerlerindeki inkubasyon süreleri ve görünüşleri

Brusella cinsi bakteriler insanlarda hastalığa neden olan diğer bakterilere göre daha uzun bir bölünme zamanına (2.5-3.5 saat) sahiptirler ve klinik örneklerden izolasyon için uzun süre (30 gün veya daha fazla) gerekmektedir (3,30). Brusella cinsi bakteriler organizmadan ayrıldıklarında; besiyerinde yavaş ürerler ve ilk izolasyondan sonra buyon ve jelöz gibi basit besiyerinde de üremeye alışırlar (31). Brusella kolonileri uygun katı besiyerine ekilmelerinden itibaren 3 günlük bir inkübasyondan sonra gözle görünür hale gelirler. Selektif besiyerlerine ekim üremeyi bir süre geciktirebilir. Koloni oluşumu dördüncü günde gözlenmez ise kültürlerin negatif olarak değerlendirilmesinden önce 8-10 günlük bir inkübasyona bırakılması önerilmektedir. Koloniler 3-4 günlük inkübasyon sonrasında indirekt güneş ışığında incelendiklerinde 1-2mm çapında, sarı bal renginde, şeffaf, düz kenarlı ve şebnem tanesi görünümündedir. Zamanla daha koyu bir renk alarak büyürler, ancak şeffaftırlar. Kolonilere yukarıdan bakıldığında konveks ve inci beyazı rengindedir (5,24). Gram boyamada, gram negatif kokobasiller veya kısa çomaklar şeklinde görülen bakterilerin kolonilerinden brusellaya özgü antiserumlarla la aglütinasyon testi uygulanır. Pozitif aglütinasyon testi, izolatın brusella olduğunun ilk kanıtıdır. Bundan sonra yapılacak işlemler tür ve biyotip tanısına yöneliktir (5,44).

2.1.3.9.Tür identifikasyonu

Tür identifikasyonu başlıca iki ana yöntemle tayin edilir. Bunlardan ilki Tibilisi fajı ile lizisdir. İkinci yöntem ise, monomerik metotlarla izolatların 14 çeşit amino asit ve karbonhidratı oksidasyon ile metobolize etme kabiliyetlerinin incelenmesidir. Oksidatif metabolik testler zaman alıcı, yetişmiş elemana ihtiyaç gösteren pahalı testler olduğundan ancak referans laboratuvarlarında taksonomik amaçlı çalışmalarda

kullanılmaktadır (42). Rusya'nın Tbilisi eyaletinde izole edilip Tbilisi (Tb) adı verilen faj son derece stabil olduğundan referans faj olarak tür tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tb fajı rutin test dilusyonunda (RTD) yani tam bir lizisin görüldüğü minimal faj konsantrasyonunda sadece smooth B. abortus kültürlerini lize eder (25).

Katalaz ve çoğu kez oksidaz pozitifler. Karbonhidratlardan asit yada gaz yapmamakla beraber, glikozu az miktarda kullanırlar. Nitratları nitritlere indirgerler. Üreaz aktiviteleri değişken olup B. suis 15-20 dakikada, B. abortus 2 saatten sonra üreaz etkinliği göstererek besiyerinin rengini kızartırlar. B. melitensis saatler sonra veya olumsuz sonuç verir. Sitrat deneyi ve ONPG (Orthonitrophenyl-beta-D-galactopyranoside) negatiftir. İndol ve asetil metil karbinol (Voges Praskauer) oluşturmazlar. Metil kırmızısı testi olumsuzdur. B. suis en çok ve en uzun süre B. abortus daha az ve B. melitensis en az ve kısa süre H₂S oluştururlar. Brusella bakterilerine karşı ilk defa izole edilen bakteriyofajlar, hem genus hem de tür düzeyinde identifikasyon için kullanılmaktadır. Brusella fajları 6 grupta sınıflandırılmıştır. Grup 1: Tbilisi (Tb), Grup 2: Firenze (Fi), Grup 3: Weybridge (Wb), Grup 4: Berkeley (BK0, BK1, BK2), Grup 5: R, R/O, R/C, Grup 6: İzatnagar (İz). Tb, Fi, Wb ve Berkeley fajları R formundaki Brusella bakterileri için litik değildir. R/C fajı S formundaki Brusella türleri ile B. melitensis ve B. suis dahil bazı Brusella türlerinin R kolonilerine de litik etki göstermektedir. Tb fajı rutin test dilusyonunda (RTD) B. abortus'un S kültürlerini lizise uğratır. Fakat B. suis ve B. melitensis kültürleri etkilenmez. B. suis RTD'nin 10⁴ katı konsantrasyonda kısmen lizise uğramasına rağmen B. melitensis Tb fajı ile hiçbir şekilde lizise uğramaz (27,32). Brucella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları başlıca dört temel test ile yapılmaktadır. Bunlar; A) CO₂ gereksinimi, hidrojen sülfid (H₂S) üretimi, B) bazik fuksin ve tiyoin boyaları ile inhibisyona duyarlılık ve C) monospesifik A, M ve R anti-serumları ile aglutinasyondur (24,39). B. abortus'un bazı biyotipleri genellikle ilk izolasyonlarında ve B. ovis her zaman üremeleri için %5-10 CO₂'e ihtiyaç gösterirler (35,36). Yeni izole edilen suşların kültür pasajlarına başlamadan önce CO₂'e olan ihtiyacının kontrol edilmesi, aksi halde takip eden pasajlarda bu gaza olan ihtiyacın yitirilebileceği ve H₂S testinin de ilk pasajlarda uygulanmasını ve kurşun asetatlı kağıtların dört gün süreyle hergün değiştirilerek kontrol edilmesi gerektiği bildirilmektedir (5,46).

Temel besiyerlerine 1/50000 katılan bazik fuksin ve tiyinin varlığında *Brucella* türlerinin üreme kabiliyetlerinin belirlenmesi, biyotiplendirmede kullanılan testlerdendir (5,44). Bu boyalar, kömür katranından elde edilmekte; bakterilerin bu maddelerle doğada karşılaşmaları pek mümkün olmamakta ve muhtemelen bu boyaların kimyasal yapılarının memeli dokularında bulunan bazı maddelere benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (24). Esendal ve ark. Tiyonin 40, 20 ve 10 mikrog/ml ve bazik fuksinin 20 ve 10 mikrog/ml konsantrasyonundaki solusyonlarına emdirilmiş disklerin kullanımının, *Brucella* spp. üzerinde bu boyaların bakteriyostatik etkilerinin incelenmesinde güvenilir bir metod olduğunu bildirmişlerdir (47).

Tüm “smooth” brucella suşları anti-A anti-M veya her iki monospesifik anti-serum ile aglutine olurlar. Bu iki yüzey antijeninin “smooth” suşlarda dağılımının kantitatif bir farklılık göstermesi, A ve M monospesifik antiserumların biyotiplendirmede kullanımının temelini oluşturmuştur. A ve M antijenleri türlere ve biyotiplere göre farklı orandadırlar. *B. abortus*’un biyotip 1, 2, 3, ve 6; *B. suis*’in biyotip 1, 2, 3; *B. melitensis*’in biyotip 2 ve *B. neotomae*’nin A antijeni dominant iken *B. abortus*’un biyotip 4, 5, 9; *B. suis*’in biyotip 5 ve *B. melitensis*’in biyotip 1 inde M antijeni dominanttır (46).

Tablo 2.1. Brusella türlerinin ayırt edici özellikleri.

Tür	Biovar	CO ₂ ihtiyacı	Üreaz etkinliği	H ₂ S üretimi	Boyalarda Üreme					Aglütinasyon			Tb faji eritme	
					Tiyonin			Bazik fuksin		Anti A	Anti M	Anti R	RTD	10000xRTD
					a	b	c	a	b	-	+	-	-	-
<i>B. melitensis</i>	1	-	D	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
	2	-	D	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
	3	-	D	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
<i>B. abortus</i>	1	±	1-2h	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+
	2	+	1-2h	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
	3	±	1-2h	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	4	±	1-2h	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+
	5	-	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	6	-	1-2h	±	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	7	-	1-2h	±	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	8	+	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	9	±	1-2h	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
<i>B. suis</i>	1	-	0-30dk	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	2	-	0-30dk	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	3	-	0-30dk	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>B. rangifer</i>	4	-	0-30dk	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
<i>B. neotomae</i>	1	-	0-30dk	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+
<i>B. ovis</i>	1	+	0	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
<i>B. canis</i>	1	-	0-30dk	-	+	+	+	-	±	-	-	+	-	-

2.1.4. Patogenez

Brusella bakterisi, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğerk mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, aksiller, servikal, supraklavikular) yapar. Bakterinin oral yoldan alımında mide asidinin yetersizliğı veya herhangi bir ilaçla ya da diyetle nötrale edilmiş olması, bakterinin geçişini kolaylaştırır. Bu durumda B. abortus daha fazla saptanabilir (3). Daha sonra hematojen yolla retikulo endotelyal sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Yerleştiğı başlıca organlar; karaciğer, dalak, kemik iliğı, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlerdir. Brusella cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Bakterilerin hücre içinde canlı kalabilmeleri, nötrofillerde myeloperoksidaz- hidrojen peroksit sistemini baskılayan, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunu engelleyen ve oksidatif hasara karşı koruyan bazı maddeler ve enzimler sentez etmelerine bağılıdır. İntrasellüle mekanizmalar ile öldürülemeyen bakteriler yerleştiğı RES organlarını büyütür. Hücre içerisinde büyümekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajandan uzun süre korunmuş olur. Bu nedenle tedavinin uzun sürmesi gerekmektedir. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır.

