

T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DÜZCE BÖLGESİNDE HAYVAN VE HAYVANSAL ÜRÜNLERLE
UĞRAŞAN VE UĞRAŞMAYAN İKİ FARKLI GRUPTA BRUCELLA
SEROPOZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Emine ÖZGÜR (KORKMAZ)

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Mikrobiyoloji Programı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak Hazırlanmıştır.

DÜZCE

2006

T. C.

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DÜZCE BÖLGESİNDE HAYVAN VE HAYVANSAL ÜRÜNLERLE
UĞRAŞAN VE UĞRAŞMAYAN İKİ FARKLI GRUPTA BRUCELLA
SEROPOZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Emine ÖZGÜR (KORKMAZ)

**Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Mikrobiyoloji Programı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak Hazırlanmıştır.**

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Cihadiye Elif ÖZTÜRK

DÜZCE

2006

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı Yrd. Doç. Dr. C. Elif ÖZTÜRK
(A.İ.B.Ü., Düzce Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.)

Üye Prof. Dr. Demet KAYA
(A.İ.B.Ü., Düzce Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.)

Üye Yrd. Doç. Dr. Talat BAHÇEBAŞI
(A.İ.B.Ü., Düzce Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D.)

ONAY:

Bu tez, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Murat DÖŞOĞLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteği ve güveniyle yanımda olan, değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. C. Elif ÖZTÜRK' e sabrı ve yardımları için;

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, yetişmemde emeği geçen A. İ. B. Ü. Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Demet KAYA, Yrd. Doç. Dr. İdris ŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Tevfik YAVUZ' a;

Tez sırasında sağladıkları laboratuvar olanakları ve yakın ilgilerinden dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum A. İ. B. Ü. Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı asistanları ve tüm mesai arkadaşlarıma;

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Dr. Mustafa BEHÇET, Esra GENÇAY, Uğur ÖZ, İsmail BİRİNCİ, Yrd. Doç. Dr. Talat BAHÇEBAŞI ve Sayın Oktay ÖZTÜRK' e;

Tezimin başlangıcından bitimine kadar beni motive eden ve her aşamasında maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Dinçer KORKMAZ' a;

Ve; eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen canım aileme;

Teşekkürü bir borç bilirim....

ÖZET

Bu çalışma, Düzce ve çevresindeki köylerde risk gruplarında Brucella seropozitiflik oranlarının saptanması amacıyla, Haziran 2004- Mayıs 2005 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma grubu, il merkezindeki mandıralarda çalışan 26 (7 kadın, 19 erkek) işçi ve köylerde hayvancılıkla uğraşan 296 (199 kadın, 97 erkek) kişi olmak üzere toplam 322 kişiden; kontrol grubu ise, risk grubunda olmayan 150 (95 kadın, 55 erkek) kişiden oluşturuldu.

Çalışmaya katılanların serumları örnekleri inaktive edildikten sonra örneklerinin hepsine lam aglütinasyon testi (Rose Bengal , RHSM Antijenleri, Ankara, Türkiye) ve pozitif bulunan örneklerle standart tüp aglütinasyon testleri (RHSM Antijenleri, Ankara, Türkiye) uygulandı. 1/160 titre ve üzeri olan değerler pozitif kabul edildi. Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi için SPSS 11.0 Windows 98 paket programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında Ki- Kare (χ^2) testi kullanıldı ve $p \leq 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Mandıra çalışanı 26 kişide lam aglütinasyon testi ile pozitiflik saptanmazken, köylerde geçimini hayvancılıkla sağlayan 296 kişinin 38 (%12.84)' inde; kontrol grubundaki 150 kişinin 15 (%10)' inde pozitif sonuç bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Lam Aglütinasyon testi pozitif bulunan 38 kişinin 1 (%0.3)' inde 1/640 titrede, kontrol grubunda pozitif bulunan 15 kişinin 1 (%0.7)' inde 1/160 titrede Standart tüp aglütinasyon testi (STA) testi ile pozitiflik saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda; hayvancılıkla uğraşan gruptaki kadın ve erkekler arasında, kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında ve genel olarak çalışma ve kontrol gruplarındaki kadınlarla erkekler arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada, çalışma ve kontrol grubunu oluşturan kişilerde Brucella seropozitiflik oranları çok düşük ve benzer oranlar saptanmış ($p > 0.05$) olup, bu bulgular, daha önce T. C. Sağlık Bakanlığı ile T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlık'larınca Bolu Bölgesinden bildirilen sonuçlar ile benzer bulunmuştur. Bu çalışma Düzce' de insan brucellosis seropozitiflik oranlarını gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bölgemizde bulduğumuz bu düşük seropozitifliği, hayvan brucellosis oranlarındaki düşüklüğe, sütlerin kaynatılarak tüketilmesine ve Düzce İl Tarım Müdürlüğü'nün düzenli çalışmasına bağlı olduğu kanısına düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: Brucella seropozitifliği, Düzce, Hayvancılıkla uğraşanlar, Mandıra çalışanları

ABSTRACT

This prospective study was conducted to investigate the rate of Brucella seropositivity of dairy workers in Düzce and the villagers between June, 2004 and May, 2005. Study group consisted of 322 adults. 26 (7 females, 19 males) were workers in the small dairies in the city centre and 296 (199 females, 97 males) were adults who work on livestock in the villages. Control group consisted of 150 (95 females, 55 males) adults who were not in the risk group.

After inactivating, all serum samples were first applied slide agglutination test (Rose Bengal, RHSM antijens, Ankara, Turkey), followed by standard agglutination tests (RHSM antijens, Ankara, Turkey) for positive specimens. Samples $\geq 1/160$ titers were admitted as positive results. Statistical analysis was performed using SPSS 11.0 for Windows 98. χ^2 test was used to compare the data. (A p value equal or less than 0.05) $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Slide agglutination test for all specimens obtained from dairy workers were found negative for brucella antibodies, whereas positive results were obtained from the sera of 38 (12.8 %) villagers and 15 (10%) of the control groups. With STA test only 1 (0.3 %) sample from 38 villagers yielded positive result with 1/640 titers and 1 (0.7 %) sample from the control group with 1/160 titers. Statistically significant difference between study group and control group was not found ($p > 0.05$). As a result of statistical analyses; it was found that, there was no statistical significance between males and females working on livestock; males and females in the control group; and as a total between males and females in both study and control groups ($p > 0.05$).

In conclusion, in this study, the rates of seropositivity of brucellosis for the adults in study and control groups has been found very low and similarity has been obtained in both study and control groups ($p > 0.05$). This findings are similar to those of which were reported previously by the ministry of health of Turkish Republic and the ministry of Agriculture and Village Affairs of Turkish Republic in Bolu Region. This study is important for being the first study that demonstrates the human brucellosis seropositivity rates in Düzce. This low seropositivity in our region may be related to the low rates of animal brucellosis, consuming the milk by boiling and proper works of Düzce Province Agriculture Office.

Keywords: Brucella seropositivity, Düzce, villagers, dairy workers

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Etiyoloji	2
2.2 Patogenez	6
2.3 Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.3.1 Komplikasyonlar	10
2.4 Laboratuvar Tanı	14
2.5 Tedavi	20
2.6 Epidemiyoloji , Korunma ve Kontrol	21
2.6.1 Epidemiyoloji	21
2.6.1.1 Ülkemizde Hayvan ve İnsan Brucellosis Olguları	26
2.6.2 Koruma ve Kontrol	31
2.6.2.1 Koruyucu Önlemler	31
2.6.2.2 Hasta ve Temas Ettiği Yakın Çevresinin Kontrolü	32
2.6.2.3 Epidemik Önlemler	32
2.6.2.4 Uluslar arası Önlemler	32
3. ARAŞTIRMANIN AMACI	33
4. GEREÇ YÖNTEM	33
5. İSTATİSTİK	34
6. BULGULAR	34
7. TARTIŞMA	38
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
9. KAYNAKLAR	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 :	Pedro Pons Arazı	20
Şekil 2 :	Türkiye’ de Brucellosisin Bölgelere Göre Dağılımı – 2002	27
Şekil 3 :	Türkiye’ de Bölgelere Göre Brucellosis Morbidite Hızı – 2002	28
Şekil 4 :	Brucellosis Morbidite Hızının En Yüksek Olduğu 10 İl – 2002	28

1. GİRİŞ

Brucellosis, *Brucella* cinsi bakterilerle oluşan, primer olarak ot yiyen hayvanların hastalığı olup, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, süt, idrar gibi vücut sıvıları, infekte süt ile hazırlanan süt ürünleri, infekte hayvanın gebelik materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen, akut başlangıçlı yüksek ateş, splenomegali, gece terlemesi, eklem ağrısı gibi belirti ve bulgularla seyredebildiği gibi; sinisi başlangıçlı, romatizmal ve psikiyatrik hastalıkları taklit edebilen atipik belirti ve bulgularla seyreden kronik hastalığa kadar değişebilen çeşitlilikte klinik tablolara yol açabilen bir zoonozdur. Genellikle subakut ve kronik seyirlidir (Young, 1983; Hall, 1991; Raugs, 1991; Young, 2000). 1854’de Kırım Savaşı sırasında ilk olgu bildirimleri yapılmış, ‘gastrik ateş’ olarak ilk kez 1861’ de Marshal tarafından tanımlanmış, 1885’de Malta adasında Sir David Bruce; ‘yüksek ateş, yoğun terleme, splenomegali, sık relaps yapma özelliği olan, romatizmal ağrılar, eklem şişmeleri ve orşit ile karakterize, uzun süreli bir hastalık olan brucellosisi, ‘Malta Hastalığı’ (Malta Humması) şeklinde tanımlamıştır. Bu hastalıktan ölen askerlerin dalak pulpasından etkenin izolasyonu da başarılmış ve etken *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. 1897 yılında Wright tarafından, hastalığın tanısında günümüzde de kullanılmakta olan, serum aglütinasyon testi ilk kez gerçekleştirilmiştir. 1905 yılında ise Zammit, keçilerin *B. melitensis*’ in rezervuarı olduğunu, çiğ süt kullanımının önlenmesi yolu ile hastalıktan korunulabildiğini belirlemiştir. O dönemde askeri personelin, pastörize edilmemiş keçi sütünü tüketmesi engellenerek hastalık insidansında dramatik azalma sağlanmıştır (Gotuzzo, 1998; Young 2000). Veteriner hekim olan Bang 1895’ de sığırlardan *B. abortus*’ u, 1914’ de Traum domuzlardan *B. suis*’ i, 1966’ da Carmichael köpeklerden *B. canis*’ i izole etmiştir. *B. ovis* 1953’ de koyunlardan, *B. neotomae* 1957’ de ratlardan izole edilmiştir (Gotuzzo and Cellillo , 1992).

Hastalık ilk kez Malta Adası’nda saptandığından ‘Malta Humması’, ‘Akdeniz Humması’ ya da ‘Gibraltar Humması’ olarak anıldığı gibi klinik seyirdeki tipik ateş trasesi nedeni ile ‘Dalgalı Humma (Undulant Fever= Ondülan Ateş)’; *B. melitensis*’ in koyunlardan insanlara

bulaşması nedeni ile de halk arasında ‘Koyun Hastalığı’ veya ‘Mal Hastalığı’ gibi isimlerle anılır (Onul, 1983).

Ülkemizde brucellosis ilk kez Birinci Dünya Savaşı sırasında askerlerde, Abdülkadir Noyan tarafından tanımlanmıştır (Sözen, 1996).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

Brucella bakterileri; 0. 6 µm eninde, 1. 5 µm boyunda, küçük, Gram negatif boyanan, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, kirpiksiz , aerop, tek tek ve bazen de uç uca zincirler oluşturabilen kokobasillerdir. Sıvı besiyerinden hazırlanan preparatlarda 4- 6’ lı zincirler şeklinde bulunur. Seçici besiyerlerinde çok iyi sıvı besiyerlerinde yavaş ürerler. Bazı türleri % 5- 10 CO₂’ li ortama gereksinim gösterirler. Fakültatif hücre içi ürerler ve böylece organizmanın koruyucu etkinliklerinden kaçınabilirler.

Bakteri, Miles ve Wilson tarafından incelenmiş, S- polisakkarit yapısında bulunan membran antijeni, virulanstan sorumlu tutulmuştur (Rubinstein ve Baldwin, 1996; Gotuzzo, 1998; Young, 2000).

Brucella bakterileri küçük olduklarından moleküler hareket nedeni ile yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Organizmadan yeni ayrıldıkları zaman S tipi kolonilerde ince bir kapsüllerinin bulunduğu saptanır. Pasajlarla ve R koloni şekillerinde bu kapsüller kaybolur (Bilgehan,1992).

İnsanlarda enfeksiyona yol açtığı bilinen başlıca *Brucella* türleri ve en sık rezervuarları; koyun, keçi, yabani sığır *B. melitensis*; sığır, at *B. abortus*; evcil domuz, sığır *B. suis*; köpek, evcil hayvanlar *B. canis*; koyun, deve *B. ovis*; çöl ve ağaç fareleri *B. neotomae*’ dir.

Son zamanlarda deniz memelilerinde *Brucella marin* denilen yeni bir tür de tanımlanmıştır (Gotuzzo, 1998; Cengiz 2000).

Brucella bakterilerinin üretilmesinde kan ve kemik iliği aspirasyon materyali, lenf düğümleri, karaciğer biyopsisi örneği, idrar, safra, beyin– omurilik sıvısı, üretim organları salgıları kullanılır (Unat, 1986; Corbel,1990; Mayer ve ark., 1991; Koneman and ark., 1992).

Brucella cinsi bakteriler kanlı ve ikolatamsı agarda yavaş olarak rer, fakat MacConkey, EMB veya diğ r enterik besiyerlerinde remez. Bakteri, Brain- Heart İnfüzyon agar, serumlu dekstrozu agar, triptikaz soy agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde retilabilmektedir. Ayrıca primer olarak *Legionella* türlerinin izolasyonu için kullanılan tamponlanmış charcoal-yeast extract (CYE) agarda da üredikleri saptanmıştır (Koneman ve ark., 1997). Özellikle bifazik ekimler üreme şansını artırmaktadır. *B. abortus* diğ rlerinden farklı olarak ilk izolasyonlarında % 5- 10 CO₂' li ortama gereksinim duyar. *B. abortus* dışındaki Brucella türleri aerop ortamda rerken, *B. abortus* mikroaerofildir. Brucella bakterileri aside dirençli değıldir, oğ  ilk izolasyonda geç ürerler. Brucellosis düşünülen hastalardan kan kültürü alırken Brain-Heart İnfüzyon yarı katı- yarı sıvı besiyerine çift olarak alınır. Kan kültür vasatının bir tanesi fanus içerisine yerleştirilir. Fanusun içine alkollü pamuk yakılıp konur ve fanusun kapağı kapatılır; böylece CO₂' i ortam sağlanır. Brucella bakterilerinin optimum üreme ısısı 37  C' dir (Onul,1983; Hall,1989; Bilgehan,1992; Sözen, 1996).

Organik kükürtlü bileşikleri parçalama sonucunda Brucella türlerinin her üç türü de H₂S oluştururlar. Ancak bunlar arasında *B. suis* en uzun süre (3- 5 gün) ve en fazla miktarda, *B. abortus* orta süre (2 gün) ve miktarda *B. melitensis* ise en az süre (1 gün kadar) ve miktarda kükürtlü hidrojen yaparlar.

Oksidaz ve katalaz testleri Brucella cinsi tüm bakterilerde pozitifdir. Brucella cinsi bakterilerin identifikasyonu ve t rlendirilmesi için konvansiyonel yöntemler olan; üreme için CO₂' e gereksinim duyma, üreaz ve H₂S yapma, boyalara karşı duyarlılık gibi özelliklerin saptanması ve spesifik antiserumların kullanılması söz konusudur (Koneman ve ark. 1997). Bu yöntemler kullanılarak *B. abortus* için 7, *B. melitensis* için 3 ve *B. suis* için 4 biyovar tanımlanmıştır (Corbel, 1997).