Özellikle karaciğer, dalak, ve kemik iliğinde epitelooid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur.

Brusella bakterilerinin majör virölans faktörleri S-LPS'dir. Dolayısıyla S-LPS taşımayan B. canis ve B. ovis suşları, düşük virölansa sahiptirler ve serum antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar. Hastalığın klinik tablosu, sorumlu brusella türüne göre değişmektedir. En virölan suş *B. melitensis*'tir. B. suis'de invaziv etkilidir ve yerleştiğı bölgede fokal nekroz ve süpürasyonlara sebep olur. B.abortus daha az invazivdir, hafif bir hastalık tablosuna yol açar ve invaze olduğu organda nekroz ve süpürasyon içermeyen granülomlar oluşturur. B. canis ise hafif bir hastalık tablosu oluşturur (48).

Normal insan serumu bazı Brusella türlerine bakterisid etki gösterir ve

polimorf nüveli lökositler tarafından fagosit olmaları için opsonize eder. *B. melitensis* serumun bakterisid etkisine dirençlidir ve bu etkenin diğer türlere göre daha virulan olmasını açıklar. Bakteriler lenf bezleri, karaciğer, kemik iliği ve diğer retiküloendotelyal sistemde (mononükleer fagositer sistem) intrasellüler olarak çoğalırlar. Burada hızla ölebildikleri gibi çoğalarak fagositik hücreyi harap da edebilirler (49).

Toksik olduğu tespit edilen hücre duvarının bir komponentinin barsak bakterilerinin endotoksini ile benzer olduğu ve hastalık patogeneze yardımcı olduğu düşünülmektedir. Endotoksin niteliğindeki bu maddenin virulan ve avirulan suşlarda aynı yapı ve miktarda olduğu, fakat virulan suşlarda avirulan olanlara göre hücre içinde daha çabuk üredikleri belirtilmektedir. Endotoksine karşı duyarlı olmanın, hastalandırıcılıkta rolü olduğu sanılmaktadır. Ayrıca hayvanın fetüs zarlarında brusellalar için bir gelişme faktörü olan eritritol yapısında bir madde saptanmış olup, gebe hayvanların brusellalara karşı duyarlı olmaları bu şekilde açıklanmaktadır. İnsan plasentasında eritritol bulunmaz. Bundan dolayı insanlarda genellikle, brusella enfeksiyonlarına bağlı abortuslara rastlanmaz. Daha çok *B. melitensis*'te olmak üzere S-R varyasyonu ile birlikte geriye dönücü olmayan bir virülans azalması görülmektedir. İnekler çoğu zaman *B. abortus*, bazen *B. melitensis*, nadir olarak da *B. suis* ile enfekte olurlar. Bu hayvanlarda enfeksiyon akut belirtiler ile birlikte veya bunları göstermeden septisemi şeklinde kendini gösterir ve mikroorganizmalar lenf nodülleri, dalak ve karaciğerin retiküloendotelyal hücrelerine ve ürogenital sisteme yerleşir.

Hayvanların sütü ile bakteriler bol miktarda dışarı çıkar. Sığırlar arasında enfeksiyonun yayılmasında en tehlikeli yol, sürüler içine karıştırılıp enfekte olan boğaların daha sonra suni tohumlama amacı ile kullanılmalıdır. Keçiler ise genellikle *B. melitensis* ile enfekte olurlar ve enfeksiyonun insana bulaşmasında etkili kaynağıdır. Zira bir keçi yaklaşık 6-7 ay kadar sürekli bakteri saçmaktadır. Koyunlarda enfeksiyon etkeni çoğu zaman *B. melitensis*, bazen de *B. abortus* veya *B. suis*'tir. Koyunlar, keçilere oranla etrafta daha kısa süreyle bakteri yayırlar.

Domuzlar *B. suis* ile enfekte olmaktadır. Ayrıca, *B. abortus* ve nadiren *B. melitensis* hastalık oluşturabilmektedir. İnsanlarda *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* ve *B. canis* dışında Rusya da çiftçiler arasında Ren geyiğinden kaynaklanan *B.*

rangiferi terandi'nin oluşturduğu 1975 de 10 ve 1976 da 11 olgu bildirilmiştir (34). Brusella enfekte ettiği konakta hem hücrel hem de humoral immun yanıt meydana getirir. Humoral immünite reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hücrel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır.

Hastalığın 7-10. Günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, intrasellüler mikroorganizma öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir (50). Brusellozda şimdiye dek belirlenebildiği kadarı ile humoral immünite S-LPS'ne karşı gelişmektedir (51).

Akut enfeksiyonda ilk olarak IgM artar ve ilk hafta (veya haftalar) içinde tanımlanan tek immünglobulin olabilir. IgM antikorları hastalığın başlangıcından sonraki 3 ay civarında düşmeye başlar. IgG antikor seviyesi ise genellikle hastalığın ikinci haftasında artmaya başlar ve tedavi edilmemiş hastalarda en az 1 yıl yüksek kalır. IgA antikorlar IgG den sonra tanımlanabilir fakat tanıda değeri yoktur. Yeterli tedavi edilmemiş hastalarda brusellaya spesifik IgG'lar genellikle görülmez veya başlangıçtan sonraki 6 ay içinde çok düşük seviyelere iner.

IgG antikor titrelerinin persistan yükseliği RES'deki veya diğer enfeksiyon odağındaki intrasellüler organizmaların varlığını sürdürmesine bağlı olabilir. Bu bir teoridir ve ilave çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Reenfeksiyon veya eksaserbasyonda IgG ve muhtemelen de IgM titrelerinde yükselme olur. Bununla birlikte bruselloz relapsında IgM antikorlarının yüksek seviyede kalması tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bruselloz relapsı olan hastalarda IgG de artışı görülmesine rağmen IgM de artış görülmemiştir. Bazı hastalarda RF ve ANA pozitifliği saptandığı için, akut bruselloz sıklıkla immun kompleks hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen esasında mikroorganizmanın kendisi olan enfeksiyona bağlıdır (10,41,52).

2.1.5. Klinik belirti ve bulgular

Bruselloz sistemik bir hastalık olup çok geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Genelde semptomlar nonspesifiktir. Yaklaşık 2-3 haftalık inkübasyon (bu süre 1 haftadan 3 aya kadar değişebilir) periyodunu takiben akut ahistalık semptomları ortaya çıkar (3,53). Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, kas-eklem ağrıları ve subfebril ateşle, yani genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Brusellozda beliri ve bulgular nonspesifiktir, herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Hastalık altta yatan hastalık olup olmamasına, kişinin immun durumuna ve bakterinin türüne bağlıdır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik olabilir. Akut brusellozda genellikle kırgınlık, baş ağrısı ve anoreksi görülür. Yoğun terleme, üşüme, ateş ve zayıflama vakaların %90'ından fazlasında görülür. Kilo kaybı miyalji ve artralji, sırt ağrısı görülür (2,3,52). Hastalarda yorgunluk, halsizlik bulguları ile birlikte intermittan veya remittan ateş olur. Ateş üşüme, titreme ile 40-41°C'ye kadar yükselebilir. Ateş genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C'ye dek iner. Üç-beş günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateşin tekrar yükseldiği görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, bruselloz için tipik ondulan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondulan ateşe sık rastlanmamaktadır. Brusellozda ateş genellikle remittan veya intermittan olarak seyreder (54). Fizik muayenede, hastalarda %10-20 oranında lenfadenopati (LAP), %20-30 oranında da hepatomegali ve splenomegali izlenir. Belirli bir organ tutulumu ön planda ise hastalık fokal veya lokalizedir (3). Hastalık, semptomların süresine göre; akut (8 haftadan kısa), subakut (8-52 hafta) ve kronik (52 haftadan uzun) olarak sınıflandırılmıştır (55,56).

1. Akut form: Bu tipik form olup, semptomlar 8 haftadan kısa sürelidir. Özellikle geceleri yükselen ateş, halsizlik, başağrısı, kilo kaybı, artralji, miyalji, kabızlık, iştahsızlık, sırtağrısı görülebilir. Fizik muayenede ateş (%95), hepatomegali (%20), splenomegali (%20-30), servikoaksiller bölgede hafif lenfadenopati (%12-20) vardır. Hastalarda genellikle lökositoz görülmez. Olguların üçte birinde lökopeni görülür. Bazı olgularda anemi, trombositopeni görülebilir. Sedimentasyon artışı hastaların %25'inde saptanabilir. Bu devrede kan kültüründe izolasyon sıktır (3, 57).