Moleküler tekniklerin uygulanması, Brucella cinsinin % 95' in üzerinde DNA homolojisi gösterdiğini ve monospesifik olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tüm mevcut Brucella türlerinin *B. melitensis*' in biyovarları olarak kabul edilebileceğı önerilmiş, ancak farklı türlerin ayrı ayrı konaklarda hastalığa yol aması nedeniyle bu görüş kabul görmemiştir (Verger ve ark., 1985).

Brucella cinsi bakterilerden pek çok dış ve i membran, sitoplazmik ve periplazmik

antijenler identifiye edilmiş ve özellikleri saptanmıştır. Klinik olarak immünodominant olan antijen Lipopolisakkarit (LPS)' tir ve pek çok serolojik tanı testinin temelini oluşturmaktadır. Somatik LPS antijenleri aglütinasyon, kompleman birleşmesi ve Rose- Bengal testlerinde rol oynamaktadır (Badur, 1990). *Brucella* cinsine ait LPS; 4-amino, 4, 6 dideoksimannoz içermektedir ve bu yapı nedeniyle *E. coli* O116, *E. coli* O157, *Francisella tularensis*, *Salmonella* O30, *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*, *Vibrio cholera* O1 ve *Yersinia enterocolitica* O9 LPS' leri ile çapraz antijenisite gösterir (Perry ve Bundle, 1990). Düz (smooth) LPS' in bir virülans faktörü olduğu düşünülmektedir; *B. melitensis*' in transpozonlarıyla ilgili bir çalışmada, LPS' in O yan zincirini ekspresse etmeyen bir mutant identifiye edilmiştir (Godfroid and ark., 1998). Bu transpozon, *E.coli* O157: H7 ve *Vibrio cholera* O1' in perosamine sentetaz genleri ile belirgin homoloji gösterir. Mutant organizmalar farelerde yaşamını sürdüremez iken sığır makrofajları içerisinde etkilenmemektedirler; organizmaların in vivo olarak yaşamını sürdürmelerinde LPS' in O yan zincirinin rolü bulunduğu düşünülmektedir.

Brucella cinsi mikroorganizmalar 60 °C' de 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olur. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Bunun yanında hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta, çeşme suyunda 37 gün, donmuş hayvan plazmasında 7 ay canlılığını sürdürebilir. Toprakta 10 haftadan, gübrede 2 yıldan, 4- 8 °C' de saklanan keçi peynirinde ise 6 aydan daha uzun süre yaşadığı gösterilmiştir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, infekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, % 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 buna dikkat edilmelidir. Tereyağında 4 ayda, oda ısısındaki peynirde 2 ayda ölmektedir. Isı ve pastörizasyona ise oldukça duyarlıdır. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği için, yoğurt ise asiditesi fazla olduğundan hastalığı bulaştırmazlar (Sözen, 1977; Günay 1990; Bilgehan, 1992; Sözen,1996).

Brucella bakterileri; streptomisin, tetrasiklin, rifampisin, 3. kuşak sefalosporinler ve Trimetoprim- Sulfametoksazol (TMP– SMZ)' e duyarlı, penisilinlere dirençlidir.

Bakterinin Somatik A ve M, yüzeyel L antijenleri mevcut olup, A antijeni *B. abortus*' da, M antijeni ise *B. melitensis*' de baskın olan somatik antijenlerdir. Bu suretle aglütinin absorbsiyon testleri kullanılarak *B. melitensis*' i diğerlerinden serolojik olarak ayırmak olanaklı

olduğu halde *B. abortus* ile *B. suis*’ i birbirinden ayırmak olanaksızdır. Daha çok *B. abortus* suşlarında bulunmuş olan L antijeni, ilk izolasyonda mevcut olup bakterilerin immun serumlarla aglütinasyonuna engel olmakta ancak 100 °C’ de yarım saat ısıtıldıktan sonra ortadan kalkmaktadır.

Sayılan türlerden başka; çöl farelerinden izole edilen *B. neotomae*, koç epididimitlerinden sorumlu olan *B. ovis* ve Ren geyiklerinde gösterilmiş olan *B. rangiferi* türleri de bilinmektedir. Son zamanlarda deniz memelilerinden izole edilen *B. marin* ile de laboratuvar bulaşı sonucu gelişmiş bir insan infeksiyonu bildirilmiştir (Corbel, 1997).

Kural olarak farklı *Brucella* türleri belli konaklarda hastalık yapma eğilimindedir. Bununla birlikte, *B. melitensis* ve *B. suis* sığırlarda da bulunabilmektedir. Sığırlar infeksiyondan korunmak için, yaygın olarak *B. abortus* S-19 aşısı ile aşılanırlar, ancak bu aşı *B. melitensis* infeksiyonuna karşı koruyucu değildir (Acha ve Szyfres, 1987; Corbel, 1997).

Brucella bakterileri evcil hayvanlar dışında; yaban domuzu, bufalo, yabani geyik, tilki, antilop ve Amerikan bizonu gibi birçok yabani hayvanda da bulunabilir (Acha ve Szyfres, 1987).

2.2. Patogenez

Brucella bakterileri fakültatif hücre içi mikroorganizmalardır. Fagositler içinde dahi uzun sürelerle canlılıklarını koruyabilirler. İnsan infeksiyonuna yol açan türler arasında en virulan olanı ve ağır hastalık tablolarından sorumlu olanı, *B. melitensis*’ dir. *B. abortus* ise en az virulansa sahiptir. Vücuda giren bakteriler öncelikle PMNL’ lerce fagosit edilir. Diğer türlerin aksine, *B. melitensis*, PMNL içindeki bakteri öldürücü mekanizmalara direnç gösterir. Bu olayda, bakterinin içerdığı adenin ve guanozin monofosfat etkinliği ile PMNL’ nin degranülasyonunun önlenmesinin önem taşıdığı sanılmaktadır. Ayrıca, normal insan serumunun *B. abortus*’ a karşı gösterilmiş olan bakterisidal aktivitelerinin de *B. melitensis*’ e etkili olmadığı belirlenmiştir. Bu iki mekanizma, *B. melitensis*’ in sahip olduğu yüksek virülans yeteneğini açıklamaktadır.

Bakteri çeşitli yollardan alınıp organizmaya girdikten sonra; fagosit edilen, ancak PMNL’ ler tarafından öldürülememiş olan bakteriler hızla bölgesel lenf bezlerine ilerler ve

burada üredikten sonra lenf yolu ile genel dolaşıma karışır (bakterinin oral yoldan alımında ; mide asidinin yetersizliği veya herhangi bir ilaçla ya da diyetle nötralize edilmiş olması, bakterinin geçişini kolaylaştırır). Gelişen bakteriyemi sonucunda tüm vücuda yayılan bakterinin daha çok RES organlarına yerleşme eğilimi vardır. Özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf bezleri olmak üzere, organ fagositlerince tutulduktan sonra bu hücreler içinde öldürülememiş olan bakteriler hücre içinde üremelerini sürdürürler (Intracellular Bacterial Pathogens, 1994). Bakterilerin fagositik hücreler içinde yaşamasında etkili olduğu ileri sürülen mekanizmalar şunlardır (Göral, 1998):

1. Bakteriler, fagolizozom füzyonunu engeller ve fagosit edilmelerine rağmen lizozomal enzimler ile ortadan kaldırılamazlar.
2. Bakteriler lizozomal enzimlere dirençlidir.
3. Bakteriler adenin ve 5'-guanozin monofosfat üreterek nötrofillerin H_2O_2 oluşturmalarını önlerler ve bu şekilde oksidatif mekanizmalara direnç gösterirler.
4. Bakteriler, sahip oldukları süperoksit dismutaz (SOD) enzimi sayesinde reaktif oksijen metabolitlerini uzaklaştırarak oksidatif yıkıma karşı koyarlar. Konak hücre içinde kalıcı parazitlik bir bakıma etkenin kendi saldırganlığına dayanabilmesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle hücre içi bakterilerin self- toksisitesi düşük olmaktadır. Hücre içinde yaşama, koruyucu immun cevabın niteliklerini belirgin şekilde etkiler. Hücre içi bakteri infeksiyonlarında, humoral immunitenin yeri oldukça sınırlıdır; buna karşılık T lenfositlerinin belirlediği hücresel immun yanıt konağın korunmasında önem taşır. T hücrelerinin başlıca görevi, infekte makrofajlarda, etkin antibakteriyel fonksiyonları aktive etmektir. Ancak çoğunlukla, beklenen bu olay gerçekleşemez ve hücre içi bakteriler bu hücrelerde yaşamaya devam ederler (Göral, 1998).

Bakterilerin böbreklere yerleşmeleri sonucunda sürekli olarak idrarla atılım görülür. Yerleştiği RES organlarını büyütür. Bunun nedeni; büyük, tek nükleuslu hücrelerde progressif proliferasyondur. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Bu nedenle tedavinin uzun sürmesi gerekmektedir. Mikroorganizmaya karşı immünitenin gelişmesi ve makrofajların aktive olması ile mikroorganizmalar öldürülmeye başlar ve bakterinin sahip olduğu hücre duvar yapısı (LPS = endotoksin) kana dökülür. Organizmanın bu endotoksine yanıtı ile de hastalıkta görülen birçok belirti ortaya çıkar. Aktive makrofajlar ile persistan mikroorganizmalar arasında devam

eden savaşında, karakteristik doku yanıtı olarak granümatöz reaksiyonlar ortaya çıkar; Doku ve organlarda granümlar oluşur. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır.

Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde ; epiteloid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücreler ile çevrili granümlar, brucellosisin karakteristik histopatolojik görünümünü oluşturur. Hastalıkta, immün- kompleks hastalıklarında olduğu gibi, bazı otoantikorların görülme sıklığının normal popülasyondan fazla olduğu ve bazı klinik belirtilerin (vaskülit, eritema, nodosum, çeşitli deri döküntüleri) bu mekanizma ile açıklanmasının mümkün olabileceği öne sürülmektedir. Bazı hastalarda antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (Berger ve ark., 1981; Onul, 1983; Young, 1995).

Hastalığın akut döneminde, ilk haftada spesifik IgM yanıtı gelişir ve 3. ayda maksimum düzeye ulaşarak tedavi edilmiş olgularda dahi uzun süre kanda varlığını korur. IgG sınıfı antikorlar ise başlangıçtan sonraki 3. haftada belirir ve maksimum düzeylerine 2. ayda ulaşır. Ancak, hastalığın iyileşmesi ile hızla kandan kaybolurlar ve ancak reaktivasyon ile tekrar belirirler; dolayısıyla bir reaktivasyon markeri olarak kabul edilebilir. Hastalığa karşı gelişen hümmoral bağışık yanıt, etkenin eradikasyonu için yeterli olamamaktadır. Bunun için hüccresel immünitenin gelişmiş olması koşuldur. Brucellosisli hastalarda serum IFN- Gamma düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Makrofaj aktive edici ve koruyucu bir sitokin olan IFN- Gamma' nın yapımına karşın makrofaj aktive edici fonksiyonunda bir defektin söz konusu olduğu düşünülmektedir (Chugh ve ark., 2001). Hastalığın 7- 10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, hücre içi mikroorganizma öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granümları meydana gelmektedir.

2.3. Klinik belirti ve bulgular

Brucellosis, organizmadaki birçok organı etkileyebilme yeteneği nedeniyle, oldukça büyük bir semptomlar topluluğu ve polimorfizmine sahiptir. Hastalığın şiddeti; sorumlu olan bakterinin türüyle, kişinin duyarlılığı ve immünitesiyle, altta yatan bir hastalığın olup olmaması ile yakından ilgilidir. Hastalığın kuluçka süresi, bir haftadan birkaç aya kadar değişmekle birlikte, genelde 6-20 gün kadardır. Hastalığın; asemptomatik infeksiyon (ambulan tip), akut

enfeksiyon, subakut enfeksiyon (ondlan tip), kronik enfeksiyon olmak üzere birbirinden farklı 4 klinik tablosu bilinmektedir:

Aseptomatik enfeksiyon; ancak yapılan serolojik taramalarla ortaya çıkarılabilen ve belli başlı bir hastalık tablosu ve yakınmaya yol amayan durumdur. Bu enfeksiyon türü daha çok hayvanlarla sık temasta bulunan yüksek risk gruplarında belirlenir. Kişi bakteriyi taşır ve ancak immünitesi baskılandığında belirgin enfeksiyon tablosu geleişir.

Akut enfeksiyon; hastalığın tipik ve klasik formudur. Bakteri alındıktan sonraki ilk 3– 4 hafta olup genellikle öğleden sonraları kendini gösteren huzursuzluk hissi, kırgınlık, güçsüzlük, iştahsızlık, baş ağrısı, artralji, miyalji gibi genel enfeksiyon belirtileri ile sinsi olarak başlar. Akşam saatlerinde üşüme ve titreme ile ateş yükselmeye başlar, her gün birkaç diziyem artarak 8 - 10 günde 39 - 40 °C' ye ulaşır.

Birkaç saat süren ateş, sabaha doğru bol terleme ile normale iner. Eğer tanı konmamış ve tedaviye başlanmamışsa ateş tekrar her gün kademeli olarak düşer ve 2. haftanın sonunda normale iner. Hastada geçici bir iyilik hali başlamakla birlikte, 8 - 10 gün sonra aynı ateşli dönem tekrar başlar. Tarif edilen bu ateş şekli, brucellosis için tipik olup ondlan ateş trasesi olarak tanımlanır. Pratikte ondlan ateşe sık rastlanmamaktadır. Brucellosis de ateş genellikle remittan veya intermittan olarak seyreder (Sözen, 1996). Hastalık böylece arka arkaya ateşli-atereşsiz dönemler halinde aylarca sürebilir, hasta kilo kaybeder. Hastalarda bu ateş periyotlarının bulunması dışında, ikinci en sık yakınmalar, gezici eklem ve kas ağrılarıdır. Bazı olgularda hidrartroz ve diz, dirsek, ayak bileği ve el parmakları gibi eklemlerde geçici şişlikler görülebilir. Olguların %60' ın da tek eklem tutulumu söz konusudur. Hastalığa eşlik eden en sık tutulum, sakroiliak eklemdir. Eklem tutulumu olanlarda, uygun tedavi yapılmasına rağmen relaps ve reinfeksiyonlar sıklıkla problem yaratmaktadır. Orşit, bazı olgularda tek başlangıç bulgusu olabildiği gibi, sıklıkla bir refakat bulgusu da olabilmektedir. Bazı nadir olgularda ise hasta tipik bir menenjit tablosuyla hekime gelebilir. Özetle, brucellosis tüm sistemleri içeren zenginlikte klinik belirtilere sahiptir. Hastalar pek çok yakınma ile başvurur, ancak sıklıkla ateş dışında objektif bulgu yoktur. Hastaların fizik muayenesinde solukluk, halsizlik ve ateş yüksekliliği dışında; 1/ 2 olguda splenomegali, 2/ 3 olguda hepatomegali saptanır. Önceleri yumuşak ve hafif ağrılıyken, tedavisiz olgularda zamanla sert kıvam alırlar. Olguların 1/5' in de servikal ve inguinal bölge başta olmak üzere LAP saptanabilir (Dizer, ders notlarından alıntı).

Subakut infeksiyon; hekimler için önemli tanısal yanılgılara yol açan, hafif ateş, halsizlik ve iştahsızlık gibi yakınmalarla kolaylıkla grip olduğu sanılan bir klinik tablodur. Hastanın uygun ve yetersiz tedavi aldığı devre olarak tanımlanır (Sırmatel, 2001). Birkaç tekrar sonrasında asemptomatik hale geçebildiği gibi, akut hastalığa da dönüşebilir.