2- Subakut form (Ondulan tip): Semptomların süresi 8-52 hafta

arasındadır. Bu gruba tedavi almamış, yetersiz tedavi almış, ya da doğru olmayan tedavi almış hastalar girmektedir. Semptomlar hafif olup artrit daha sıktır. Genç erkek hastalarda orşit ve epididimit sık görülür. Sıklıkla hepatomegali vardır (3,57).

3. Kronik form: Hastaların şikayetlerinin 1 yıldan fazla (52 haftadan uzun) sürdüğü devre olup nüks ve komplikasyonların izlendiği dönemdir. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla değildir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz kas ağrıları bel baş ağrısı gibi depresif belirtiler ön plandadır. Oküler hasar (episklerit, üveit) ve spondilit izlenebilir. Bu dönemde bakterinin izolasyonu kemik iliğinden yapılabilir; ayrıca düşük oranda kan kültüründen de izole edilebilir (3,57). Tedavi sonrası birkaç ay içinde yeniden ortaya çıkan brusella enfeksiyonları nüks(relaps) ya da reenfeksiyona bağlıdır. Olguların %5'inden fazlasında relaps görülür. Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Genellikle viral bir hastalık veya travma sonrası ortaya çıkar. Relapsın sebebi bakterilerin fagositler içinde, granülomlarda ve süpüratif odaklarda bulunmasıdır. Yüksek ateş ve daha şiddetli semptomlarla seyredebilir ve reenfeksiyondan ayrılması güçtür (2).

2.1.6. Komplikasyonlar

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

2.1.6.1. Kas iskelet sistemi bulguları

Ateşle birlikte en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Osteoartikuler komplikasyonlar vaka serilerinde %10-80 olarak rapor edilmiştir (3). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, kareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların non spesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Hastaların bir kısmı nörotik olduğu düşünülerek psikiyatri kliniklerine dahi gönderilebilirler. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en sıktır. Spontan ağrı dışında hareketlede duyarlılık artar. Tedaviye başladıktan sonra kısa süre içinde

şikayetler azalır veya kaybolur. Tedavinin erken kesildiği veya yeterli dozda uygulanmadığı durumlarda şikayetler tekrar ortaya çıkabilir. Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el, ayak bileklerini tutar (58). Spondilit genellikle hastalığın 1-2. ayında ortaya çıkar, ateşle ilgili değildir. Spondilit brusellozlu hastaların %10-65 inde görülür. Hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet, abseleşmeye neden olabilir. Spondilitle beraber sakroileit, nörobruselloz, genç erişkin hastalarda orşit, epididimit görülebilir. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma %90 vakada saptanabilir (2,3). Çoğu olguda tutulum monoartikülerdir, hastalarda sıklıkla gece ağrıları ve lasek testi pozitifliği vardır (3,56). Bruselloz artritinde eklem sıvısı incelendiğinde mononükleer hücrelerde artış vardır ve vakaların yarısında bakteri tespit edilebilmektedir. Bazı hastalarda ise dolaşan immün komplekslere bağlı reaktif postenfeksiyöz spondiloartropati meydana gelebilir. Artrit ve sakroileit akut hastalıkta ve pediatrik hastalarda daha sık görülürken; spondilit, vertebral osteomyelit ve paravertebral abse sıklıkla kronik hastalıkta ve yaşlı hastalarda görülür (3).

2.1.6.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Hastaların %70'inde GİS semptomları bulunmaktadır. Bunlar arasında, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal veya kabızlık, kilo kaybı yer alır (2,3). *B. melitensis*'in yol açtığı kolit ve ileit olguları bildirilmiştir. Brusellozlu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. *B. abortus* granümatöz hepatit yaparken, *B. melitensis* enfeksiyonunda periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülebilir. Bununla beraber karaciğer fonksiyon testlerindeki artış yüksek değildir. Karaciğer ve dalakta süpüratif abse gelişimi *B. suis* bağlı enfeksiyonlarda daha sık görülmektedir. Hepatik lezyonlar antimikrobiyal tedavi ile düzelir. *Brusella* türleri nadiren kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilirler. Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir (3,59).

2.1.6.3. Hematolojik bulgular

Hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni oluşabilir; lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir (2,3). Hematolojik anormallikler genellikle geçici olup başarılı bir antimikrobiyal tedaviden sonra normale dönmektedir (3). Yetişkin hastaların %1'inde ve çocukların %4'ünde trombositopenik purpura tanımlanmıştır. Trombositopeni ağır olabilir ve bazı hastalarda steroid tedavisi veya splenektomiye ihtiyaç duyulabilir (56).

2.1.6.4. Nörolojik bulgular

Brusellozda her ne kadar depresyon ve mental bozukluklar görülse de, santral sinir sistemine direkt invazyon olguların %5'inden azında görülür. Sinir sistemi komplikasyonları arasında; menenjit, ensefalit, miyelit, radikülönörit, beyin absesi, epidural abse, demiyelinizan sendrom ve meningovasküler sendromlar yer almaktadır. Bunlar içinde en sık akut veya kronik menenjit görülür. Hastalıkta ilk belirti olabileceği gibi geç dönemde de ortaya çıkabilir. Vakaların %50'sinden azında ense sertliği meydana gelir. BOS incelemesinde lenfositik pleositoz vardır, protein seviyesi artmış, glukoz seviyesi normal veya azalmış bulunur. Gram boyama genelde negatiftir ve olguların ¼ ünden azında kültür pozitifliği vardır. BOS'da özgül antikorların varlığıyla tanı konur (3,60,61).

2.1.9.Tedavi

Brusella türlerinin intrasellüler yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide problemler yaratmaktadır. İn vitro çalışmalarda birçok antibiyotiğin brusella suşlarına etkili olmasının belirlenmesine karşın, bu bakterilerin makrofaj ve retiküloendoteliyal sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle in vivo tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır. Bu nedenle verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar içine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmaması ve tercihen bakterisid etkili olması gerekir. Tedavide başarı, ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya ve tedavi süresini uzun tutmaya bağlıdır. Antibakteriyel ajanlar brusellozun tedavisinde semptomların süresini kısaltır ve komplikasyonların insidansını azaltır (3,56,62).

Tedavi rejiminin seçimi ve antimikrobiyal tedavinin süresi fokal hastalığın varlığına ve hastanın yaş, gebelik, alerji gibi şartlarına bağlı olarak seçilmelidir. Brusella bakterilerine invitro etkili antibiyotikler; tetrasiklinler, trimetoprim/sulfametoksazol, rifampisin ve florokinolonlardır (63). İn vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler in vivo tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır (3,64). Diğer aminoglikozitlerin kullanımına yönelik çalışmalar da yapılmaktadır, streptomisin yerine gentamisin (5mg/kg/gün) veya netilmisin (10-14 gün) kullanılabilir. Tobramisine in vitro direnç vardır (3,61,65,66).

Ko-trimaksazol, bruselloz tedavisinde başta monoterapi şeklinde uygulanmış, ancak yüksek relaps oranları nedeniyle terkedilmiştir. Ko-trimaksazol, rifampisin veya aminoglikozitlerle kombine edilerek 8 yaşından küçük çocuklarda, gebelerde, emziren annelerde ve tetrasiklin türevlerine intoleran hastalarda kullanılabilir (3,66,67). Kinolonlar, hücre içinde geçişlerinin iyi olması nedeniyle bruselloz tedavisinde monoterapi olarak denenmiş, fazla relaps görülmesi üzerine kombine tedavi rejimleri içinde kullanımına başlanmıştır (3,66). Yine makrolitlerden azitromisin, brusella tedavisinde tek başına veya streptomisin ile kombine tedavileri hayvan çalışmalarında denenmiş ancak standart tedavi rejimleri kadar başarılı bulunmamıştır (63,66). Brusellozda tedavi, DSÖ'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımı, hızlı direnç gelişimine ve bakterinin intrasellüler çoğalabilmesi nedeni ile yetersiz kalarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine neden olmaktadır. Tedavide en etkin ajanlar tetrasiklinlerdir. İlk seçilecek tedavi rejimi, doksisisiklin 2x100mg, oral (6 hafta) + streptomisin 1gr/gün, İM (3 hafta) kombinasyonudur. Bu kombinasyon relaps oranı en düşük tedavi rejimidir. İkinci seçilecek tedavi rejimi, doksisisiklin (2x100mg) + rifampisin (1x600-900mg) (6 hafta) süreyle kombine kullanımıdır (3,56,65,66). DSÖ 1971 yılında, 3 hafta tetrasiklin 2gr/gün, oral (6 saat ara ile 500mg) ve 2 hafta streptomisin 1gr/gün, intramuskuler kombinasyonunu önermiştir. Tetrasiklin ve streptomisin sinerjik etkili olmalarına karşın, bu tedavi ile nüks oranı %15-26 arasında saptanmıştır. 1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; tetrasiklin 2gr/gün, oral (6 saat ara ile 500mg) 6 hafta ve streptomisin 1gr/gün, intramuskuler

(total 20 gr olacak şekilde) 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. Bu tedavi ile nüks oranı %2.8-8.4'lere düşürülmüştür (3,68). 1986 yılında ise yine DSÖ tarafından hastalığın tedavisinde değişiklik yapılmış ve uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisiklinin 200mg/gün (12 saat ara ile 100mg) ve rifampisin tek doz 600-900mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir (69).

2.2. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TUTULUMU

Brusella enfeksiyonun kardiyovasküler sistem tutulumu geniş serilerde %0-2 olarak saptanmıştır ve endokardit, miyokardit veya perikardit şeklinde olabilir. En sık görülen ve en önemli komplikasyon endokardittir (4).

Dünya genelinde bruselloz hastalarında endokardit %2 den az görülmektedir ancak endemik bölgelerde bu oran %7-10 düzeylerine çıkmaktadır (70) ve bruselloza bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturur (71). Ölen bruselloz hastalarının %80'inde endokardit saptanmıştır. En sık aort kapak tutulur, daha sonra tek başına mitral kapak tutulumu izlenir, daha ender olarak her iki kapağın beraber tutulumu izlenir. Aort kapak hastaların %75'nde tutulmuştur ve etkilenen kapakların %50'si daha önce sağlıklı olan doğal kapaklardır (4). Kültür negatifliğinin yüksek olmasından dolayı tanısı karmaşık, tedavisi de medikal tedaviye sıklıkla ek olarak cerrahi tedavi gerektirdiğinden zordur (72,73).

Tutulan kapaklarda büyük vejetasyonlarla karakterizedir. Miyokarda büyük apselerle beraber ülserasyon, kapaklarda mikro apseler, kapaklarda ve perivalvüler alanda destrüksiyon ve kalsifikasyonlar izlenir ve emboli gibi tehlikeli komplikasyonlara neden olabilir (74-76). Süperior mezenterik arter anevrizması, splenik apse ve subklavyan arter trombozu gibi pek çok komplikasyon bildirilmiştir (99,100). Kalp tutulumu sonucu hastada kalp yetmezliği, ritm bozukluğu, akut pulmoner ödem gibi tablolar gelişebilir. Brucella endokarditi aort kapağı selektif olarak tutan, kalsifikasyona eğilimli, nodüler deforme edici lezyonlar oluşturmaktadır. Bu durum kalsifik aortik stenoza etiyolojisinde geçirilmiş bruselloz öyküsünün rolünü olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir (85) ancak yapılan çalışmalarda etiyolojik ilişki gösterilememiştir (86).

Aort kapağı endokarditinde ilk bulgu miyokard enfarktüsü olabilir (77). Brusellozda

en sık ölüm nedeni endokardite sekonder gelişen kalp yetmezliği gelişmesidir (78-81).

İzole perikardiyal veya myokardiyal tutulum oldukça nadirdir, kardiyak hasar organizmanın direk etkisinden veya immunkomplekslerin lokal birikiminden kaynaklanıyor olabilir.

Sağ dal bloğu, Atriyoventriküler blok, PR mesafesinde uzama, supraventriküler ekstra vurular gibi aritmik komplikasyonlar da bildirilmiştir (82). Akut hastalık döneminde ve relaps dönemlerinde gelişen tedavi ile düzelen T dalga değişiklikleri gösteren vakalar yayınlanmış ve bu durum asemptomatik minör miyokard tutulumu ile açıklanmıştır (83).

Lubani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağı brusella endokarditlerinin erişkinlerdeki kadar fatal olmadığı ve prognozunun iyi olduğu sonucuna ulaşmış, uzun dönem prognoz konusunda endemik bölgelerde ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiğini önermiş (84).

Akut brusella endokarditine bağlı ölen hastaların yapılan otopsilerinde etkilenen aortik kapakta kronik lezyonlarında olduğu izlenmiş, tipik olarak lenfosit ve mononükleer hücrelerin fokal birikimleri ile düzensiz interstisyel fibrozis bölgelerinin birleşiminden oluşan Aschoff nodüllerine benzer lezyonlar izlenmiştir.

Literatürde brusella enfeksiyonu ile aterosklerotik lipit profili arasında ilişki kuran çalışmalar yayınlanmıştır (87,88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak planlandı, Ocak 2013-Temmuz 2013 tarihlerin arasında Dicle Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde akut bruselloz tanısı ile yatırılan 32 hasta ile aynı tarihler arasında kardiyoloji polikliniğine non kardiyak göğüs ağrısı ile başvuran ve yapılan değerlendirme sonucunda kardiyak herhangi bir patoloji saptanmayan, benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren 28 birey çalışmaya alındı. Çalışma başlangıcında hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hasta grubunda

bruselloz tanısı ateş, üşüme, titreme, diz ağrısı, bel ağrısı gibi eklem ağrıları olan hastalarda brucella standart tüp aglütinasyon testinin $\geq 1/160$ olması ve/veya kan, kemik iliği kültüründe Brucella spp üremesi ile kondu (89). Serolojik tanı için gerekli antijen Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nden sağlanan B. abortus 99 suşundan hazırlanan antijenler kullanıldı. Semptomlarının başlama süresi 8 haftadan kısa olan olgular akut bruselloz kabul edilerek çalışmamıza alındı. Hastaların başvuru esnasındaki vücut sıcaklıkları, sedimentasyon hızı, kalp hızı ve crp değerleri kaydedildi. Diabetes mellitusu, koroner arter hastalığı, aritmisi ve kalp yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kullandığı doksisisiklin, rifampisin ve streptomisin gibi antibiyotiklerin literatürde, prospektüs ve FDA (Food and Drug Administration) belgelerinde QT intervalini uzattıklarına dair veri bulunmadı.

Hastaların tümünün kan lipid profiline, istirahat 12 kanallı elektrokardiyogramlarına, 24 saatlik ambulator kan basıncı takiplerine, 24 saatlik holter elektrokardiyografi izlemelerine ve transtorasik ekokardiyografilerine bakıldı.

Hastaların total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ölçümleri için kan örnekleri; 12 saatlik açlık sonrası, saat 08.30-09.00 arasında, ön kol veninden, kola en çok 30 sn turnike uygulanarak, 20 gauge iğne uçlu vacutainer ile kuru tüpe 5ml alındı. Ölçümler, Roche E-170 pp otoanalizöründe immünoturbimetric ölçümle yapıldı. LDL-kolesterol düzeyi Friedewald formülü ile hesaplanmıştır. Kontrol grubunda da hastalar için yapılan tüm ölçümler ve laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Ekokardiyografi

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeleri, sol lateral dekubitus pozisyonunda iken Vivid S6 (GE Healthcare Hospital Ultrasound Laboratory, M4S-RS) cihazıyla 2.5-3.5 MHz transduser kullanılarak transtorasik yaklaşımla yapıldı. Hastada doğumsal ve edinsel kapak hastalığı olmadığı gösterildikten sonra kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Örgütü önerilerine uygun olarak alındı.

M-Mode Ekokardiyogram

LVDD (cm) : Sol ventrikül enddiastolik çapı

LVDS (cm) : Sol ventrikül endsistolik çapı

IVSD (cm)	: İnterventriküler septum diyastolik çapı
IVSS (cm)	: İnterventriküler septum sistolik çapı
LPWD (cm)	: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
LPWS (cm)	: Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
Ao (cm)	: Aort kökü diyastolik çapı
LA/Ao	: Sol atriyum/Aort kökü oranı
SF (%)	: Kısalma fraksiyonu
EF (%)	: Ejeksiyon fraksiyonu değerleri elde edildi.
TAPSE (mm)	: Tricuspid annular plane systolic excursion

İki Boyutlu Ekokardiyogram

Kalp içi lezyonların belirlenmesinde kullanıldı.