Kronik infeksiyon; en az 1 yıldır semptomların sürdüğü olgularda söz konusudur. Bu olguların büyük çoğunluğunu, hastalığın başlangıcında uygun protokollerle tedavi edilmemiş veya kemik, eklem, karaciğer ve dalakta fokal süpüratif tutulumu olan hastalar oluşturmaktadır. Daha çok 40 yaş üstü popülasyonda görülmüştür. Olguların 1/5' in de hiçbir akut infeksiyon anamnezi ve aktif infeksiyon kanıtı olmaksızın, psikiyatrik veya romatolojik hastalıkları anımsatan, sıklıkla karışıklık ve hatalı tanımlara yol açan belirti- bulgular saptanabilir. Hastalarda kronik yorgunluk, depresyon ve eklem ağrıları bazen tek yakınma olabilir. Olguların bir kısmında sıklıkla episklerit ve üveit gibi göz patolojileri gelişebilmektedir. Bu tanının konulduğu hastaların çoğunluğu günümüzde Kronik Yorgunluk Sendromu ya da Kronik Lyme Hastalığı tanımlarını alan hasta grubunu oluşturmaktadır (Ariza, 1995).

2.3.1. Komplikasyonlar

Erkenden tanı konmuş ve uygun tedavi uygulanmış *B. abortus* ve *B. suis* infeksiyonlarında komplikasyon riski %1' in altındadır. Geç tanı konmuşlarda ise bu oran artar. Brucellosis de pek çok organ tutulumu gelişebilir ve tutulan bölgeye göre fokal semptom ya da bulgular ortaya çıkabilir (Ariza ve ark., 1993; Colmenero ve ark., 1996). 530 olgunun ele alındığı prospektif bir çalışmada olguların %32' sinde fokal komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir (Ariza ve ark., 1993). Tanı koyulmadan önce 30 günden uzun süreyle semptomların devam etmiş olması, fokal hastalık gelişimi yönünden majör bir risk faktörüdür. En sık lokalizasyon bölgeleri şöyle sıralanabilir: Osteoartiküler, özellikle sakroileit % 20-30 (Ariza ve ark., 1993; Afsar ve ark., 1993); genitoüriner, özellikle epididimoorşit % 2-40 (McLean, 1992; Ariza ve ark., 1993); nörobruselloz, genellikle menenjit % 1-2 (Bouza ve ark. 1987; Ariza ve ark., 1993; Fernandez- Guerrero, 1993); endokardit %1 (Ariza ve ark., 1993; Young, 1995); hepatik abseler %1 (Ariza ve ark., 1993).

Çok daha az sıklıkla ortaya çıkan diğer komplikasyonlar; splenik, tiroid ve epidural abseler, pnömoni, plevral effüzyon ya da ampiyem ve üveittir (Bouza ve ark. 1987).

İskelet- kas sistemi : Başta *B. melitensis* infeksiyonları olmak üzere brucellosis de, olguların %20- 85' in de osteoartiküler tutulum belirlenmiştir. Ateşle beraber en önemli ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, hareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların nonspesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Hastaların bir kısmı nörotik oldukları düşünülerek psikiyatri kliniklerine dahi gönderilebilirler. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en siktir (Sözen, 1996). Artralji, artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit, bursit ve sakroileit başlıcalarıdır. Bunlar arasında en sık olanları sakroileit (% 45), periferik artrit (% 40), ikisinin birlikte saptanması (% 8) ve spondilittir (% 7). Sakroilit, hastalarda erken dönemde başlayabildiği gibi, tek başına veya yaygın artrit ve ateş atakları ile birlikte olabilir. Sakroileit çoğunlukla tek taraflıdır, gece ağrısı ve Laseque pozitifliği tipiktir. Artrit çoklukla diz, dirsek gibi eklemlerde, monoartiküler olarak belirir. Olguların 1/ 4' ün de ise poliartiküler olabilir. Eklem sıvısında lenfositik lökosit artışı görülür. Sıvıdan bakteri üretimi mümkündür. Spondilit genellikle hastalığın 1.- 2. ayında ortaya çıkar, ateşle ilgili değildir. Spondilit brusellozlu hastaların %10– 65' in de görülür. Spondilit gelişimi halinde paravertebral abseler de tabloya eklenebilir, bu olgularda cerrahi drenaja kadar gidilebilir (Çokça ve ark., 1994). Spondilit daha çok lomber vertebralarda ve az olarak birden çok vertebrada görülür. Bunu torakal ve servikal vertebralar izler. Tipik olarak hem litik, hem de osteoplastik aktivitenin birlikte görülmesi, yoğun skleroz, erken kemik tamiri ve sindesmotitlerin (Papağan Gagası) varlığı ile Pott hastalığından ayrımı yapılabilir (Yorulmaz ve ark.,1982; Wilke ve ark., 1993; Sözen,1993). İmmün komplekslere bağlı olarak reaktif artrit de gözlenebilir; ancak bu olguların hangi insan lökosit antijen (HLA) fenotipi ile ilişkili olduğu bulunamamıştır (Mamikoğlu, 1999). Bazı serilerde sternoklaviküler artrit en sık nedeni olarak bulunmuştur. Hastaların %8' i sadece romatizmal yakınmalarla başvururlar, bu durum 30- 55 yaş arası kadınlarda daha siktir. Bursit kronik seyirli olup, en sık prepatellar bursa tutulmaktadır. Nadiren osteomiyelit saptanır (% 1- 2); en sık sternum, kaburgalar, iliak kemik gibi yassı kemikler etkilenir. Kaburga veya sternum üzerinde şişlik oluşumu dikkat çekmelidir. Nadiren eklem protez infeksiyonu etkeni olarak tanımlanmıştır (Büke, 1999). Brucellosis' deki kemik-eklem tutulumunun belirlenmesinde kemik sintigrafisi, düz filmlerden çok daha duyarlı ve değerlidir.

Sinir sistemi : Hastaların bir kısmında kas ve eklem ağrılarının yanı sıra baş ağrısı da bulunur. Meningoensefalit, miyelit, parezi, parestezi, depresyon, kronik yorgunluk sendromu,

psikoz ve nadiren de Guillain- Barré sendromu gelişimi başlıca nörolojik komplikasyonlardır. Olguların %2- 5' in de MSS (Merkezi sinir sistemi) tutulumu belirlenmiştir. Ancak, meningoensefalite rağmen olguların sadece 1/3' ünde ense sertliği belirlenebilir. BOS tetkikinde lenfositik pleositoz, protein artışı vardır. Glukoz düzeyi normal veya azalmıştır. Nörobrucellosis tanısında, BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür, ancak BOS' da Brucella IgG, IgM ve IgA antikorlarının EIA ile araştırılması oldukça değerlidir. Kronik brucellosis olgularında, hastanın yatkinlığı da varsa psikoz gelişebilir (Durusu ve ark.,1973; Bouza ve ark., 1987; Wilke ve ark., 1991).

Genitouriner sistem : Erkeklerde en sık rastlanan bulgu % 10 olguda gelişen ve çoklukla tek taraflı olan epididimo-orşittir. Uygun şekilde tedavi edildiğinde sekelsiz olarak iyileşir. Akut interstisyel nefrit veya piyelonefrit, prostatit, sistit ve renal apse nadir rastlanan komplikasyonlardır (Sözen, 1996). Brucellosisin insanda abortusa neden olamayacağına inanılmaktadır.

Kardiyovasküler sistem : Brucellosis de nadir (< % 2) görülen, ancak en sık ölüm nedeni olan komplikasyon endokardittir. Endokardit gelişen vakalarda mortalite yüksektir. Çoklukla tanısı gecikmiş, 3 aydan eski olgularda görülür. Aort kapağı en sık etkilenir, mitral kapak tutulumu ikinci sıklıkta görülür. Ekokardiyografide vejetasyonlar ve emboli gelişimi gözlenmektedir. Ölüm nedeni, progressif konjestif kalp yetmezliğidir. Tek başına antibiyotik ile tedavinin başarı şansı zayıf olup, kapak replasmanı gerektirir. Ayrıca; aortit, miyokardit ve perikardit de görülebilen komplikasyonlardır (Luboni ve ark., 1986; Kasab ve ark., 1988).

Gastrointestinal sistem : Olguların 1/3- 2/3' ün de karaciğer tutulumu belirlenebilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya konstipasyon gibi belirtiler görülebilir. Brucellosis' li hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. Özellikle *B. abortus* infeksiyonlarında hücresel bağışık yanıt mekanizmalarının aktivasyonu sonucunda granümatöz hepatit gelişimine rastlanmaktadır. *B. melitensis'* de granümatöz hepatit görülmekle birlikte, granülsüz diffüz hepatit de belirlenebilir; periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi söz konusu olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir. Hepatik abse ve kolesistit de görülebilir (Kılıçturgay, 1990; Young, 1995).

Hematolojik sistem : Brucellosis, primer olarak lenforetiküler yapıları, organları tutan

bir hastalıktır. Hastalıkta dalak tutulumu gözlenebilir. Splenomegali, karaciğer ve dalak apseleri görülebilmektedir. *B. melitensis* olgularında diğer türlere göre daha fazla sıklıkta anemi, lökopeni, trombositopeni ve kemik iliğinin granüloamatöz tutulumu sonucunda pansitopeni görülebilmektedir. Hipoprotrombinemi ve DIC gelişimi de gösterilmiştir. Lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir.

Cilt : Hastalığın yüksek ateşle seyrettiği olguların % 5' in de nonspesifik cilt lezyonları; eritema nodozum, papül ve morbiliform, skarlatiniform, ekzematiform tarzda döküntüler görülebilir. Bazen düşük yapan hayvanların plasentasını çıkarmak için müdahale eden veteriner hekim, hayvan sağlık memurları veya hayvan bakıcılarının önkollarında brucellosise bağlı dermatit görülebilir (Berger ve ark., 1981; Trunnel ve Waisman, 1985; Sözen ve ark.,1987).

Pulmoner sistem bulguları : İnhalasyon yoluyla infeksiyonun alındığı vakalarda; bronşit, bronkopnömoni, akciğerde soliter veya multipl nodül, akciğer apsesi, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon meydana gelebilir (Young, 1995).

2.4. Laboratuvar Tanı

Dikkatli anamnez, brucellosis tanısının konulmasına yardımcı olmakla birlikte laboratuvar bulguları tanı için büyük önem taşır (Sözen, 1996).

Rutin incelemeler:

a) Periferik kan incelemesi: Lökosit sayımı genellikle normaldir. İlk günlerde bazen $10.000/mm^3$ lökositoz, bazen de birkaç gün içinde hastada lökopeni, sola kayma ve lenfomonositoz gelişir. Bazı kronik vakalarda önemli düzeylerde olmayan bir normokrom-normositer anemi ve trombositopeni de görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır; akut eklem romatizmasındaki yüksek değerlere ulaşmaz. Genel olarak fokal tutulumu olan hastalarda 40 mm/saatten yüksek, diğer olgularda 40 mm/ saatten düşüktür (Solomon ve Jackson, 1992).

b) İdrar analizi: Genellikle normaldir. Hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde febril albüminüri ve ürobilinojen artışı belirlenebilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman; idrar dansitesi düşebilir, proteinüri belirginleşir, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendir görülebilir (Sözen, 1996).

Spesifik incelemeler:

a) İzolasyon: Ateşli dönemde alınan kan, iyi bir kültür materyalidir. Ekimler, 25 ml. sıvı içeren bifazik besiyerlerine, en az 2.5 ml. (1/ 10 oranında) kanın steril koşullarda ekilmesi ile, Castaneda yöntemi kullanılarak yapılmalı ve biri normal atmosfer havalı ortamda, diğeri ise %10 CO₂ ' li ortamda, 37°C' de inkübe edilmelidir. Kan kültürü ile izolasyon şansı % 80 civarındadır (Ariza ve ark., 1995). Kemik iliği kültürü ile ise % 90'ın üzerindedir. Bunlardan başka idrar, periton ve plevra sıvılarından da gereği halinde ekimler yapılabilir. Apse gibi başka bakterilerin bulunma olasılığı bulunan materyalden bakterinin izole edilebilmesi için Brucella agar gibi selektif katı besiyerlerine ekimler yapılabilir. Kùltürler, bakterinin yavaş üreyebilme yeteneği nedeniyle, 30 gün gibi uzun sürelerle izlenmelidir. Bifazik besiyerlerinde üreme olmuşsa katı besiyerlerine pasaj yapılarak saf kùltürler elde edilir. Saf kùltürden de identifikasyon işlemleri yapılır. Tür ayrımında spesifik boyalarda üreyebilme özelliği, H₂S oluşturma zamanı, üreaz etkinliği ve spesifik antiserumlarla lam aglütinasyonları kullanılabilir. *B. melitensis* 1, *B. abortus* 2, *B. suis* ise 3 günde H₂S oluşturur. Üreaz ise sırası ile geç/ negatif, 2 saatten sonra ve 15 - 20 dakikada pozitifleşir (Bilgehan, 1992). Özellikle kronik brucellosis vakalarında kan kùltürleri her zaman olumlu sonuç vermeyebilir ; böyle subakut veya kronik brucellosis vakalarında etken üretilen BOS' dan hepatit belirtileri ile seyreden vakalarda karaciğerdan alınan kùltürde etkeni üretme olasılığı vardır (Bilgehan, 1986; Gotuzo ve ark., 1986; Töre,1987; Kılıç ve ark., 1994; Young, 1995; Koneman ve ark., 1997).

Günümüzde klinik laboratuarlarda rutin olarak bifazik besiyerleri kullanılmamakta, birçok laboratuvar BACTEC (NR 660, 9240) gibi otomatize kan kùltür sistemlerini kullanmakta ve rutin olarak kùltürler 5- 7 gün izlenmekte, negatif kùltür şişelerinden kör pasajlar uygulanmamaktadır. Bazı izolatlar BACTEC sisteminde üreyebilmekle birlikte, çoğunlukla 5-7 günlük süre kùltürlerin pozitifleşmesi için yeterli olmamaktadır (Özkurt ve ark., 2001). BACT/ ALERT sistemi ile Brucella agar besiyerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki sistemde kemik iliğinden yapılan kùltürlerde mikroorganizmanın üreme süreleri arasında belirgin bir fark yoktur. BACT/ ALERT sisteminde kùltürlerin % 30' u pozitif iken, klasik yöntemde % 59 kùltür pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuca göre Brucella agar besiyeri, BACT/ ALERT sisteminden daha duyarlıdır, ancak besiyerinin kontamine olması ve çalışanlara bulaşma riski otomatize kan kùltür sistemlerinde daha azdır. Eğer BACT/ ALERT sistemi kullanılıyorsa

mikroorganizmanın üremesini artırmak için tüm negatif kültür şişelerinden subkültürler yapılmalıdır (Gamazo ve ark., 1993; Gültekin, 1998). Bu nedenle eğer brucellosisten şüphe ediliyorsa klinisyen, mikrobiyoloji laboratuvarı ile iletişim kurmalı ve kültürlerin birkaç hafta süreyle izlenerek kör pasajlar yapılmasını ya da lizis santrifügasyon kültürlerinin ve bifazik besiyerlerinin kullanılmasını sağlamalıdır (Bilgehan, 1992; Navas ve ark., 1993; Gaviria - Ruiz ve Cerdona - Castro, 1995;).

Brucella türleri, Gram negatif bakterilerin identifikasyonu için mevcut olan ticari kitlerin veritabanına dahil değildir. *Brucella* türlerinin bu kitler içine inokülasyonu sonucu organizmaların *Moraxella* türleri ya da *H. influenzae* şeklinde yanlış tanımlandığı görülmüştür (Afsar ve ark., 1993).

Yurdumuzda, hastaların brucellosis tanısı almadan önce çeşitli antibiyotikler kullanmış olmaları, kırsal kesimlerdeki sağlık birimlerinde kültür alma olanaklarının bulunmayışı gibi nedenlerle hastalığın tanısı büyük ölçüde indirekt yöntemlere dayanır (Sözen, 1996).

b) Serolojik testler: Brucellosis de başlangıç humoral immun cevap, IgM sınıfı antikorların artışı ile karakterizedir. Yaklaşık 7- 14 gün sonra bunu IgG sınıfı antikorların artışı izler. İyileşme döneminde IgG sınıfı antikorların düzeyi birkaç ay içerisinde düşer, buna karşılık IgM sınıfı antikorlar infeksiyondan yıllar sonra bile serumda düşük düzeyde kalabilir. IgG sınıfı antikorların kalıcı olması veya IgG düzeyinin düştükten sonra tekrar yükselmesi persistan infeksiyonu veya relapsı düşündürür (Sözen, 1996).

1. Wright testi (Serum aglütinasyon testi); Brucellosis tanısı için, etkene karşı oluşan antikorların serumda saptanması için çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte, en yaygın kullanılan ve yapılması en kolay olan serum tüp aglütinasyon testi (STA)' dir (Sözen, 1996). Hasta kanında aglütinasyon testi ile spesifik antikorların araştırılması, her üç türle oluşturulan hastalıkların tanısında oldukça değerlidir. Antijenik değişimler nedeniyle, antijen olarak stabil bir suşun kullanılması esastır. Bu nedenle, iyi aglütinasyon veren, S kolonilerinden elde edilen bakterilerin ısı ile öldürülmesi ve fenol ile süspanse edilmesi iyi sonuç vermektedir. Bu amaçla *B. abortus*' un 99 S ve 19 kökenleri kullanılmaktadır. Ülkemizde standart *Brucella* antijenleri Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nde hazırlanmaktadır(Sözen,1996). Serumda antikorlar birinci hafta sonundan itibaren belirir, uzun süre kanda kalırlar. Wright testinde aglütinan antikorların total titresi değerlendirilmektedir. Aktif infeksiyonu olan kişilerde aglütinasyon

titresi genellikle 1/100 veya üzerindedir. IgG sınıfı antikorların zaman içerisinde azalması iyi prognostik cevabı gösterir(Sözen, 1996). Eğer test negatif sonuçlanırsa ve klinik olarak hastalığı destekleyen bulgular var ise test, Coombs serumu ile tekrarlanarak blokan antikorların bağlanması ve görünür aglütinasyonun oluşması sağlanır (Koustoula ve ark., 2001).

Kronik bir enfeksiyonun akut alevlenmesinden şüphe ediliyorsa, bu durumda reaktivasyon markeri olarak kabul edilen IgG' nin aglütinasyon titresinin gösterilmesi gerekir. Bu amaçla total titrenin IgM' e ait kısmı, 2- Merkaptotanol veya Rivanol ile IgM' nin parçalanması ile yok edilir ve yüksek titrede (>1/ 600) IgG saptanması ile alevlenme tanısı konabilir. Brucella aglütinasyonunda 1/ 100 ve üstünde elde edilen değerler pozitif olarak değerlendirilir. Test bir hafta sonra tekrarlandığında titrenin artmış bulunması ile tanı kesinleşir. Kültürle ispatlanmış olguların %97' sinde tüp aglütinasyonu ile bu artış belirlenebilir. Ancak; *tularemi*, *Y. enterocolitica* enfeksiyonu geçirenlerde, kolera aşısı yapılanlarda ve nadiren de tüberküloz ve lenfoma olgularında yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Brucella aglütinasyon testi bazen düşük titrelerde negatif iken, 1/320' nin üzerindeki titrelerde pozitiflik saptanır. Prezon olayı nedeniyle düşük titrelerde meydana gelebilecek bu yalancı negatiflik nedeniyle aglütinasyon titresi 1/1280' e kadar uzatılmalıdır (Bilgehan, 1986; Töre, 1987; Bilgehan, 1992; Koustoula ve ark., 2001).

Önemli bir özellik olarak; *B. canis* enfeksiyonlu hastalarda gelişen antikorlar, standart Brucella antijenleri ile çapraz reaksiyon vermez. Bu nedenle *B. canis* enfeksiyonu düşünülen hastalarda ya da brucellosis şüphesi bulunan, ancak standart tüp aglütinasyon testi negatif olan hastalarda spesifik olarak *B. canis* serolojisi istenmelidir (Colmenero ve ark., 1996).

2. Rose Bengal Testi : Ayrıca *B. abortus* 99 S suşunun tamponlu eriyikteki süspansiyonunun boyalı antijen olarak kullanıldığı lam aglütinasyon testi (Rose Bengal testi), küçük sağlık birimlerinde veya polikliniklerde brucellosis tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan yararlı bir testtir. Lam üzerine 0. 003 ml antijen ve aynı miktarda hasta serumu damlatılır. 4 dakika süre ile karıştırılıp aglütinasyon olup olmadığı değerlendirilir (Sözen, 1977). Benzer şekilde tam kan ile çalışılabilen Spot testi de çabuk sonuç veren testlerden biridir.

3. Brucella Coombs Testi : Bazı subakut brucellosis olgularında, klinik olarak brucellosis düşünülmeyle birlikte Brucella aglütinasyon testi negatif sonuç verebilmektedir. Bu

hastaların serumları blokan antikorlar açısından araştırılmalıdır. Standart aglütinasyon deneyinde aglütinasyon vermeyen tüplerdeki bakteriler, tuzlu su ile üç kez yıkanıp küçük tüplerde yeniden süspansiyon hazırlandıktan sonra , her tüpün üzerine birer damla Coombs serumu (Anti insan serum globulini) damlatılır. Tekrar etüve kaldırılarak 24 saat sonra yeniden değerlendirilir (Sözen, 1996)

KBR (Kompleman Birleşme Deneyi), ELISA (Enzimle İşaretlenmiş İmmun Deney) ve RIA (Radioaktif İmmun Deney) gibi tanı testleri de kullanılabilir. Klasik tüp aglütinasyon testi ile ELISA (yönteminin karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki yöntemin de benzer sonuçlar verdiği gözlenmiştir. ELISA yöntemiyle Rose Bengal ve Wright testlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; ELISA yönteminin spesifik IgM, IgG ve IgA antikorlarını saptayabilmesi nedeniyle, konvansiyonel testlerden daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Brucellosis tanısında Rose Bengal ve Wright testleri eş zamanlı olarak yapılmalı, ancak ELISA testi yapılmadıkça brucellosis tanısı dışlanmamalıdır (Casao ve ark., 2001). Sonuç olarak; ELISA yönteminin klasik serolojik yöntemlerin yerini alamayacağına, ancak oldukça geç sonuç veren kan kültürlerinin yerine kullanılabileceğine karar verilmiştir. Son yıllarda antijen saptama temeline dayalı bir sandviç ELISA yöntemi bildirilmiş ve bu testin spesifitesinin infekte hastalar ve kan donörlerinde %99'un üzerinde olduğu saptanmıştır (Solomon ve Jackson, 1992; Young, 1995).

Brucellosisli hastaların serum örneklerinde Brucella spesifik IgM' in saptanması için kullanılan yeni bir dipstick testi geliştirilmiştir. Bu testin duyarlılığının klasik serolojik yöntemlere yakın olduğu saptanmıştır. Bu yeni teknik, özel ekipman gerektirmemesi, ucuzluğu ve kullanım kolaylığı ile yararlı bir test olarak değerlendirilmiştir (Prado ve ark., 2001).

Son zamanlarda geliştirilen bir test yöntemi olan immunocapture - agglutination test (Brucellacapt), klasik serolojik yöntemler ve LPS- ELISA testleri ile karşılaştırılmıştır. Tanısal amaçlı test olarak duyarlılık ve özgüllüğünün diğer iki yöntemle benzer olduğu saptanmıştır. Tedavinin izlenmesinde de saptanan antikor titreleri birbirine yakın bulunarak; her üç test ile elde edilen sonuçların birbiriyle iyi bir korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (Lopez-Cortes ve ark., 1995).

Aseptik menenjitli hastalarda BOS' ta Adenozin Deaminaz (ADA) düzeyleri yüksek ise tüberküloz ya da Brucella menenjiti düşünülmelidir (Matar ve ark., 1996).

PCR (PCR= Polymerase Chain Reaction) yöntemine dayalı testler, günümüzde diğer

zor ve geç üreyen bakterilerde olduğu gibi *Brucella* türlerinin tanısında da yerini almaktadır. İnsanlarda nadiren infeksiyon etkeni olarak bildirilen *Ochrobactrum anthropi* rRNA sekanslamasında *Brucella* cinsi ile yakından ilişkili olduğu saptandığından, PCR yöntemi ile yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir (Cieslak ve ark., 1992; Da Costa ve ark., 1996). *Brucella* türlerinin identifikasyonu için PCR teknikleri geliştirilmektedir, ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir (Bricker ve ark., 1994; Queipo-Ortuno, 1997). PCR bazlı testlerde en önemli sorunlardan biri *Brucella* cinsinin üyeleri arasında ayırım yapılamamasıdır (Fox ve ark., 1998).

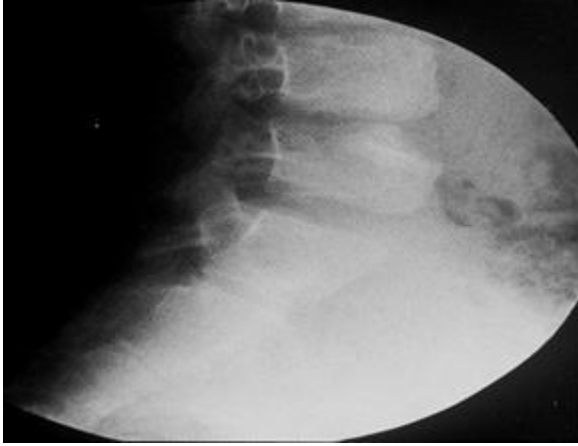
Geleneksel tanı yöntemleri ile tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilmesi oldukça zordur. PCR yönteminde ise nüks olgularında kan örneklerinde çok az sayıda bulunan *Brucella* bakterilerinin bile varlığı gösterilebilmektedir (Gültekin, 1998). Sonuç olarak *Brucella* türlerinin insan kan örneklerinde saptanması ve brucellosisin erken tanısında PCR ümit vericidir, ancak klinik rolü henüz tam ortaya konulamamıştır (Hoşoğlu ve ark., 1998).

4. Allerji Testleri: *Brucella* cinsi bakterilerin nükleoproteinlerinden hazırlanan 'Brucellergen' kültür filtratlarından hazırlanan Mellitin ve Abortin de cilt testinde antijen olarak kullanılabilir. Test uygulanan ciltte 24 saat içerisinde ödem , eritem ve endurasyon oluşumu reaksiyonun pozitif olduğunu bildirir. Epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kullanılan bir testtir.

5. Biyokimyasal Testler: Karaciğer fonksiyon testlerinde minimal bir patoloji belirlenebilir.

6. Radyolojik İnceleme: İskelet sistemi tutuluşu olan olgularda direkt filmler yararlıdır. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma % 90 vakada saptanabilir. İleri dönemlerde vertebralarda füzyon oluşabilir. Vertebra korpusunun ön üst köşesinde güve yeniği manzarası şeklinde osteoporoz saptanır ki bu görünüm 'Pedro-Pons arazi' olarak adlandırılır (Yorulmaz ve ark., 1982; Wilke ve ark., 1993; Sözen, 1993). Sakroiliak eklem tutulumu halinde de eklem aralığında daralma ve düzensizleşme olup olmadığının aranması gerekir; bu tutulumu 'Akdeniz Koksajisi' de denilmektedir (Yorulmaz ve ark., 1982). Ayrıca vertebralardaki yoğun skleroz ve sindesmofitlerin oluşturduğu 'Papağan Gagası' görünümü de tipik bir bulgudur. Organ ve eklem tutulumlarının belirlenmesinde radyoizotop maddeler ile yapılan sintigrafik tetkikler tanı

koydurucudur. Konvansiyonel radyografi ile Tc^{99m} metilen difosfonat (MDP) tüm vücut kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sintigrafinin daha duyarlı olduğu ve konvansiyonel radyografiden daha erken dönemde pozitif bulgu verdiği saptanmıştır. Sonuç olarak hastalığın tanı, takip ve tedavisinin izlenmesinde sintigrafinin yardımcı olacağı kanısına varılmıştır (Günhan, 1999).



Şekil 1: Pedro Pons Arazı (Dizer, ders notlarından alınmıştır.)

2.5. Tedavi

Brucellosis infeksiyonunun tedavi süresi diğer birçok infeksiyon hastalığının tedavi süresine göre daha uzundur ve kabul görmüş tedavi protokollerine rağmen belli oranlarda relaps görülmektedir (Solera ve ark., 1997). Hastalığın tedavisi destek ve özgül olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Destek tedavisinde önemli bir husus yoktur. Her türlü gıdayı alabilmekle birlikte hastalığın ilk haftasında, bir hafta süreyle yatak istirahati önemlidir. Hasta evli bir kişiye eşi de mutlaka kontrolden geçirilmeli, sağlıklıysa eşinin tedavisi süresince seksüel ilişki yasaklanmalıdır (Akova ve ark., 1993).

Brucellosisin özgül tedavisinde en önemli problem, etkenin hücre içi üreme özelliği ve kanda nadiren serbest halde bulunmasıdır. İn-vitro çalışmalarda birçok antibiyotiğin Brucella suşlarına karşı etkili olmasının belirlenmesine karşın, bu bakterilerin makrofaj ve

retiküloendotelial sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle in vivo tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Bu hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle yapılan tedavi başarısız olmaktadır. Brucellosis tedavisinde kullanılan antibiyotik mutlaka makrofajların içine girebilmeli ve bakterisi etkili olmalıdır.

Brucellosis, kombine antimikrobiyal kullanımının gerekli olduğu bir hastalıktır. İlaçların hepsi ancak kombinasyon halinde kullanılır. Brucellosis tedavisinde tercih edilen antibiyotikler tetrasiklin, doksisisiklin, streptomisin, rifampisin, ko- trimoksazol, kinolonlar, seftriakson, kloromfenikol ve makrolid grubu antibiyotiklerdir (Arriza ve ark.,1986; Akova ve ark., 1993; Solera ve ark., 1995). Tek antibiyotik ile tedaviye kalkışmak hem bakterinin antibiyotiğe direnç kazanmasına ve hem de tedavinin başarısız olmasına neden olabilmektedir. Tek tedavide relaps %10- 40 arasında görülmektedir (Clarridge, 1987; Çolak, 1987) .

2. 6. Epidemiyoloji, Korunma ve Kontrol

2. 6. 1. Epidemiyoloji

Brucellosis aslında bir hayvan infeksiyonudur. Tüm hayvan türlerinde ana semptom düşük ya da fetüsün prematüre atılımıdır. Hayvanlarda organizmanın en sık giriş kapısı gastrointestinal yoldur; domuzlarda cinsel yol da önemli görünmektedir (Acha ve Szyfres, 1987). Hayvanlardan insanlara bulaşarak edinilen bu hastalık, tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, her yıl 500.000 civarında yeni olgu bildirilmektedir (Gotuzzo, 1998). A.B.D’ de brucellosis son derecede nadirdir. Daha çok meslek hastalığı şeklinde olmak üzere yılda 100 olgu bildirilmektedir (Young, 2000). Hastalığın endemisitesi farklı bölgelerde nüfusun sosyal ve kültürel özelliklerine ve yerel Brucella eradikasyon programlarının yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İnsan ve hayvanlarda yaygın olarak görüldüğü yerler; Rusya, Akdeniz ülkeleri, Arap Yarımadası, Asya’nın güneyi (Hindistan), Meksika, Orta ve Güney Amerika’nın bazı bölgeleri olup, Japonya, Uruguay ile bazı Doğu ve Kuzey Avrupa, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda’ da yıllar süren yoğun çabalar sonucunda brucellosis hayvanlar arasında büyük ölçüde eradike edilmiştir (Nicoletti, 1989; Meyer, 1990; İyisan ve ark., 2000). Avrupa birliğinde koyun, keçi ve sığır brucellosisin eradikasyonunun 1997 yılında Avrupa komisyonunun hayvan hastalıklarının kontrolü için ayırdığı toplam bütçesinin yarısından fazlasına mal olacağı bildirilmektedir (Nicoletti, 1989; Meyer, 1990; İyisan ve ark., 2000).