Doppler (Pulse wave -pw) Ekokardiyografi

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla mitral kapaktan Doppler akım örnekleri apikal dört boşluk görüntüde PW Doppler ile kursor mitral kapağın hemen üzerinde akıma paralel düşürülerek elde edildi. Arka arkaya en az 5 ölçüm yapılarak ortalamaları alındı. Sol ventrikül diyastolik akım örneklerinde şu ölçümler yapıldı;

E dalgası maksimum velositesi (Ev) (cm/sn): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı (mitral hızlı doluş)

A dalgası maksimum velositesi (Av) (cm/sn): Geç diyastolik dalganın maksimum hızı

E/A: Ev/Av oranı

DT (cm/sn): Deselerasyon zamanı

IVRT (msn): İzovolümik relaksasyon zamanı

24 Saatlik Holter Monitörizasyonu

Tüm hastalarda DMS 300-7 üç kanallı Holter kayıt cihazı (DMS, Nevada, USA) kullanılarak 24 saatlik EKG kaydı elde edildi. Kayıtlar aynı doktor tarafından DMS marka Cardioscan 11 model Holter analizör sistemi (DMS, Nevada, USA) kullanılarak analiz edildi. Hastaların kayıtlarında aşağıdaki bulgular kaydedildi ;

- 24 saatlik ortalama kalp hızı,

- maksimum kalp hızı
- minimum kalp hızı
- ektopi veya duraklama varlığı
- QT dispersiyonu (QTd) (msn) : Standart 12 derivasyonlu EKG'de en uzun QT süresinden en kısa QT süresinin çıkarılması
- SDNN (msn): Tüm normal RR intervallerinin standart sapması,
- pNN50 (%): Aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi,
- r- MSDD (msn): Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamasının karekökü)

QT Dispersiyonunun Ölçümü

QT aralığının ölçümleri için 12 kanallı EKG kayıtları alındı. EKG kayıtları; Petas Kardiyopet 500 kayıt cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı. Q dalgasının basından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadarki mesafe, QT aralığı olarak, milisaniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG'lerde, T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. Her derivasyonda ard arda gelen üç atımın düzeltilmiş QT aralığının ortalaması o derivasyonun QT aralığı olarak alındı. En az 9 derivasyonda QT aralığı hesaplanan hastalar çalışmaya dahil edildi. QT dispersiyonu, en uzun QT aralığı (QTmax) ile en kısa QT (QTmin) aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. QT dispersiyonunun üst sınırı 50 milisaniye olarak kabul edildi. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Hastaların tümüne 24 saat süreyle otomatik kayıt yapan, 30 dakika arayla KB ve dakikada nabız sayısını ölçen osilometrik tipte (Physio Quant, Envitec- Wismar) cihaz takılarak, ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. KKB ile iki kol arasındaki fark 10 mmHg dan az ise dominant olmayan kola, 10 mmHg dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa cihazın manşonu yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen KKB ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5mmHg dan fazla fark olması durumunda, fark

görülmeyene dek işlem tekrarlandı. Hastalara işlemle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktivitelerden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları belirtildi. İşlemden sonra her hastanın uyku kalitesi sorgulanarak, gerektiğinde uygulama tekrarlandı. Her hastanın uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık gösterebileceğinden gece ve gündüz zaman aralıkları her hasta için ayrı ayrı belirlendi. Genellikle, gece 12 ve sabah 06 saatleri arası uyku periyodu olarak tespit edildi. AKBM verilerinin analizinde 270 mmHg dan yüksek, 70 mmHg dan düşük sistolik değerler ve 150 mmHg dan yüksek, 40 mmHg dan düşük diyastolik değerler alınmadı, sistolik ve diyastolik değerlerin eşit olduğu ölçümler, takip eden ve hemen sonrasındaki ölçüm ile sistolik ve/veya diyastolik değerlerde 30 mmHg dan fazla fark tespit edilen değerler alınmadı. Sonuçta anlamlı kabul edilebilir özelliklere sahip gündüz KB verilerinin en az 14 den fazla, gece KB verilerinin en az 7 den fazla olması durumunda kayıt yeterli sayıldı. Gece-gündüz KB değişimleri $100X (1\text{-gece ortalama SKB}/\text{gündüz ortalama SKB})$ formülü kullanılarak hesaplandı. Tüm vakalar SKB gündüzden geceye geçildiğinde 10% dan fazla azalıyorsa (gece-gündüz KB oranı <0.9) "dippers" olarak sınıflandırıldılar, yakın zamanda daha başka "dipper" kategorileri sınıflamaya eklendi bunlar; gece kan basıncı düşüşünün izlenmediği, nokturnal kan basıncı artışının olduğu grup (gece-gündüz KB oranı >1.0), hafif düşüşlerin izlendiği grup ($0.9 > \text{oran} \leq 1.0$), nokturnal düşüşlerin izlendiği ($0.8 < \text{oran} \leq 0.9$) 'dipper' grubu ve KB değerlerinde aşırı düşüşlerin (oran ≤ 0.8) izlendiği 'extreme dippers' grubu olarak sayılabilir.

İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi 'SPSS for Windows, Version 18.0, SPSS Inc, U.S.A' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistiksel sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer

Exact testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki sebep sonuç ilişkisinin araştırılması amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunda (Grup 1) 32, kontrol grubunda (Grup 2) 28 olgu olmak üzere toplam 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları yaşları, cinsiyet dağılımları, boy, kilo, VKİ açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik özelliklere göre olguların dağılımı

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=28)	p değeri
Cinsiyet (E)	18(%56)	13(%46)	p=0.265
(K)	14(%44)	15(%54)	
Yaş(yıl) (ort±std)	22 ± 12	27 ± 13	p=0.276
VKİ	23.2 ± 2.3	24.3 ± 2.4	p=0.300
Boy (cm)	169.7 ± 7.0	167.0 ± 5.1	p=0.141
Kilo (kg)	74.4 ± 13.0	69.3 ± 12.4	p=0.180

VKİ: Vücut kitle indeksi

Plazma lipit profilleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Gruplara göre lipit profillerinin değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=28)	p değeri
T. K. (mg/dl)	141.5 ± 34.1	147.6 ± 26.1	p=0.332
LDL (mg/dl)	80.9 ± 24.4	88.0 ± 19.5	p=0.084
HDL (mg/dl)	36.2 ± 6.9	42.8 ± 7.1	p=0.112
Trigliserid (mg/dl)	115.93 ± 52.4	104.2 ± 30.4	p=0.583

T.K.:Total kolesterol, LDL:Low density lipoprotein, HDL:High density lipoprotein

Hasta ve kontrol gruplarına yirmi dört saat süreyle AKBM uygulanmasının ardından elde edilen kan basıncı ölçümleri gruplar arasında değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarında tüm gün, gündüz ve gece ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, ve gündüz ve gece ortalama kan basıncı farkları (dipper ve non-dipper), Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında bu parametreler açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Tablo 4.3: Gruplar Arası Ambulatuvar Kan Basıncı değerleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=28)	p değeri
24 saatlik Sistolik Ort. TA. (mmHg)	117.5 ± 10.2	119.2 ± 15.4	p=0.673
24 saatlik Diyastolik Ort. TA. (mmHg)	76.0 ± 8.2	76.6 ± 10.5	p=0.678
Gündüz Sistolik Ort. TA. (mmHg)	119.7 ± 11.1	121.0 ± 15.6	p=0.519
Gündüz Diyastolik Ort. TA. (mmHg)	77.6 ± 9.1	76.0 ± 17.3	p=0.683
Gece Sistolik Ort. TA. (mmHg)	113.1 ± 10.9	113.8 ± 17.4	p=0.343
Gece Diyastolik Ort. TA. (mmHg)	71.3 ± 9.1	71.0 ± 12.5	p=0.528
Dipper HT	8 (%25)	8 (%28.6)	p=0.692
Non dipper HT	20 (%62.5)	15 (%53.6)	p=0.659

Bruselloz tanılı hastaların minimum kalp hızı değerleri (48.7 ± 10.6) kontrol grubuna (52.0 ± 6.6 vuru/dk) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.046$), maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, ventriküler ekstrasistol sıklığı ve supraventriküler ekstrasistol sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kalp hızı değişkenliğine ait parametreler olan SDNN, PNN50 ve RMSD açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bruselloz tanılı hastaların QT dispersiyonu süreleri (39.6 ± 21.0 msn) kontrol grubuna (28.5 ± 16.9 msn) göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.009$). Bruselloz hasta grubunda QT dispersiyon süresi ile sedimantasyon hızı, CRP düzeyleri, başvuru anındaki vücut sıcaklıkları, brusella tanı süresi, minimum, maksimum ve ortalama kalp hızları arasında yapılan bağıntı analizinde korelasyon saptanmadı (tablo 4.4)

Tablo 4.4 Bruselloz grubunda QT dispersiyon süresi ile Tanı süresi, Vücut sıcaklığı, Sedimentasyon hızı, Crp değeri, Maksimum ve Minimum kalp hızları arasında bağıntı analizi

	Tanı Süresi	Vücut sıcaklığı	Sedim. hızı	CRP	Maksimum Kalp hızı	Minimum Kalp hızı
QT	r: 0.286 p:0.112	r: 0.039 p:0.839	r: 0.185 p:0.311	r: -0.011 p:0.953	r: -0.274 p: 0.129	r: 0.241 p:0.184

Bruselloz tanılı hastaların 2 boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen sistol sonu ve diyastol sonu sol ventrikül hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonlarının (EF), kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermediği saptandı. Sol atriyum çapları ve sağ ventrikül fonksiyonları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bruselloz tanılı hastaların A dalga akım hızları ($62.5 \pm 14.4\text{cm/sn}$) kontrol grubuna ($70.0 \pm 16.8\text{cm/sn}$) göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.037$). Kontrol ve brusella gruplarının doppler ekokardiyografi ve 24 saatlik holter EKG ile tespit edilen elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreler tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5: Grupların noninvaziv elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=28)	p değeri
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	137.4 ± 20.2	145.2 ± 14.9	$p=0.068$
Minimal kalp hızı (vuru/dk)	48.7 ± 10.6	52.0 ± 6.6	$p= 0.046$
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	77.9 ± 11.8	82.8 ± 8.6	$p=0.097$
Ventriküler ekstrasistol sıklığı	68.6 ± 26.1	59.7 ± 29.2	$p=0.933$
Supraventriküler ekstrasistol sıklığı	4.8 ± 6.6	4.9 ± 13.6	$p=0.285$
QT dispersiyonu (msn)	39.6 ± 21.0	28.5 ± 16.9	$p=0.009$