Hastalığın kontrolünde hayvanların aşılınması çok önemlidir. Çoğu gelişmiş ülkede hastalık, meslek hastalığı olma özelliği ile sınırlanmıştır. Bu ülkelerde çiftçi, veterinerler ve hayvan bakıcıları arasında görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere, beslenme alışkanlığının farklılıkları nedeniyle toplumun değişik kesimlerinde görülür. Hastalığın insanlara bulaşmasında üç önemli yol bilinmektedir (Young, 1995).

1. İnfekte hayvan dokuları, kanı veya lenfasının, bütünlüğü bozulmuş deri veya konjunktivaya direkt teması,
2. Kontamine et veya süt-süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması,
3. İnfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu.

İnfekte hayvan organ ve yapıları ile temas, hayvan kesicileri, kasaplar ve veterinerler arasında görülen en sık bulaş yoludur. Pastörize süt kullanımının yaygınlaştırılmadığı, çiğ süttten yapılmış peynir yeme alışkanlığına sahip ülkelere ve özellikle de kırsal bölgelerde en önemli bulaş yolu oral yoldur. Aerosol yolu ise, laboratuvar çalışanlarında görülmektedir.

Ayrıca hayvan aşılarının hazırlanması işinde çalışanlarda da kaza sonucu, perkütan inokülasyon yoluyla bulaşmalar tanımlanmıştır. Hastalık her yaşta ve her iki cinste eşit oranda görülmekle birlikte, meslek hastalığı özelliğinin önemli olduğu ülkelere 20- 60 yaşlardaki erkeklerde daha sık olarak görülmektedir.

Brucella infeksiyonu insanlara çeşitli yollardan bulaşmakla birlikte, ülkemizde en çok bulaş çiğ süttten yapılan peynir ve krema yağlarla olur. Kırsal kesimde sütler pastörize edilmemektedir. Sıcak yaz günleri hayvanlardan sağılan sütlere, hiçbir ısıtma muamelesi uygulanmadan peynir mayası ilave edilir veya santrifüj esasına dayanan yağ makinelerinden krema yağlar elde edilir. Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir, çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ilave edilen maya (yoğurt) süttü asidifiye eder. Süttün mutlaka pastörize edilerek tüketildiği yerlerde, direkt temas ile bulaşma oral yoldan daha ön plandadır. Brucellosis nedeni ile düşük yapmış sığırın plasentası uterusu yapışıktır. Plasentayı çıkarmak için veteriner veya hayvan bakıcısının eli ile müdahale etmesi sırasında direkt temas ile bulaşma meydana gelebilir. İnfekte hayvanın etinin, özellikle dalak, karaciğer gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarının yeterince pişirilmeden yenmesi ile de infeksiyon alınabilir (Sözen, 1996). Laboratuvar ortamında direkt inokülasyon ya da inhalasyon yoluyla

bulaş bildirilmiştir (Sözen, 1996; Gotuzzo, 1998; Young, 2000).

Ülkemizde brucellosis için temel bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Değişik serilerde bildirilen brucellosis olgularında enfeksiyon kaynakları Tablo 2’ de gösterilmiştir (Ulusoy ve ark., 1995; Taşova ve ark., 1998; Koşar ve ark., 2001; Demirdağ ve ark., 2001; Buzğan ve ark., 2002; Gür ve ark., 2003)

Tablo 1: Türkiye’de brucellosisin bulaş yolları (Yüce, 2004)

	Taşova*	Koşar**	Ulusoy***	Gür****	Buzğan*****	Demirdağ*****
Bulaş Yolu	Adana (%)	Isparta (%)	İzmir (%)	Diyarbakır (%)	Van (%)	Elazığ (%)
Çiğ süt ve süt ürünü kullanımı	53	30	31	72	29,4	76,7
Hayvancılık , mesleksel temas	31	90	28	47	24,5	
Laboratuvar teması		1		6		
Bilinmeyen	16	13	40	36		

* Taşova Y. ve ark., 1998; ** Koşar A. ve ark., 2001; *** Ulusoy S. ve ark., 1995; **** Gür A. ve ark., 2003; *****Buzğan T. ve ark., 2002; *****Demirdağ K. ve ark., 2001

Brucella bakterisi, hayvanlarda eritritol ve progesteronun, tam olarak açıklanamamış bir mekanizma ile, stimülasyonu sonucu büyük oranda plasentada üremektedir. Dolayısıyla gebelik, özellikle de ilk trimestr, hayvanda duyarlılığı artırmaktadır. Bu nedenle de hayvanlarda sıklıkla abortuslara yol açmaktadır. İnsanlarda plasenta yapısında eritritol bulunmaz. *B. abortus* enfeksiyonu geçirmekte olan veya asemptomatik taşıyıcı gebelerde düşük ve erken doğumların normal gebe popülasyonuna göre fazla bulunmasına karşın brucellosisin insanlarda düşüğe neden olmadığı kabul edilmektedir (Sözen, 1996).

Hayvan brucellosisi daha çok evcil hayvanlarda görülmektedir. Üç klasik tür olan *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*’ in tercih ettiği primer konakçıları varsa da diğer konakçı türlerinde de hastalık oluşturabilir. *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae*’ nin infekte ettiği konakçı türleri primer konakçıların dışında daha dardır (Hagan, 1973; Meyer, 1990). İnsanlar üç klasik türle infekte olurlarsa da dünya genelinde olguların çoğundan en *B. melitensis*

sorumludur (Gotuzzo, 1998) (Tablo 1).

Tablo 2: Bazı Brucella türlerinin konakçıları ve insanlarda görülme sıklığı (Gotuzzo, 1998)

Tür	Konakçı	Diğer Konakçı	İnsanlarda Görülme Sıklığı
B.melitensis	Koyun , keçi	Sığır	+++++ (Olgunların % 70'i)
B.abortus	Sığır , manda	At	+++ (Olgunların % 25'i)
B.suis	Domuz , kurt	Sığır	++ (Olgunların % 5'i)

B. abortus’ un sebep olduğu ve Bang ya da sığırların yavru atma hastalığı olarak bilinen sığır brucellosisi dünyanın pek çok ülkesinde yaygın bir şekilde görülür.



Resim1. Atık Yavru

Güney Avrupa ve Batı Asya’daki bazı ülkeler gibi sığırların koyun ve keçilerle yakın olarak tutuldukları yerlerde infeksiyon *B. melitensis* tarafından da oluşturulabilir. *B. suis* nadiren sığırlarda infeksiyon oluşturur (OIE Manuel, 1990).

Malta Humması olarak bilinen koyun ve keçi brucellosisi Akdeniz ülkeleri ve Arap Yarımadası başta olmak üzere Orta ve Batı Avrupa ülkeleri, Latin Amerika ülkeleri, Batı ve

Orta Asya ülkelerinde görülmektedir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda' nın *B. melitensis* infeksiyonu yönünden ari olduğu kabul edilmektedir (WHO, 1993; OIE Manuel, 1996).

Her yıl binlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Brucellosis bir yandan da hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda süt verimini azaltırken, hayvan düşükleri ile ekonomik kayba yol açmaktadır. Ergin ve gebe dişi hayvanlar brucellosise daha duyarlıdır. İnfeksiyon etkeninin gebe hayvanlarda uterusu ve erkeklerde testise yerleşme eğilimi daha fazladır. Gebe hayvanlarda kotiledonlarda yerleşen bakterinin meydana getirdiği infeksiyon, yavrunun yeterli beslenmesini engeller ve anne karnında ölmesine, annenin düşük yapmasına neden olur. *Brucella* bakterisinin hayvan sütüne karışması hayvanda oluşturduğu mastit veya genital akıntıdan karışma şeklindedir.

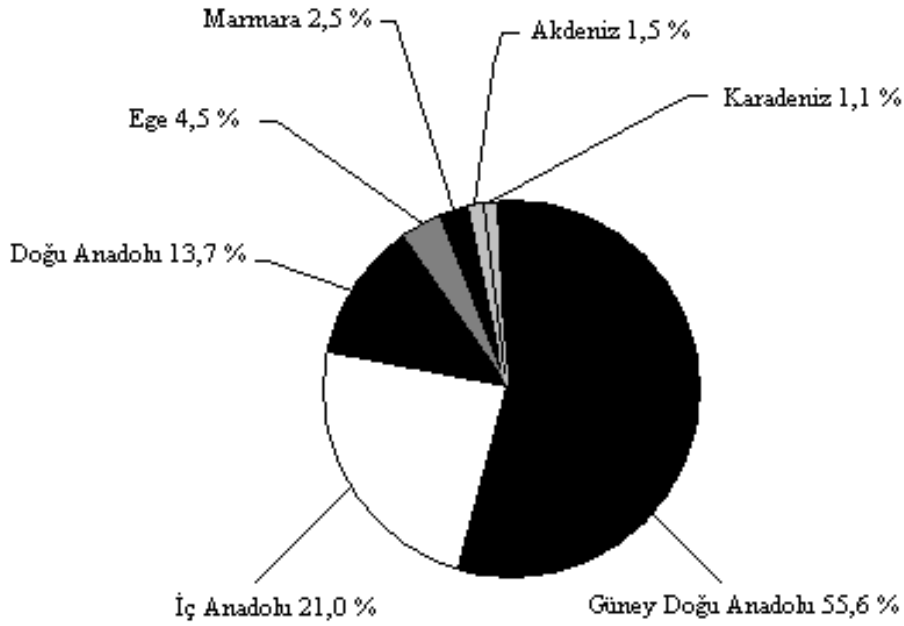
Bazı gelişmiş ülkelerde brucellosis hayvanlar arasında tamamen eradike edilmiş olmakla birlikte, ülkemizde hayvanlar arasında oldukça yaygın bir hastalıktır. Özellikle Konya, Diyarbakır ve Şanlıurfa yörelerinde yaygındır. Kırsal kesimlerde daha çok *B. melitensis* infeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* infeksiyonuna rastlanır. Ülkemizde *B. suis*' e ait infeksiyon bildirilmemiştir (Sözen, 1996).

2. 6. 1. 1. Ülkemizde hayvan ve insan brucellosis olguları

Türkiye'de ilk insan brucellosis olgusu 1915 yılında Dr. Hüsamettin 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 (T. C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü, 1965). Ülkemizde sığırlarda ilk izolasyon 1931– 32 yıllarında Berke tarafından bildirilmiştir (T. C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü, 1965). Yine Türkiye'de insan ve hayvanlarla Brucellosisin serolojik yöntemlerle saptanması Golem tarafından 1943 yılında bildirilmiştir (Golem, 1943).

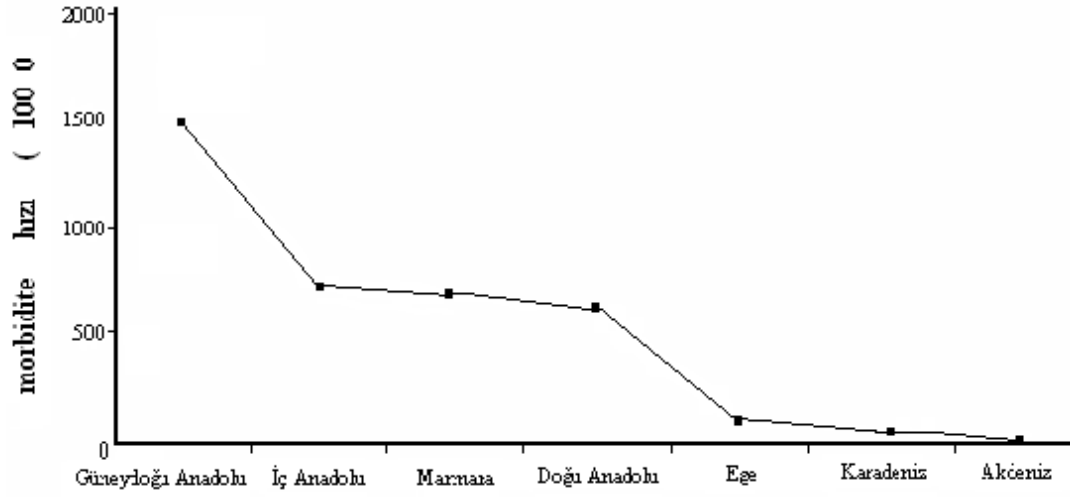
Türkiye' de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/ 100000), 2002 yılına gelindiğinde 17765' e ulaşmıştır (25.23/ 100000) (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2002). Bu artışın hastalık prevalansındaki gerçek artıştan çok bildirim ve tanı koyma

oranlarındaki artıştan kaynaklandığı tahmin edilebilir. Türkiye’ de brucellosisin bölgelere göre dağılımı 2002 yılı verilerine göre Şekil 1’ de gösterilmiştir (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2002). Hastalık en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesi’ nde görülürken bildirilen olguların sadece %1.12’ si Karadeniz Bölgesi’ ndendir (Şekil 2). Hastalığın bölgelere göre morbidite hızı Güneydoğu Anadolu Bölgesi’ nde en yüksek iken Akdeniz Bölgesi’ nde en düşük olarak görülmektedir (Şekil 3) (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2002).

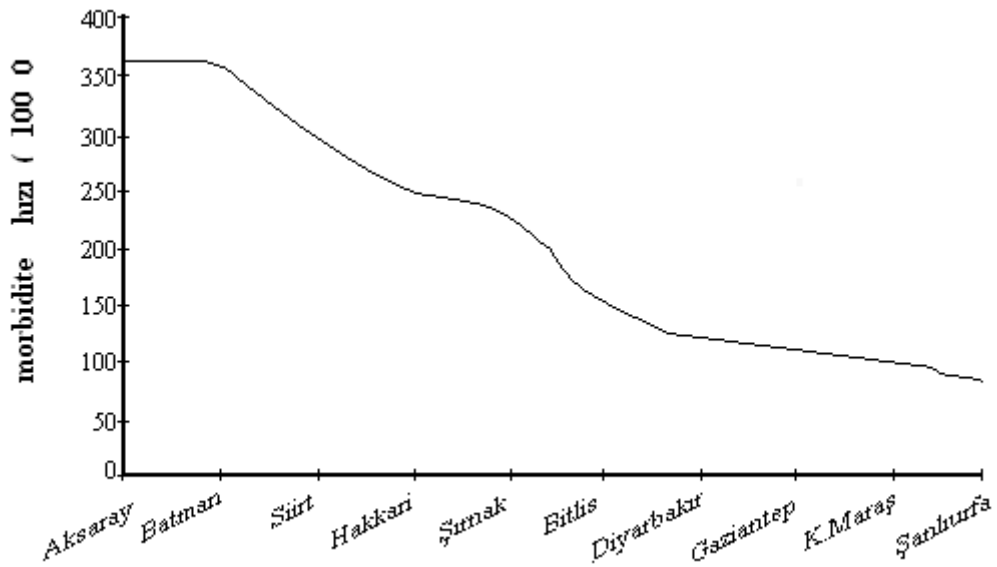


Şekil 2. Türkiye’de brucellosisin bölgelere göre dağılımı-2002 (T. C. Sağlık Bakanlığı verileri, 2002) (Yüce, 2004)

Sağlık Bakanlığı’ na 2002 yılında Rize, Ordu, Zonguldak; Bolu; Sinop, Bayburt, Bartın, Karabük, Sakarya ve Artvin illerinden brucellosis olgusu bildirilmemiştir. Hastalığın en sık görüldüğü 10 ilimizin morbidite hızları ise Şekil 4’ de gösterilmiştir. Türkiye’ de brucellosisin yıllık morbidite hızı milyonda 0.01’ dir (T. C. Sağlık Bakanlığı, 2002).



Şekil 3. Türkiye’de bölgelere göre brucellosis morbidite hızı-2002 (Sağlık Bakanlığı, 2002) (Yüce, 2004)



Şekil 4. Brucellosis morbidite hızının en yüksek olduğu 10 il- 2002 (Sağlık Bakanlığı, 2002) (Yüce, 2004)

T. C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı verilerine göre sığır ve koyunlarda ülke çapında ilk sero- survey çalışma 1989 yılında yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bölgelere göre değişmekle birlikte %0–10 arasında prevalans saptanmıştır. Aynı çalışmada ortalama prevalans sığırlarda %3.56, koyunlarda %1.26 olarak bulunmuştur. Bir yıl sonra yapılan bir başka çalışmada prevalans sığırlarda % 1. 2, koyunlarda %2.08, 1991 yılında ise sığırlarda %1.01 ve koyunlarda %1.83 olarak tespit edilmiştir. En son 1997 yılında Tarım Bakanlığı Koruma Kontrol Genel Müdürlüğü’ nün öncekilere göre daha kapsamlı olan ülke çapındaki projesi sonucunda her ilin dört ilçesinden tesadüfi örnekleme göre 34,458 sığır ve 30,433 koyun olmak üzere 64,891 adet serum örneği toplanmış ve sığırlarda seropozitifliğin %1.43, koyunlarda ise %1.97 olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda Kars ve Erzurum illerinde sığırlarda seroprevalansın % 10’ un üzerinde olduğu, koyunlarda ise yine Kars ve Yozgat’ ta seroprevalansın % 10’ un üzerinde saptandığı bildirilmiştir. Kars ili hayvanlarda brucellosis

seroprevalansının en yüksek olduğu ildir. Bu ilimizde seroprevalans sığırlarda %20.8, koyunlarda ise %15 olarak bulunmuştur (Tarım ve Köyişleri Bakanlığı bildirisi Şubat 2001) (İyisan, 2000).

İnsan brucellosisi, hayvanlarla yakın teması olan veteriner hekim, sağlık memurları, çiftçi, mezbaha işçileri, et sanayinde çalışanlar gibi meslek gruplarının yanı sıra süt ve süt ürünlerini taze tüketme durumunda olanlardan daha sık görülür (Balık ve ark., 1991; Kılıç ve ark., 1991; Ariza ve ark., 1992; Sirmatel ve ark., 1993; Sözen, 1996; Rubinstein ve Baldwin, 1996; Gotuzzo, 1998; Taşova ve ark., 1998; Sirmatel ve ark., 1999; Young, 2000;; Cengiz, 2000; Sirmatel ve ark., 2000; Fiori ve ark., 2000). Ülkemizde insan brucellosisi her yaş ve cinsten görülmektedir. Seropozitiflik oranı genel olarak %2- 6 arasında değişmektedir. Ülkemizde brucellosis tanısı olan olguların % 50- 60' ı 20 -50 yaş arasındadır. Çocuklar hastaların %10-15' ini, 65 yaş üzeri olgular %10' unu oluşturmaktadır (Göktaş, 1990; Turgut ve ark., 1991; Tabak ve ark., 1993; Ulusoy ve ark., 1995; Taşova ve ark., 1998; Koşar ve ark., 2001; Demirdağ ve ark., 2001; Buzğan ve ark., 2002; Gür ve ark., 2003;)

Çocuklardaki klinik bulgular erişkinlerinkine benzerdir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde aile içi salgınlar da görülebilmektedir (Young, 2000; Akdeniz ve ark., 2000).

Brucellosisli olgular değerlendirildiğinde cinsiyet açısından büyük farklara rastlanmamaktadır. Ancak bazı serilerde erkek, bazı serilerde ise kadın oranlarında yükseklik olduğu dikkati çekmektedir. Isparta' dan bildirilen olgularda kadınların % 64' lük bir kesimi oluşturduğu , bunu da kırsal kesimde hayvan bakımı, süt ve süt ürünlerinin hazırlanmasında genellikle kadınların çalışmasına bağlanabileceği bildirilmiştir (Koşar, 2001).

İlkbahar ve yaz aylarında insanların kırsal kesime seyahat etme, süt ve süt ürünlerinden taze peynir ve krema tarzında taze yağları elde etme olanaklarının artması nedeniyle hastalığın görülme sıklığı da artar. Yine bu mevsimlerin hayvanların doğurganlık mevsimi olması ve abortuslar nedeniyle çevrenin kontamine olması da görülme sıklığını artırır. Bunun yanı sıra zaman zaman hayvanlar arasındaki salgın hali, insanlardaki infeksiyon sıklığını artırır (Günay, 1990).

Ülkemizde brucellosis morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi çok düşük (< % 2) bir infeksiyon hastalığıdır. Brucellosis bildirimi zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi bildirim sağlıklı değildir. Sağlık Bakanlığı

verilerine göre ülkemizde brucellosis olgusu her yıl artış göstermektedir. Son 30 yılda bildirimi yapılan olgu sayıları ve ölüm oranları Tablo 3’ de gösterilmiştir (Sözen, 1996; T. C. Sağlık Bakanlığı, 2001).

Tablo 3: Sağlık Bakanlığının verilerine göre Türkiye’de son 30 yılda brucellosis olguları ve ölümler (T.C Sağlık Bakanlığı, 2001).

Yıllar	Olgu Sayısı	Ölüm
1970-1979	753	3
1980-1989	13,103	6
1990-1999	84,646	22

2. 6. 2. Korunma ve kontrol

İnsan brucellosisinin kontrolü, hastalığın evcil hayvanlar arasında eliminasyonu ile sağlanabilir. Hastalığın kontrolünde dikkat edilecek konular aşağıda özetlenmiştir (Aksakoğlu, 1996) :

2. 6. 2. 1. Koruyucu önlemler :

1. Halk (özellikle turistler) çiğ ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmemesi konusunda eğitilmelidir.

2. Çiftçiler, mezbaha çalışanları, et işleme tesislerinde çalışanlar, kasaplar hastalığın bulaşma yolları konusunda eğitilmeli; potansiyel infekte hayvanların ölümleri ve çıkartıları ile temas edilmemeli ve bunlar uygun şekilde uzaklaştırılmalı, tesislerde düzenli havalandırma yapılmalıdır.

3. Avcılar, yaban domuzları ile temas sırasında koruyucu önlemlerin alınması (eldiven, giysi gibi) ve bu hayvanların gömülmesi konusunda eğitilmelidir.

4. Çiftlik hayvanları arasında serolojik testler ile, inek sütünde ELISA ya da ring test ile hastalığın araştırılması, infekte hayvanların ayrılması ve/veya öldürülmesi gereklidir. Domuzlar arasında enfeksiyon var ise genellikle hayvanın öldürülmesi gerekir. Enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, genç keçi ve koyunların *B. melitensis* canlı attenüe Rev- 1 suşu ile, sığırların ise *B. abortus* 19 suşu ile aşılınması önem taşır, ancak bu aşılama programının birkaç yıl boyunca sürdürülmesi gereklidir. Domuzlar için henüz bir aşı geliştirilememiştir.

5. Etkinliği klinik çalışmalar ile desteklenmemesine karşın, 19 suşu ya da Rev- 1 suşu aşılarla aksidental olarak temas eden bireylere doksisisiklin 100 mg PO günde iki kez ile kombine olarak rifampin 600-900 mg günde tek doz 21 gün süreyle verilmelidir; konjunktival inoklasyonlar için profilaksi 4- 6 hafta sürdürülmelidir.

6. Koyun, keçi ve ineklerden elde edilen süt ve mandıra ürünleri pastörize edilmelidir. Pastörizasyon olanağı yoksa kaynatma da etkilidir.

7. Hayvanların düşük materyali; plasenta, fetüs ve genital akıntılar ile temas ederken dikkat edilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Kontamine alanlar dezenfekte edilmelidir.

2. 6. 2. 2. Hasta ve Temas Ettiği Yakın evresinin Kontrolü :

1. Hastalık lke içi bildirimi zorunlu bir hastalıktır; yerel sağlık müdürlüğüne bildirimi yapılmalıdır.

2. Dış ortama drene olan lezyonlar mevcutsa gerekli önlemler alınmalıdır.

3. Pürülan akıntılar dezenfekte edilmelidir.

4. Karantina gerekli değildir.

5. Temas edenlere aşı gerekmez.

6. Temas ve infeksiyon kaynakları araştırılmalıdır; infekte evcil keçi, domuz ve sığırlar ile inek ve keçilerden elde edilen çiğ süt ya da mandıra ürünleri önem taşımaktadır. şüpheli hayvanlar test edilmeli ve test sonucu pozitif çıkanlar uzaklaştırılmalıdır.

7. Spesifik tedavi uygulanmalıdır.

2. 6. 2. 3. Epidemik nlemler: İnfeksiyonun yayılmasında en önemli araç olan infekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt ya da süt ürünleri, özellikle peynir gibi maddeler araştırılmalıdır. Suçlanan şüpheli ürünler toplanmalı; üretimi durdurulmalı ve pastörizasyondan emin olmadan dağıtımı önlenmelidir.

2. 6. 2. 4. Uluslararası nlemler: Uluslararası ticaret ve taşımacılıkta evcil hayvanlar ve hayvansal ürünlerin kontrolü gereklidir.

3. ARAŞTIRMANIN AMACI

Hayvanlarda yaygın bir infeksiyon hastalığı olan brucellosis; hayvanlarla ve hayvansal ürünlerle yakın teması olan insanlarda veya süt ve süt ürünlerini taze tüketme imkanı olanlarda daha sık görülmektedir (Balık ve ark., 1991; Kılıç ve ark., 1991; Ariza ve ark., 1992; Sirmatel ve ark., 1993; Sözen, 1996; Rubinstein ve Baldwin, 1996; Gotuzzo, 1998; Taşova ve ark., 1998; Sirmatel ve ark., 1999; Young, 2000;; Cengiz, 2000; Sirmatel ve ark., 2000; Fiori ve ark., 2000). Bazı meslek grupları; hayvan yetiştirenler, veteriner hekimler, sağlık memurları, mezbaha işçileri, et sanayisinde çalışanlar, veteriner araştırma laboratuvarında çalışan elemanlar brucellosis açısından riskli gruplardır. Yaz aylarında insanların kırsal kesime seyahat olanaklarının artması, süt ve süt ürünlerinden taze peynir ve krema tarzında yağları taze olarak elde etme imkanları, infeksiyonların yaz mevsiminde 4 kat fazla görülmesine neden olur.

Bu araştırmanın amacı; Düzce il sınırlarında hayvancılıkla uğraşan kişilerle çeşitli mandıralarda çalışan işçilerde ve risk grubunda olmayan kontrol grubunda Brucella seropozitiflik oranlarının saptanmasıdır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Haziran 2004- Mayıs 2005 tarihleri arasında Düzce’de yapıldı. Düzce ilinin toplam nüfusu 314.226’ dır. Toplam nüfusun 183.634’ ünü köylerde yaşayanlar, 130.632’ sini il ve ilçelerde yaşayanlar oluşturmaktadır (Düzce il nüfus müdürlüğü verileri). Çalışma grubu, il merkezindeki mandıralarda çalışan 26 işçi ve köylerde geçimini hayvancılıkla sağlayan 296 kişi olmak üzere toplam 322 kişiden; kontrol grubu ise risk grubunda olmayan 150 kişiden oluşturuldu. Çalışma grubunun 116 (%36)’sı erkek, 206 (%64)’ sı kadın; kontrol grubunun 51 (%34)’ i erkek, 99 (%66)’u kadın idi.

Çalışma önceden rasgele seçilerek belirlenmiş iş yerlerine ve köylere gidilerek yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilere; yaşları, ne kadar zamandır bu işle uğraştıkları, sütleri elde ediş ve tüketme şekilleri soruldu ve kaydedildi. Alınan venöz kan örnekleri serumları

ayrılarak 56 °C’ de 30 dakika inaktive edildi. Aynı gün içinde lam aglütinasyon testleri (Rose Bengal, RHSM Antijenleri, Ankara, Türkiye) ve pozitif bulunan serum örneklerinde standart tüp aglütinasyon testleri (RHSM Antijenleri, Ankara, Türkiye) çalışıldı. Serumların 1/10’ dan 1/640’ a seri dilüsyonları yapıldı. 24 saat 37 °C’ lik etüvde bekletildikten sonra çıplak gözle değerlendirildi. 1/ 160 titre ve üzeri olanlar pozitif kabul edildi.

5. İSTATİSTİK

Bu çalışmada elde edilen tüm istatistiksel analizi için SPSS 11.0 Windows 98 kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında Ki- Kare (χ^2) testi kullanıldı ve $p \leq 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Mandıra çalışanı 26 kişinin yaşları 26-45 (ortalama: 33.6 ± 5.6), mesleklerinde çalışma süreleri 6-18 (ortalama $13.2 \text{ ay} \pm 3.2$) ay arasında değişmekte; köylerde geçimini hayvancılıkla sağlayan 296 kişinin yaşları 15-77 (ortalama: 45.3 ± 15.9) idi. Hayvancılıkla uğraşan kişiler sürekli hayvanlarla temaslı olduklarından, yaşları temas süreleri olarak kabul edildi. Kontrol grubundaki 150 kişinin yaşları 15-91 (ortalama 44.3 ± 16.4) idi.

Çalışma grubunda geçimini hayvancılıkla sağlayan 296 kişinin 199 (%67.2)’ u kadın, 97 (%32.8)’ si erkek; mandıra çalışanı 26 kişinin 7 (%26.9)’ si kadın, 19 (%73.1)’ u erkek; kontrol grubunu oluşturan 150 kişinin 95 (%63.3)’ i kadın, 55 (%36.7)’ i erkekti. Yaş ortalamaları ise hayvancılıkla uğraşan kadınlarda 44.5 ± 14.3 (15- 80), erkeklerde 46.9 ± 18.7 (15- 83); mandıra çalışanı kadınlarda 33.3 ± 4.6 (27- 40), erkeklerde 33.7 ± 6.1 (24- 45); kontrol grubunda kadınlarda 40.8 ± 13.3 (15- 71), erkeklerde 50.3 ± 19.3 (21- 91) idi. Çalışma

ve kontrol gruplarının meslek, cinsiyet ve yaşlarına göre dağılımları Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının meslek, cinsiyet ve yaşlarına göre dağılımları

Gruplar	Cinsiyet		Yaş Ortalaması (yıl)	
	K	E	K	E
Mandıra Çalışanı	7	19	33.3	33.7
Hayvancılıkla Uğraşanlar	199	97	44.5	46.9
Kontrol Grubu	95	55	40.8	50.3
Toplam	301	171	40.1	44.9

Lam aglütinasyon testi ile mandıra çalışanı 26 kişinin hiçbirinde pozitiflik saptanmazken, köylerde geçimini hayvancılıkla sağlayan 296 kişinin 38 (%12.84)' inde; kontrol grubunda 150 kişinin 15 (%10)' inde pozitif sonuç bulunmuştur. İstatistiksel olarak çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Lam aglütinasyon testi ile köylerde geçimini hayvancılıkla sağlayan 199 kadının 28 (%14.1)' inde, 97 erkeğin 10 (%10.3)' unda olmak üzere toplam 296 kişinin 38 (%12.8)' inde; kontrol grubundaki 95 kadının 10 (%10.5)' unda, 55 erkeğin 5 (%9.1)' inde olmak üzere toplam 150 kişinin 15 (%10)' inde pozitif sonuç bulunmuştur. Lam aglütinasyon yöntemi ile çalışma ve kontrol grubunda elde edilen pozitiflikte cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma sonucunda geçimini hayvancılıkla sağlayan grupta ve kontrol grubunda, Rose-Bengal testi pozitifliği oranı 31- 50 yaş ortalamasındaki kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

Rose- Bengal testi ile çalışma grubundaki pozitif bulunan 38 kişinin 1 (%0.3)' inde 1/640 titrede, kontrol grubunda pozitif bulunan 15 kişinin 1 (%0.7)' inde 1/160 titrede STA testi ile pozitiflik saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında STA testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Hayvancılıkla uğraşan , mandırada çalışan , kontrol gruplarından alınan kan örnekleri ile yapılan Rose Bengal testi seropozitiflik oranlarının karşılaştırması Tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 5: Hayvancılıkla uğraşan , mandırada çalışan , kontrol gruplarından alınan kan örnekleri ile yapılan Rose Bengal testi seropozitiflik oranlarının karşılaştırması