SDNN (msn)	112.7 ± 40.6	129.0 ± 36.8	p=0.105
PNN50 (%)	10.48 ± 15.1	10.1 ± 8.4	p=0.117
RMSD (msn)	28.5 ± 17.9	30.3 ± 11.6	p=0.224
LVEF(%)	62.4±12.3	63.8±2.15	p=0.693
İVSDd (mm)	0.98±0.19	1.03±0.12	p=0.575
İVSSd (mm)	1.25 ± 0.2	1.22 ± 0.1	p=0.375
LVDD (mm)	4.41 ± 0.36	4.44 ± 0.32	p=0.291
LVSD (mm)	3.32 ± 0.33	3.38 ± 0.35	p=0.188
LVPWd (mm)	0.93 ± 0.15	1.01 ± 0.11	p=0.411
LVPWs (mm)	1.21 ± 0.21	1.23 ± 0.09	p=0.417
E dalga akım hızı (cm/s)	80.3 ± 19.9	87.3 ± 19.9	p=0.247
A dalga akım hızı (cm/s)	62.5 ± 14.4	70.0 ± 16.8	p=0.037
DT (cm/s)	207.4 ± 48.1	207.0 ± 49.7	p=0.790
Ortalama SV Em (cm/s)	16.1 ± 7.9	15.6 ± 5.2	p=0.923
Ortalama SV Am (cm/s)	9.6 ± 2.3	10.7 ± 2.8	p=0.250
İVRT (msn)	84.7 ± 16.7	82.3 ± 12.9	p=0.672
LA (mm)	33.6 ± 5.9	33.1 ± 4.7	p=0.929
TAPSE (mm)	23.6 ± 2.9	24.0 ± 2.7	p=0.676

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde uzun QT dispersiyon değerleri bruselloz tanısı ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Odds oranı	%95 CI	P değeri
A dalgası	1.025	0.987-1.066	0.200
Minimum kalp hızı	1.070	0.995-1.151	0.068
QT dispersiyonu	0.958	0.924-0.993	0.019

5. TARTIŞMA

Türkiye’de hastalık, yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte ilkbahar ve yaz aylarında taze peynir yapımının ve tüketiminin artması sebebiyle daha sıktır (21). Bizim çalışmamızda bununla paralel olarak taze peynir tüketimi sonrasında olduğu tespit edildi. Türkiye’de brusella hastalığı her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmekte olup görülme sıklığı 15-35 yaş arasında en yüksektir (23). Çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması daha önce yapılmış olan diğer çalışmalarla benzerdi. Kontrol grubu hasta grubuyla uyumlu yaş ve cinsiyet özellikleri gösterecek şekilde seçildi. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, literatürde cinsel yolla, kan transfüzyonu yoluyla veya anne sütü ile bulaşabildiğini gösteren olgular bildirilmiştir (3,16,92,18).

Brusella enfeksiyonun kardiyovasküler sistem tutulumu geniş serilerde % 0-2 olarak saptanmıştır. Endokardit, miyokardit veya perikardit gibi geniş klinik spektrum gösterebilmekle beraber en sık görülen ve en önemli komplikasyonu endokardit olarak bilinmektedir (4). Yine de Brusellada KVS ait morbidite ve mortalitedeki artış bilinen klasik kardiyovasküler sistem tutulumu ile tam olarak açıklanamamaktadır. Dolayısıyla risk değerlendirilmesinde ve KVS tutulumunun erken tanısında yeni metotlara gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla mevcut çalışmamızda kalbin ileti sisteminde ve sempatovagal aktivitesindeki olası etkilenmenin erken tanısı ve düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla non invaziv yöntemler ile ölçülen elektrokardiyografik ve hemodinamik parametreleri araştırıldı.

Diğer taraftan Brusellozun kardiyovasküler sistemdeki olumsuz etkilerinde önemli role sahip olan inflamasyonun ve dolayısıyla bunun göstergeleri olan ESH, WBC, hsCRP veya CRP gibi parametreler de göz önünde bulundurularak yapılan istatistiki analizinde QT süresinin uzaması ile aralarında bir ilişki olmadığını göstermiş bulunmaktayız. Ayrıca QT parametreleri üzerine etkili olabilen kardiyak sistolik veya diyastolik fonksiyonlar hakkında da çalışmamızda hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon parametreleri açısından kontrol grubu ile fark olmadığı belirtilmiştir.

Dünya genelinde brüselloz hastalarında endokardit % 2 den az görülmektedir ancak endemik bölgelerde bu oran %7-10 düzeylerine çıkmaktadır (70) ve brüselloza bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (71). Ölen brüselloz hastalarının %80'inde endokardit saptanmıştır. En sık aort kapak tutulur, daha sonra tek başına mitral kapak tutulumu izlenir, daha ender olarak her iki kapağın beraber tutulumu izlenir.

Brusella endokarditi (BE)'nde tedavisi zor bir hastalık olarak görülmektedir. BE tedavisinde cerrahinin rolü, zamanı, antimikrobiyal tedavinin seçimi ve süresi başta olmak üzere optimal tedavi için bir görüş birliği yoktur (78,79,96). BE'li hastaların çoğu tetrasiklin, streptomisin, rifampisin ve/veya trimetoprim sulfometoksazol kombinasyonu ile tedavi edilmektedir (10). Optimal antibakteriyel tedavi süresi henüz tanımlanmamıştır, ancak relapstan korunmak için yüksek dozda, en az sekiz hafta olmak üzere uzun süreli tedavi uygun görünmektedir (75,77,96).

Ülkemizdeki toplam vakaların yaklaşık yarısı bölgemizde izlenmektedir ve hastalığın en önemli mortalite nedeni kardiyak tutulum olmasıdır, literatürde kardiyak tutulumu olan akut brüsellozun non fatal seyredebildiğine ve de semptom ve bulgu oluşturmada sessiz şekilde kardiyak tutulum yapabildiğine dair vaka bazlı yayınlar ve otopsi çalışmaları mevcuttur (84). Çalışmamız bölgemizde azımsanmayacak derecede yüksek sıklıkta izlenen ve kardiyak tutulum olması halinde mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olduğu bu hastalığın kalbin fonksiyonel ve anatomik değerler üzerine etkilerini araştıran karşılaştırmalı bir çalışma olması sebebiyle önem taşımaktadır.

Bu çalışmada brüselloz tanısı alan 32 hastada kardiyak bulguların araştırılması yapılmıştır. Bu amaçla tüm hastalara fizik inceleme, lipid profili, elektrokardiyografi, ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, 24 saat holter takibi ve ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Son zamanlarda yüzeyel EKG'den ölçülen QT intervali parametrelerinden QT dispersiyonundaki (QTd) artışın re-entry mekanizması ile ventriküler aritmilere neden olduğu ve iskemik kalp hastalığı olanlarda artmış QT intervalinin ani ölümlerle ilişkisi olduğu bildirilmiştir. (101, 102)

QT dispersiyonu süresi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Miyokard repolarizasyonunda bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilen QT dispersiyonu süresinin uzun olması reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümlerine sebep olduğu bilinmektedir.

Brusella hastalarında QT dispersiyonu ile ilgili literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hastaların kullandığı doksisisiklin, rifampisin ve streptomisin gibi antibiyotiklerin literatürde, prospektüs ve FDA (Food and Drug Administration) belgelerinde QT intervalini uzattıklarına dair veri bulunmadı. Bruselloz hasta grubunda QT dispersiyon süresi ile sedimantasyon hızı, CRP düzeyleri, başvuru anındaki vücut sıcaklıkları, brusella tanı süresi, minimum, maksimum ve ortalama kalp hızları arasında yapılan bağıntı analizinde korelasyon saptanmadı

Çalışmamızdaki kontrol grubuna göre QT süresindeki artış, asemptomatik minimal miyokardiyal tutulumla sekonder ileti sistemindeki inflamasyon ve ödeme bağlı olabileceğini düşündürdü.

Miyokardiyal hasarın organizmanın direk etkisinden olabileceği gibi immunkomplekslerin lokal birikiminden kaynaklanıyor olabilir.

Bulgularımızı destekler şekilde Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut brusella endokarditine bağlı ölen hastaların yapılan otopsilerinde etkilenen aortik kapakta kronik lezyonların olduğu gösterilmiş, miyokardda tipik olarak lenfosit ve mononükleer hücrelerin fokal birikimleri ile düzensiz interstisyel fibrozis bölgelerinin birleşiminden oluşan Aschoff nodüllerine benzer lezyonlar izlenmiştir (85).

Bir başka çalışmada erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağı brusella endokarditlerinin erişkinlerdeki kadar fatal olmadığı ve prognozunun iyi olduğu sonucuna ulaşmış, uzun dönem prognoz konusunda endemik bölgelerde ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiğini önermişlerdir(84).

Morgan A. ve Lacey B.'nin yaptığı çalışmada Sağ dal bloğu, Atrioventriküler blok, PR mesafesinde uzama, supraventriküler ekstra vurular gibi aritmik komplikasyonlar bildirilmiştir (82).

Hanan G. ve arkadaşları çalışmalarında akut hastalık döneminde ve relaps dönemlerinde gelişen tedavi ile düzelen T dalga değişiklikleri gösteren vakalar yayınlanmışlardır (83). Bu araştırmacılar saptadıkları aritmik olayları çalışmamızla benzer şekilde asemptomatik minör miyokard tutulumu ile açıklamışlardır. Çalışmamızda bu çalışmalara kıyasla maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, ventriküler ekstrasistol sıklığı, supraventriküler ekstrasistol sıklığı, PR mesafesi, dal bloğu ve atriyoventriküler blok açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı, bu fark bu çalışmaların vaka bazlı karşılaştırmaz çalışmaları olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Apostolou ve arkadaşları bruselloz tanısı alan 28 hastanın lipit değerleri çalışılmış ve bu hastalarda 4 aylık tedavi sonrası tam olarak düzelmeyen aterojenik lipit paneli saptamışlardır (88).

Amal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 bruselloz hastası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek ortalama total kolesterol seviyesine, daha yüksek LDL seviyelerine, daha düşük HDL ve Trigliserit seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum lipit seviyeleri açısından fark saptanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda tespit edilen QT dispersiyonundaki artışın fatal seyretmeyen sessiz kardiyak tutulumla bağlı olabileceği, myokardda lenfosit ve mononükleer hücrelerin fokal birikimi ve intertisyel fibrozisinin bir sonucu olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda bölgemizde endemik olarak görülen brusella hastalığının sessiz kardiyak tutulum yapabileceğini, bu durumun hastalarda aritmi riskini arttırdığı bilinen QT dispersiyonunda uzama yapabileceği sonucuna varılmıştır ancak bu uzamanın brusella hastalarının uzun dönem prognozlarına etkilerinin ve aritmi insidansını arttırıp arttırmadığının ileriye dönük prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Literatürdeki asemptomatik sessiz kardiyak tutulumla ait veriler, bölgemizdeki yüksek insidans ve çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde asemptomatik kardiyak tutulumla işaret etme ihtimali olan pozitif bulgular ışığında

bruselloz tanılı hastaların takibinde enfeksiyon hastalıkları ile kardiyoloji Anabilim dallarının yakın işbirliği içinde olması ve asemptomatik kardiyak tutulum ve aritmiler açısından uzun dönem takip altında olmaları gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamız hasta sayısının görece azlığı, takip süresinin kısalığı ve hastaların tedavi sonrası parametrelerindeki değişikliklerin gösterilememiş olması gibi kısıtlılıklara sahipti, bruselloz tanılı hastaların kardiyak olası sessiz tutulumlarının daha geniş bir hasta popülasyonu ile uzun dönem takibini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. URL:<http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortestimatesofdeathbycause/en/index.html>(The world health report 2004 -changing history; erişim tarihi 26.03.2008).
2. Doğanay M, Meşe EA. Topçu A. ve ark. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel tıp kitapevleri, 2008: 897-908.
3. Young EJ. Brucella species. Mandell GL. Et al. Elsevier Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:266974.
4. M. Ertek, H. Yazgı, A. Kadanalı, et al. Complications of Brucella Infection among Adults: An 18-Year Retrospective Evaluation Turk J Med Sci 2006; 36 (6): 377-381
5. Mutlu G, İmir T, Cengiz T. ve ark. Temel ve klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 1999; 571-77
6. Capasso L. Bacteria in two-millennia old cheese, and related epizoonoses in Roman populations. J. Infect 2002; 45: 122-27
7. T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü: ‘Sığırlarda Brusellosis ve Tüberkülosis Mücadele Projesi-14 yıllık’ Tarım Bakanlığı Brusellosis ve Tüberkülosis Şubesi, Ankara; 1965.
8. Golem SB: Memleketimizdeki insan ve ehli hayvanlarda Brucella bakımından serolojik araştırma, Türk Hıfız. Tecr Biol Mec 1943; 1: 105.
9. Chu MC, Weyant RS: Francisella and Brucella. Murray Patrick R.(Eds): Manual of clinical microbiology. ASM pres. Washington DC 2003:789-808.
10. Eduardo G, Carlos C: Brucella. In: Sherwood L, Gorbach MD, John G. Infectious Diseases Second Edition, Philadelphia: Wb Saunders Company 1998;1837-45
11. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler / Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2005).
12. Günay O. Brusellozun epidemiyolojisi ve korunma yolları Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kayseri 26-28 Haziran 1990.
13. Benenson S.A, İnsanda Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü. Çev: Akyol M, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 1986: 82-84

14. Dahouk SA, Tamaso H, Nöckler K, et al. Laboratory based diagnosis of brucellosis A Review of literature. Part 1: Techniques for direct detection and identification of Brucella spp. Clin. Lab. 2003; 49:487-505.
15. WHO Weekly Epidemiological Record. No: 45, Nov.1986
16. Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm kültüründe Brucella melitensis Üretilen Bir Epididimo Orşit Bruselloz Olgusu. Türk Mikrobiyol Cem. Derg. 1993; 23: 148-50
17. Palanduz A, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. Int J Infect Dis 2000; 4:55-6.
18. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda nörobruselloz: Üç vaka takdimi. Çocuk Sağ. Hast. Derg 2004; 47 (1): 46-9.
19. Yakupsky P, Baron EJ. Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. Emerg. Infect. Dis. 2005; 11:1180-85.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2003; 50:1-108.
21. Gür A, Geyik MF, Dikici B. ve ark. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Medical Journal 2003; 44: 33-44.
22. Göktaş P. Erzincan bölgesinde bruselloz olgularında artış. Enfeksiyon Dergisi 1990; 4: 475-81.
23. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G. Ve ark. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi 1998; 12:307-12.
24. Meyer ME. Evolutionary development and taxonomy of the genus Brucella. In: Adams LG (ed). Advances in Brusellosis Research, 1st. Edition. Texas USA, 1990;12-35
25. Erdenliğ S. Türkiye’de Brucella kökenleri. 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı, 2003; 214-6.
26. Altoparlak Ü. Brusellozun etiyolojisi. Aknem Derg 2003; 17(3):330-2.
27. Özsan K: Brucellosis’in tarihçe ve etiyolojisi. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 26-28 Haziran, Kayseri, 1990.
28. <http://staff.vbi.vt.edu/pathport/pathinfoimages/Brucellaabortus/Brucellamelitensis>

colonies

29. Aydın N. Brusella İnfeksiyonları, Özel Mikrobiyoloji ve Bakteriyel İnfeksiyöz Hastalıklar, A. Ü. Vet. Fak. Yayınları No. 386, Ankara; 1982; 225-2.
30. Yakupsky P. Minireview: Detection of brucellae in blood cultures. J. Clin Microbiol. 1999;37: 3437-42.
31. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteriyel Enfeksiyonlar . Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, 2000:199-214
32. Erdenliğ S, Şen A. Koyun atıklarından izole edilen Brucella cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Vet. Mikrobol Derg 2000; 31(2): 31-42.
33. Yılmaz S, Karaman Z. 1971-81 yıllarını kapsayan süre içerisinde sığır ve koyunlarda yapılan brusella jerm izolasyonları, Etlik Vet. Mik. Enst. Derg 1981;1.2.3: 29-32.
34. Baysal B. Brucella. In : Ustaçelebi Ş. (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Basım Ankara. Güneş Kitapevi, 1999:571-7.
35. Artan C. Deneyisel Fare Bruselloz Modelinde Doksisisiklin ile Levofloksasinin etkisinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Kayseri.2001.
36. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3. basım. Fakülteler Kitapevi. İzmir 2002; 475-8.
37. Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. Klimik Dergisi 1990; 3 17-20.
38. Corbel MJ: Recent advances in the study of Brucella antigens and their serological cross-reactions. Vet. Bull. 1985; 55(12): 927-47.
39. Corbel MJ. Microbiology of the genus Brucella. In: Young EJ, Corbel MJ, ed. Brusellosis: clinical and Laboratory Aspects, Florida USA: Crc Pres Inc 1989; 54-67.
40. Martin NL, Hancock REW. Function and structure of the major components of the outer membrane of gram negative bacteria Brucella. In: Adams LG (ed). Advances in Brusellosis , Texas USA, 1990; 55-75.
41. Winter AJ. Mechanisms of protective immunity against Brucella abortus in the Mouse model system of infection. Advances in

Brucellosis Research 1st Edition, Texas USA, 1990; 137-43

42. Limet JN, Bosseray N, Garin-Bastuji B. et al humoral immunity in mice mediated by monoclonal antibodies against the A and M antigens of Brucella. J. Med. Microbiol 1989; 30:37-43.