Yaş	Hayvancılıkla Uğraşanlarda Rose-Bengal testi pozitifliği				Mandırada Çalışanlarda Rose-Bengal testi pozitifliği				Kontrol Grubunda Rose-Bengal testi pozitifliği			
	Kadın		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
15-30 Genç Yaş Sayısı	7	32	2	22	-	3	-	7	5	25	1	10
Yüzdelik Dilimi (%)	17,95	82,05	8,3	91,7	-	100	-	100	16,66	83,34	9,09	90,91
Yaş Ortalaması	23,3		21,66		28,3		27,57		25,2		25,18	
31-50 Orta Yaş Sayısı	13	88	2	35	-	6	-	10	5	34	1	17
Yüzdelik Dilimi (%)	12,87	87,13	5,4	94,6	-	100	-	100	12,82	87,18	5,55	94,45
Yaş Ortalaması	42,58		44,16		35,83		38		41,32		40,22	
51 Yaş Üstü Yaşlı Sayısı	8	51	6	30	-	-	-	-	1	25	3	23
Yüzdelik Dilimi (%)	13,55	86,45	16,66	83,34	-	-	-	-	3,84	96,16	11,53	88,47
Yaş Ortalaması	61,54		66,58		0		0		56,69		67,84	
Toplam Sayı	28	171	10	87	-	9	-	17	11	85	5	50

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda; cinsiyetler arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol gruplarındaki meslek, cinsiyet ve seropozitiflik oranları dağılımı Tablo 6’ da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarındaki meslek, cinsiyet ve seropozitiflik oranları dağılımı

Gruplar	Cinsiyet	Rose Bengal testi pozitif		STA* testi pozitif	
		n	(%)	n	(%)
Mandırada çalışan	7 K**	-	-	-	-
	19 E***	-	-	-	-
Hayvancılıkla uğraşanlar	199 K	28	(14.1)	1	(0.5)
	97 E	10	(10.3)	-	-
Kontrol grubu	95 K	10	(10.5)	-	-
	55 E	5	(9.1)	1	(1.8)
Toplam	301K	38	(12.6)	1	(0.3)

*: STA: standart tüp aglütinasyon testi, **: kadın, ***: erkek

Çalışma grubunda hayvancılıkla uğraşanların ve mandıra çalışanlarının hepsi sorgulamada süt ve süt ürünlerini, sütleri kaynatarak tükettiklerini belirtmişlerdir. Bunun ise Brucella hakkında bilgileri olmasından değil, beslenme alışkanlıklarından ileri geldiği gözlenmiştir. Benzer şekilde kontrol grubundakilerin de pastörize süt ya da uygun koşullarda kaynatılmış süt kullandığı tespit edilmiştir. Brucella ile ilgili sorulara verilen cevaplara göre, birçok kişinin Brucella hakkında bilgi sahibi olmadığı görülmüştür.

7. TARTIŞMA

Brucellosis hayvanlardan insanlara infekte dokuların, kan ve lenf sıvılarının konjunktiva veya bütünlüğü bozulmuş deriye direkt teması, kontamine et veya süt ürünlerinin ağız yoluyla alınması ve infekte aerosollerin inhalasyonu ile bulaşır. Mezbaha, mandıra, tabakhane gibi yerlerde çalışanlar, kasap, çoban ve veteriner hekimler daima risk altında olan kişilerdir (Günhan, 1987).

İnsan ve hayvan brucellosisi, alınan önlemlere karşın belirli coğrafi bölgelerde ve belirli meslek gruplarında, daha yaygın olmak üzere, ülkemizde ve dünyada görülmeye devam etmektedir (Aydın ve ark., 1991; Arda ve ark., 1996; Wallach ve ark., 1997). Türkiye’ de brucellosis bazen sporadik olarak görülürken, bazı bölgelerde de epidemiler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’ nde Brucella olgularının büyük bir bölümünü mezbaha işçilerinin oluşturduğu ve tüm Brucella olgularının yaklaşık %15’ inde ise bulaşma nedeninin pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri olduğu bildirilmektedir (Usluer ve ark., 1991)

Brucellosis, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımının ve hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı Türkiye’ de de önemli bir sağlık sorunudur. Sağlık Bakanlığı’ nın 2004 verilerine göre, olgu sayısı giderek artmaktadır: 1970 yılında 35 milyonluk nüfusta 37 vaka bildirilirken 2004 yılında 71 milyonluk nüfusta 18264 vaka bildirilmiştir (T. C. Sağlık Bakanlığı internet sitesinden alınan bilgi). Brucellosis özellikle kırsal kesimde hastalığın endemik olduğu bölgelerde hayvancılıkla geçinen ailelerde bir aile içi infeksiyon olarak da karşımıza çıkmaktadır (Young, 2000, Akdeniz ve ark., 2000).

Türkiye’ de brucellosis yaygınlığı bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Yurt dışı

yayınlarda epidemiyolojik çalışmalarda brucellosis seropozitifliği %0- 20 arasında değişmekte iken; yurdumuzda %1.8' den 25' e kadar değişen oranlar verilmektedir (Ceylan ve ark, 2003). Aksoy ve arkadaşları (1998), Van ve yöresinde 20 yaş üstü 968 bireyde yaptıkları epidemiyolojik bir araştırmada seroprevalansını %8.3 olarak bulmuşlardır. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Van' da 2004 yılında 971 olgu bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı internet sayfasından). Bu da çalışmada bulunan sonuçlarla T.C. Sağlık Bakanlığı verilerinin örtüştüğünü gösterir. Brucellosisin yaygınlığının değerlendirilmesinde bölgesel özellikler, yaş, cinsiyet, meslek, mevsim ve beslenme alışkanlığı gibi etkenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Düzce bölgesinde insan ve hayvan brucellosis olgu sayıları oldukça düşüktür. T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2000 yılında 1, 2002 yılında 2 ve 2004 yılında 3 vaka bildirilirken 2001 ve 2003 yıllarında hiç vaka bildirimi olmamıştır. Bu da bölgemizde infeksiyonun nadir olduğunu göstermektedir. T. C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı 2005 yılı hayvan hastalıkları ile mücadele programı raporlarına göre Bolu bölgesinde sığır brucellosisi %0.2, koyun brucellosisi %0.6 olarak bildirilmiştir (T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı internet sitesinden alınan bilgi). Aynı kaynaktan alınan bilgiye göre, ülkemizde hayvan brucellosisinin en yüksek olduğu il Kars' ır. Bölgemizde sığır brucellosisi %20.8, koyun %15 oranlarında bildirilmiştir.

Altındış (2001), hayvan ve hayvan ürünleri ile uğraşan meslek gruplarında brucellosis prevalansını saptamak amacıyla, Afyon ve civarında besiciliğin yoğun yapıldığı merkezlerde brucellosis yönünden risk grubu olduğu düşünülen besiciler, kasaplar ile süt toplayıcısı ve süt imalathanelerinde çalışan toplam 320 kişiden toplanan serumlarda Rose Bengal ve Wright aglutinasyon yöntemi ile Brucella antikor titresini araştırmıştır. Çalışma sonucunda besicilerde %13.3, kasaplarda %8.6, süt ürünleri imalathanelerinde çalışanlarda da %15.7 oranlarında seropozitivite saptanmıştır.

Benzer bir çalışmada Çelebi ve arkadaşları (1991), Erzurum yöresindeki 100 kombina işçisi, 40 kasap, 100 hayvancılıkla uğraşan ve 100 şehir merkezinde oturan olmak üzere toplam 340 kişide brucella antikorlarını Wright aglütinasyon yöntemi ile araştırmışlardır. Çalışma sonucunda kombina işçilerinde %2.0, kasaplarda %7.5, hayvancılıkla uğraşanlarda %12.0 oranında brucella antikoru saptamışlardır. Erzurum' da Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılında 183 vaka bildirimi yapılmıştır (T. C. Sağlık Bakanlığı internet sitesinden alınan bilgi).

Çolak ve arkadaşları (1991), 1988 ve 1989 yıllarında, Afyon' un Emirdağ ilçesine bağlı 7 köyde insan brucellosisini araştırmak amacıyla 828 kişiyi incelemişler ve 149' u (%17.6) brucellosis tanısı almıştır. Aynı yıl, Sivrihisar'ın köyü Hamamkarahisar'dan 93 kişi kontrol grubu olarak alınmış ve bu grupta 6 kişi (%6.4) hastalık tanısı almıştır. 1989'da Emirdağ'ın 6 köyünde 504 kişiyi incelenmiş. Çifteler'de çalışan tarım işçilerinden oluşan 94 kişi de kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma grubunda 69 (%13.7) ve kontrol grubunda 9 (%9.4) kişide brucellosis bulunmuştur. Toplam olarak 1988 ve 1989 yıllarında 1332 kişi brucellosis açısından incelenmiş ve 218 (%15.6)' inde Brucella enfeksiyonu saptanmıştır.

Veteriner hekimlerde ve hayvanlarla temasta bulunan diğer mesleklerde brucella enfeksiyon riski çalışma süresine, çalışma bölgesinde bulunan hayvanlardaki enfeksiyonun yaygınlığına, mesleki kazaların sıklığına ve şekline, pratik uygulamalara, hayvanlara uygulanan aşıya maruz kalmalarına ve çalışma ortamlarına, kısmen de bireysel eğitim ve dikkatlerine bağlıdır (Christie, 1987; Hall, 1991). Eğitim süresinin seropozitiflik ile ilişkisini konu alan çalışmalarda; Pilet ve arkadaşları (1985), Fransa' da veteriner fakültesi öğrencileri arasında yaptıkları bir çalışmada; en yüksek pozitiflik oranının 4. sınıf öğrencilerinde olduğunu saptamışlardır. Cayton ve arkadaşları (1975), İngiltere' de veteriner fakültesi öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada; 1. sınıf öğrencilerinde %8.9, 5. yıl sonunda %49.5 oranında seropozitiflik bulduklarını bildirmişler, eğitim süresince ve eğitim sonrası pozitif titreli olanların sayısındaki artışı, çiftlik hayvanları ile olan temastaki artışa bağlamışlardır. Rana ve arkadaşları (1995), Hindistan' da 148 veteriner hekimde yaptıkları bir araştırmada; 31- 40 yaş grubunda %37.3 ile en yüksek, 21- 30 yaş grubunda ise %11.6 ile en düşük seropozitiflik oranını saptadıklarını bildirmişlerdir.

Öztürk ve Oktar (2001), Veteriner Fakültesi çalışanları ve öğrencilerinde Brucella seropozitifliğini araştırmak üzere; Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesinde çalışan 68 veteriner hekim, 7 yardımcı personel ve kliniklerde çalışan 48 intern olmak üzere toplam 123 kişide ve kontrol grubu olarak da Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi polikliniklerine başka nedenlerle başvuran risk grubunda olmayan 68 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışma sonucunda; risk grubunda bulunan 123 kişiden 11 (%8.94)' inde ve kontrol grubunu oluşturan 68 kişinin 1 (%1.47)' inde brucella seropozitifliği saptamışlardır. Çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır ($p= 0.03$). Bu sonuçların Düzce'de bulduğumuz oranlardan daha yüksek olduğunu görülmüş ve bunun Ankara'da hayvan brucellosis sıklığının

fazla olması ve meslekte çalışma süresinin uzun olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Direkt temas ile infeksiyonun bulaşması 20- 60 yaş grubunda ve erkeklerde mesleki kazaların sık görülmesi nedeni ile daha fazladır (Mikolich DJ ve ark., 1990; Onul, 1980; Gotuzzo ve ark., 1992; Unat, 1986; Christie, 1987; Hall, 1991; Aydın ve ark., 1991). Bu konuda yapılan çalışmalarda; belirli yaş gruplarında infeksiyonun pik yaptığına, riskli meslek gruplarında çalışma süresinin seropozitifliği artırdığına dair yayınlar mevcuttur (Christie, 1987; Hall, 1991; Durmaz, 1990; Cooper, 1991; İnci ve ark., 1993).

Çiftçilerin gelenekleri, beslenme alışkanlıkları, süt işleme şekilleri, çiğ süt içme alışkanlıkları, hayvan gübrelerini bağ ve bahçelerinde kullanmaları, hayvanların doğumlarına müdahale etmeleri, hayvanları ile yakın ortamda uzun süreli yaşamaları risk faktörü olarak bilinmektedir (Christie, 1987; Hall, 1991). Kılıçturgay ve arkadaşları (1987), Bursa'da 53 brucellosis olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada; olguların büyük bir bölümünün (%64.2) mesleki aktivitenin en yoğun olduğu 21-50 yaş grubunda yoğunlaştığını ve bunların %52.8' inin hayvancılıkla uğraştığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kırsal alanda bazı ailelerin çocuklarının çobanlık yapmaları; hayvanların bakımı, bağ ve bahçe işlerinde ailelerine yardım etmeleri; hayvan dışkısının gübre olarak kullanılması ve hayvan gübresinin evlerin bahçelerinde veya köy meydanlarında biriktirilmesi nedeniyle her yaştan insanın her zaman etkenle bütünlüğü bozulmuş deri yoluyla teması muhtemeldir.

Düzce ili çevresinde seçtiğimiz köylerde de çocukların büyük çoğunluğu çok küçük yaşlardan beri çobanlık yapmakta, hayvanların bakımı ile yakından ilgilenmekte ve bahçe işlerinde ailelerine yardım etmekteydi. Özellikle kadınlar hayvanlarla bire bir ilgilenmekte ve yakın temasta bulunmaktaydı. Çalışmamızda geçimini hayvancılıkla sağlayan grupta ve kontrol grubunda, Rose Bengal testi pozitifliği oranının kadınlarda (özellikle 31- 50 yaşlarındakilerde) daha fazla çıkmasının da buna bağlı olduğunu düşünülmüştür (Bknz Tablo 5, Tablo 6). Ancak kontrol grubu ile çalışma grubundaki kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışma grubunda çıkan STA pozitifliği ise yine hayvancılıkla uğraşan bir kadında saptanmıştır.

Düzce' de Tarım ve Köy İşleri Müdürlüğü Hayvancılık Şubesinden alınan bilgilerine göre (2005); 2005 yılı Şubat ayında Gölorman köyünde yavru atma bildirilmesi nedeniyle köydeki 37 sığırdan kan örneği alınmış, yapılan testler sonucunda yalnızca 10 sığırdaki pozitiflik

saptanmış ve bu hayvanlar imha edilmiştir. Diğer hayvanların da aşılansarak köyün bir süre karantinaya alınmış olduğu bölgede insanlardan alınan kanlarda Brucella seropozitifliği saptanmamıştır. Bu da bölgemizde bu enfeksiyonun nadir olduğunu ve ortaya çıkan olguların dikkatli çalışma sonucu yayılmasının durdurulduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, Düzce ili ve çevresindeki bazı köylerde hayvancılıkla uğraşan kişiler ve ilimizdeki mandıra çalışanlarında Brucella seropozitifliğini saptamak amacıyla yaptığımız çalışmada, çalışma ve kontrol grubunu oluşturan kişilerde brucella seropozitiflik oranları oldukça düşük bulundu. Çalışma grubu ve kontrol gruplarının seropozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bu bulgular, daha önce T. C. Sağlık Bakanlığı ve T. C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'na bildirilen sonuçlar ile benzerdi. Bölgemizde insan brucellosisin de bulunan bu düşük seropozitiflik oranlarının, hayvan brucellosis oranlarındaki düşüklüğe, sütlerin kaynatılarak kullanılmasına ve İl Tarım Müdürlüğünün düzenli çalışmasına bağlı olduğu düşünüldü. Diğer çalışmalarda bulunan yüksek brucella seropozitiflik oranlarının ise bölgedeki insan ve hayvan brucellosisi ile doğru orantılı olduğu gözlemlendi. Brucellosisin, basit korunma kurallarına uyulduğu zaman önlenabilir bir enfeksiyon hastalığı olduğu görülmüştür.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Düzce ilindeki bazı köylerde geçimini hayvancılıkla sağlayan kişiler ve mandıra çalışanlarındaki brucella seropozitifliğini saptamak amacıyla yaptığımız çalışmamızda; çalışma ve kontrol grubunu oluşturan kişilerde Brucella seropozitiflik oranları düşük bulunmuştur.