43. Shapiro DS. Wong JD. Brucella. In: Murray P. Baron JE. Pfaller MA. Tenover FC. Tenover RH. (eds). Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington, D.C. ASM Press 1999:625-630

44. Anonymous. Brucellosis in sheep, goats and swine, OIE Manual, Vol-III (B/023-24-52), Paris France, 1991:75017

45. Brinley Morgan WJ. Comparison of various media for the growth and isolation of Brucella. Res. Vet. Sci 1960; 1(1): 47-52

46. Winn W, Allen S, Janda W. et al. Color atlas and textbook of diagnostic Microbiology. Baltimore, 2006 : 482 - 91

47. Esenal ÖM, Yardımcı H, Yıldırım M. Ve ark. Brucella türlerinin identifikasyonunda boya emdirilmiş disklerin kullanılması, III. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 23-25 Eylül 1998, U.Ü. Veteriner Fakültesi, Bursa, 1998:9-10

48. Jiang X, Baldwin C. L.: Iron Augments Macrophage Mediated Killing of Brucella abortus Alone and in Conjunction with Interferon Gamma. Cell. Immunol. 1993; 147: 397-407.

49. Ang R, Banai M, Lishner M. et al. Brucellosis: International Journal of Mikrobial Agents .1995; 5: 203-8.

50. Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11 th ECCMID 1-4 April Congress Book, İstanbul, Turkey. 2001; 601.

51. Campbell GA, Adams LG: The Long Term Culture of Bovine Monocyte-Derived Macrophages and Their Use in the Study of Intracellular Proliferation of Brucella abortus. Vet. Immunol. Immunopathol, 1992; 34: 291-305

52. Armstrong D, Cohen J. Brucella spp. In Infectious Disease, London: The CV Mosby Company, 1999: 8(20):3-5

53. Slack MPE. Gr(-) Coccobacilli, Brucella spp. In Infectious Diseases. Armstrong D, Cohen J (eds), Harcourt Publishers Ltd. London, 1999; (1):20(8), 3-5

54. Yılmaz M. Bruselloz. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar I Sempozyum Dizisi No: 55 . Ocak 2007: 215-26
55. Gotuzzo E, Carillo C. Brucella ; In Infectious Diseases. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklov NR (es). 2th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1998; 1837-45.
56. Baron EJ, Peterson LR, Finecgold SM. Genus Brucella, In Diagnostic Microbiology. Bailey & Scott’s (eds)., 9th ed. St. Louis, Missouri, 1994:408-10
57. Mousa ARM, Saeed AM, Almudallal DS, et al. Osteoarticular complications of brucellosis: A study of 169 cases. Rev. Infect. Dis. 1987 ; 9(3) : 531-43.
58. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with Brucella mellitensis infection: a study of 530 cases. Medicine 1996;75:195-210.
59. Kılıçturgay K. Brusellozisin kliniği 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kayseri, 26-28 Haziran, 1990.
60. Koneman EW, Allen DS, Janda WM, et al. Brucella Species, In Color Atlas and Textbook of Diagnostik Microbiology. 5th ed, Lippincott, Philadelphia, New York 1997; 431-6
61. Finecgold SM. Genus Brucella, In Diagnostic Microbiyology. Ed. Bailey & Scott’s, 9th ed. St. Louis, Missouri, 1994; 4:408-410.
62. Yaylı G. Bruselloz. Antimikrobiyal Tedavi Bülteni. 1999; 3(2); 66-72.
63. Cengiz AT. Bruselloz’da korunma ve tedavi. Bruselloz sempozyumu. Prof. Dr. Kemal Özsan Tıp Günleri-1. Ankara, 2000: 57-67.
64. Özsüt H.: Bruselloz tedavisi. Klimik Derg. 1990; 3(1): 26-9.
65. Öztürk R. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Sorunlar: Brucella. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı Kitabı, 11-12 Nisan 1997, İstanbul, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını no: 33, 56-64.
66. Türkçapar N, Kurt H. Bruselloz. Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları. Uzun Ö, Ünal S(eds). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2001; 1015-23.
67. Sümerkan B. Brucella Türleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Cilt 2, Etkenlere göre enfeksiyonlar, Nobel tıp kitabevleri. 2002:1647-52.

68. Salata RA, Radvin JI, Brucella species (Brucellosis) In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Second edition, New York: John Wiley and Sons 1985: 1283-90
69. FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis (Sixth Report). Geneva: World Health Organization, 1986; 740: 56-7.
70. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, et al. Brucella endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 647-650. Epub 2003 Oct 18
71. Boşnak VK, Karaoğlu İ, Namıduru M. ve ark. Antibiyotik tedavisi ile düzenlenen brucella melitensis'e bağlı protez kapak endokarditi olgusu. ANKEM Derg 2011;25(2):111-3.
72. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009;30(19):2369-413.
73. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. Circulation 2008;118:887-96.
74. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7(1): 135-52
75. Jacobs P, Abramowicz D, Vereerstraeten P, et al. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis.* 1990; 12(5): 740-4.
76. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, et al. Successful management of Brucella melitensis endocarditis with combined medical and surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19(6): 806-10
77. Alsoub H. Brucella infective endocarditis: a report of four successfully treated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(7): 382-5.
78. Benslimani A, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Bacterial zoonoses and Infective endocarditis, Algeria. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(2): 216-24.
79. Bertrand A, Lepen G, Jonquet O, Jaubon F, Jourdan J. L'endocardite brucellienne.

Aspects clinique et immuno-logiques. Sem Hop Paris 1982;58:275-9.

80. Akinci E, Gol MK, Balbay Y. A case of prosthetic mitral valve endocarditis caused by *Brucella abortus*. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33(1): 71-2.

81. Yavuz AS, Turkmen A, Goren T, ve ark. *Brucella* endokarditi: Bir vaka bildirisi. *Klinik Derg*. 1991; 4(1): 36-7.

82. Hart FD, Morgan A, Lacey B. *Brucella abortus* endocarditis. *Br Med J* 1951;1:1048-53.)

83. Gur H, Gefel D, Kaspas R. T. Transient electrocardiographic changes during two episodes of relapsing brucellosis Department of Medicine A, Hadassah University Hospital, P.O.B. 12000, 91120-Jerusalem, Israel *PMJ* 1984;60:544-45

84. Lubani M, Sharda D, Helin I. Cardiac manifestations in brucellosis. Department of Paediatrics, Farwania Hospital, and Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait *Archives of Disease in Childhood*, 1986, 61, 569-572

85. Thomas M. P, Lester L. B, Brucellosis and heart disease II. Fatal brucellosis: A review of the literature and report of new cases. Department of Pathology. The George Washington University Hospital, Washington, D. C 1960;6:673-97

86. Griffith G.G, Norris H. T. Is Brucellosis Implicated in Calcific Valvular Aortic Stenosis, University of Southern California School of Medicine and the Los Angeles County General Hospital, Los Angeles, California.1961;2: 254-56

87. Amal H. A. The Effect of Brucellosis on Lipid Profile and Oxidant-Antioxidants Status, Department of Clinical Laboratory Science, College of Pharmacy, University of Baghdad, Baghdad, Iraq *Iraqi J Pharm Sci* , Vol.18 (Suppl.), 2009

88. Apostolou F, Gazi I. F, Kostoula A, et al Persistence of an atherogenic lipid profile after treatment of acute infection with brucella. *J. Lipid Res*. 2009;50: 2532–39.

89. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 2325-36

90. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-9

91. Ayaz C. Brusellozun Türkiye’deki durumu. XII. Türk Klinik

Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. Antalya, 2005:100-1.

92. Yüce A, Alp Çavuş S, Türkiye’de Bruselloz: Genel bakış. Klimik Derg 2006; 19(3): 87-97

93. Doğanay M, Aygen B, Eşel D. Brucellosis due to blood tranfusion. J. Hosp. Infect. 2001;49(2): 151-2.

94. Akçakuş M, Esel D, Çetin N, et al. Brucella melitensis in blood cultures of two newborns due to Exchange transfusion. Turk J. Pediatr 2005; 47: 272-4.

95. Çiftçi C, Öztürk F, Öztekin A ve ark. Comparison of the serological tests used for the laboratory diagnosis of brucellosis. Mikrobiyol Bul 2005; 39: 291-9

96. Rahman A, Burma O, Felek S, et al. Atrial septal defect presenting with Brucella endocarditis. Scand J Infect Dis. 2001; 33(10): 776-7.

97. Day CP, Mc Comb Jm, Campbell Rw: QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990; 63:342-344

98. Pye Mp, Cobbe Sm: Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 1992;26:740-750

99. Colomba C, Siracusa L, Rubino R, et al. A Case of Brucella Endocarditis in Association with Subclavian Artery Thrombosis 2012:1-3.

100. Park SH, Choi YS, Choi YJ, et al. Brucella endocarditis with splenic abscess: a report of the first case diagnosed in Korea. Yonsei Med J 2009;50(1):142-6.

101. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P. QT interval as cardiac risk factor in a middle aged population. Heart 1997;77:543-8.

102. Puddu P E, Bourassa MG. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. J Electrocardiol 1986; 19:203-11.