2. Çalışmada bulunan sonuçlara göre, edinilen bilgilere paralel şekilde bölgemizdeki insan ve hayvan brucellosis oranlarının oldukça düşük olduğu saptanmıştır.

3. Elde ettiğimiz bulgular daha önce T. C. Sağlık Bakanlığı ile T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlık'ların tarafından Bolu Bölgesinden bildirilen sonuçlar ile benzer bulunmuştur.

4. Bölgemizde bulduğumuz bu düşük seropozitiflik oranının hayvan brucellosisindeki oranların düşüklüğüne, sütlerin kaynatılarak tüketilmesine ve Düzce İl Tarım Müdürlüğü'nün düzenli çalışmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

5. Bölge halkının Brucella hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı görülmüştür.

Süt ve süt ürünlerini kaynatarak elde etmeleri tamamıyla beslenme alışkanlıklarından kaynaklandığı dikkati çekmiştir.

6. Bu çalışma Düzce’de insan brucellosis seropozitiflik oranlarını gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

7. Bölgemizde oranların düşük olmasıyla beraber nadir ataklar olabildiği de göz önünde bulundurularak, özellikle risk grubundaki kişilerin Brucella konusunda eğitilmelerinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Young EJ. Human Brucellosis. Rev Infect Dis 1983 ; 5 : 821-4.
- 2- Hall WH .Brucellosis. İn: Evans AS , Bracham PS (eds). Bacterial Infections of Humans. 2nd ed , Plenum Publishing Corporation , 1991 ; 133-49.
- 3- Raugs J. Public health importance of Brucellosis in Man and Animals. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. 1991 ; 16:3-10.
- 4- Young EJ Brucella species. In : Mandell GL , Bennet JE , Dolin R , eds. Principles and Practice of Infectious Diseases . 5th ed.New York : Cuhurchill – Livingstone ; 2000 : 2386-2393.
- 5- Gotuzzo E. Brucella , Gorbach SL , Banlett JG , Blacklow NR ed , In : Infectious Diseases second edition , WB sounders company , 1998 Philedelphia , p. 1837-44.
- 6- Gotuzzo E, Cellillo C. Brucella. In : Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 2nd Edition. W.B. Saunders Co. , Philadelphia, 1992; 1513-21.
- 7- Onul B.Bruselozis. İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara Üniversitesi yayınları , Ankara ; 1983: 715.
- 8- Sözen TH. Bruselloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları kitabında. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 486-91.
- 9- Rubinstein E and Baldwin C. Management and pathogenesis of brucellosis, JC Pechere ed, In. Intracellular bacterial infections, Cambridge Medical Publications 1996, p. 87- 98.
- 10- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları kitabında. İzmir: BarışYayınları, 1992; 157- 68.

- 11- Cengiz AT. Bruselloz simpozyumu, Prof. Dr. A. Kemal Özsan Tıp Günleri- 1 kitabı, Çağ III Laboratuvarlar Grubu Kültür Hizmetleri, Ankara, 2000.
- 12- Unat EK: Tıp Bakteriyojisi ve Virolojisi s. 71 ve 679, Cilt I- II, Dergah Yayınları İstanbul (1986).
- 13- Corbel MJ: Brucella “ Parker MT, Duerden BI: Topley and Wilson’ s Principles of Bacteriology ‘ p. 340, Edward Arnold, London (1990).
- 14- Mayer NP, Holcomb LA, Hausler WJ: Brucella “ Balows A, Hausler WJ, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds): Manual of clinical Microbiology “ p. 457, 5th Ed. American Society for Microbiology Washington DC (1991).
- 15- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schrenkenberger PC, Winn WC: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, p. 334, 4th Ed, JB Lippincott Company, Philadelphia (1992).
- 16- Koneman EN, Allen SD, Janda WM, et al. Other miscellaneous fastidious gram-negative bacteria. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 431.
- 17- Hall WH, Kahn MY. Brucellosis In: Hoeprich PD, Jordan MC eds. Infectious Diseases Fourth Edition Philadelphia JB Lippincott Company, 1989: 1282.
- 18- Corbel MJ. Brucellosis: An overview. Emerg Infect Dis, 1997; 3: 213.
- 19- Verger JM, Grimont F, Grimont PAD, Grayon M. Brucella: A monospecific genus shown by DNA hybridization. Int J Syst Bacteriol 1985; 35: 292.
- 20- Badur S: Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemiyojisi, Klimik Derg 1990; 3: 17.
- 21- Perry MB, Bundle DR. Lipopolysaccharide antigens and carbohydrates of Brucella. In: M Uni&Advances in Brucellosis Research, Adams LG (Ed), Texas A versity, Austin 1990.
- 22- Godfroid F, Taminiau B, Danese I, et al. Identification of the perosamine synthetase gene of B.melitensis 16M and involvement of LPS O side chain in Brucella survival in mice in macrophages. Infect Immun 1998; 66: 5485.
- 23- Sözen TH. Hayvanlarla temasta olan şahıslarda brusella insidansı. Diyarbakır Tıp Fakültesi Mecmuası. 1977; 1: 1.
- 24- Günay O. Brusellozun epidemiyolojisi ve korunma yolları. 24. Türk Mikrobiyojisi Kongresi, Kayseri 26- 28 Haziran 1990.
- 25- Acha PN, Szyfres B. Brucellosis. In : Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals, 2nd ed, Pan American Health Organization, Washington DC 1987; 24.
- 26- Intracellular Bacterial Pathogens. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). Basic and Clinical Immunology. 8th edition. Appleton and lange Co. , Connecticut, 1994; 633-5.
- 27- Göral G. Hücre İçi Bakterilerin Yaptığı Hastalıkların İmmunopatogenezi. 28.Türk Mikrobiyojisi Kongresi 4-9 Ekim 1998, Antalya. Kongre Kitabı; 111-4.
- 28- Berger TG, Guill MA, Goetle DK. Cutaneous Lesions in Brucellosis. Arch Dermatol. 1981;117:40.
- 29- Dizer U.http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/infeksiyon/Ders_Notlari/BRUSELLOZ.htm
- 30- Young EJ. Brucella Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of

Infectious Diseases. 4th edition. Churchill Livingstone Penn, 1995; 2053-60.

- 31- Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11th ECCMID 1-4 April 2001, Istanbul, Turkey. Congress Book; Abstract: P601.
- 32- Sirmatel F. Brusellozis. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 15- 19 Ekim 2001, Adana, Kongre Kitabı; 33-35.
- 33- Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 1995; 20: 1241.
- 34- Ariza J, Pujol M, Valverde J, et al. Brucellar sacroiliitis : Findings in 63 episodes and current relevance. Clin Infect Dis 1993; 16: 761.
- 35- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection : A study of 530 cases. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 195.
- 36- Afsar H, Baydar I, Sirmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis. Br J Urol 1993; 72: 104.
- 37- McLean DR, Russell N, Kahn MY. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis 1992; 15: 582.
- 38- Bouza E, de la Torre MG, Parras F, et al. Brucella meningitis. Rev Infect Dis 1987 ; 9 : 810.
- 39- Fernandez- Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993 ; 7 : 135.
- 40- Çokça F, Meço O, Arasıl A, Ünlü A. An intramedullary dermoid cyst abscess due to *Brucella abortus* Biotype 3 at T11- L2 spinal levels. Infection. 1994; 22: 359.
- 41- Yorulmaz T, Sözen TH, Sepici V, Ergin M, Müftüoğlu O. Bruselloziste hareket sistemi bulguları. Lepra Mecmuası 1982; 13: 4.
- 42- Wilke A, Arman D, Başkaya İ. Human brucellosis presenting with different clinical manifestations. J Ankara Med Sch. 1993; 15: 3.
- 43- Sözen TH. Bruselloz. N. Tuna ed. Romatizmal Hastalıklar Hacettepe Taş, Ankara 1993.
- 44- Mamıkoğlu L. Atipik Seyirli Bruselloz. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 3-8 Ekim 1999, Antalya. Kongre Kitabı; 31-2.
- 45- Büke M. Brusellozun Laboratuvar Tanısı. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 3-8 Ekim 1999, Antalya. Kongre Kitabı; 28-9.
- 46- Durusu Z, Gültan K, Sözen TH. Brusella menenjitleri. Mikrobiyoloji Bülteni. 1973; 7: 4.
- 47- Wilke A, Palabıyıkoglu İ, Gültan K. A Case with Neurobrucellosis In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö eds. Brucella and Brucellosis in Man and Animals. Turkish Microbiological Society; İstanbul 1991: 179.
- 48- Luboni M, Shardo D, Helin I. Cardiac manifestations in brucellosis. Arch Dis Child. 1986; 61: 569.
- 49- Kasab S, Fagır MR, Yousef S, Khan MA, Ribeiro PA, Nazzal S, Zaibag M. Brucella infective endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988; 95: 862.
- 50- Kılıçturgay K. Brusellozisin kliniği 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kayseri, 26- 28 Haziran, 1990.

- 51- Trunnel TN, Waisman M. Contact dermatitis caused by brucella. *Cutis*. 1985; 35: 379.
- 52- Sözen TH, Wilke A, Ertuğrul N. Döküntü ile seyreden bir bruselloz olgusu. *İnfeksiyon Dergisi*. 1987; 1: 4.
- 53- Solomon HM, Jackson D. Rapid diagnosis of *B. melitensis* in blood: Some operational characteristics of the BACT/ALERT. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 222.
- 54- Bilgehan H. Bruselloz Tanısında Agglütinasyon. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı kitabında*. İzmir: Barış Yayınları, 1992; 203- 7.
- 55- Bilgehan H. Brucella. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları*. Bilgehan Basımevi. Bornova, İzmir, 1986: 186.
- 56- Gotuzo E, Carillo C, Guerra J, Liosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis- the value of bone marrow culture. *J Infect Dis*. 1986; 153: 122.
- 57- Töre O. Bruselloz tanısına ilişkin sorunlar. 1. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi İzmir, 20- 23 Nisan 1987.
- 58- Kılıç D, Kurt H; Sözen TH, Kandilci S. Kan kültürlerinden izole edilen brucella cinsi bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve klinik yönden değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1994; 8: 59.
- 59- Ozkurt Z, Erol S, Tasyaran MA, Kaya A. Detection of Brucella spp. by using BACT/ALERT automated system vs. brucella broth culture. 11th ECCMID, 1-4 April 2001, Istanbul, Turkey. Congress Book; Abstract: P 608.
- 60- Gamazo C, Vitas AI, Lopez-Goni I, et al. Factors affecting detection of Brucella melitensis by BACTEC MR 730, a nonradiometric system for hemocultures. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3200.
- 61- Gültekin M. Brusellozun Laboratuvar Tanısındaki Sorunlar ve Türkiye'deki Epidemiyolojisi. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 4- 9 Ekim 1998, Antalya. Kongre Kitabı; 125-7.
- 62- Navas E, Guerrero A, Cobo J, Loza E. Faster isolation of Brucella spp. From blood by isolator compared with BACTEC NR. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16:79.
- 63- Gaviria - Ruiz MM, Cerdona - Castro NM. Evaluation and comparison of different blood culture techniques for bacteriological isolation of Salmonella typhi and Brucella abortus. *J Clin Microbiol* 1995 ; 33 : 868.
- 64- Kostoula A, Bobogianni H, Vrioni G, et al. Detection of Brucella IgG, IgM and IgA antibodies with ELISA method in patients with brucellosis. 11th ECCMID 1-4 April 2001, Istanbul, Turkey. Congress Book; Abstract: P611.
- 65- Casao M, Smits H, Solera J. Clinical utility of dipstick assay in the diagnosis of human brucellosis. 11th ECCMID, 1-4 April 2001, Istanbul, Turkey. Congress Book; Abstract: P618.
- 66- Prado A, Gutierrez P, Duenas A, et al. Serological follow-up of brucella patients using an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt), Coombs anti-Brucella and LPS-ELISA tests. 11th ECCMID, 1-4 April 2001, Istanbul, Turkey. Congress Book; Abstract: P619.
- 67- Lopez- Cortes LF, Cruz- Ruiz M, Gomez- Mateos J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis : Utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 525.
- 68- Matar GM, Khneisser IA, Abdelnoor AM. Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR

- analysis of a target sequence on the 31-kilodalton Brucella antigen DNA. J Clin Microbiol 1996; 34: 477.
- Cieslak TJ, Robb ML, Drabick CJ, Fisher GW. Catheter associated sepsis caused by Ochrobactrum anthropi: Report of a cause and review of related non- fermentative bacteria. Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 902.
- 69- Da Costa M, Guillou J- P, Garin- Bastuji B, et al. Specificity of six gene sequences for the detection of the genus Brucella by DNA amplification. J Appl Bacteriol 1996; 81: 277.
- 70- Bricker BJ, Halling SM. Differentiation of Brucella abortus, bv. 1, 2, and 4, Brucella melitensis, Brucella ovis, and Brucella suis bv. 1 by PCR. J Clin Microbiol 1994; 32: 2660.
- 71- Queipo- Ortuno MI, Morata P, Ocon P, et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. J Clin Microbiol 1997; 35: 2927.
- 72- Fox KF, Fox A, Nagpal M, et al. Identification of Brucella by ribosomal- spacer- region PCR and differentiation of B. canis from other Brucella spp. pathogenic for humans by carbohydrate profiles. J Clin Microbiol 1998; 36: 3217.
- 73- Hoşoğlu S, Kaya H, Çobaner A, Ayaz C, Yılmaz S, Özbek N. Brusellozda kemik sintigrafisinin önemi. Klimik Dergisi 1998 ; 3 : 92-4.
- 74- Günhan C. Brusellozun Tedavisi. 9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 3-8 Ekim 1999, Antalya. Kongre Kitabı ; 30.
- 75- Solera J, Martinez- Alfaro E, Espinosa A: Recognition and optimum treatment of brucellosis, *Drugs* 1997; 53: 245.
- 76- Akova M, Uzun O, Akalin HE, et al. Quinolones in treatment of human brucellosis : Comparative trial of ofloxacin- rifampin versus doxycycline- rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1831.
- 77- Ariza J, Bosch J, Gudiol F et al. Relevance of in vitro antimicrobial susceptibility of Brucella melitensis to relapse rate in human brucellosis Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 958- 60.
- 78- Clarridge JE: Miscellaneous Gram- Negative coccobacilli. Clinical and Pathogenic Microbiology (Ed: Howard BJ, Klaas J, Rubin S and et al) ‘ de. St Louis, The CV Mosby Company, 1987, 435.
- 79- Nicoletti PL: Relationship between animal and human disease, “ Young EJ, Corbel Mj (eds). *Brucellosis: Clinical and Laboratory aspects* “kitabında, CRC Press Inc., florida (1989).
- 80- Meyer ME: Evolutionary development and taxonomy of the genus Brucella, ‘ Adams LG (eds): *Advances in Brucellosis research*’ kitabında s. 12, Texas A&M University Press, Texas (1990).
- 81- İyisan AS, Akmaz Ö, Düzgün S. Ve ark: Türkiye’ de sığır ve koyunlarda brusellozisin seroepidemiolojisi, *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2000; 31: 21.
- 82- Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283.
- 83- Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem İ, Yüce K ve ark. Akut brusellozlu 75 olgunun klinik, laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9 (3): 263- 265.
- 84- Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S ve Aksu HSZ. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1998; 12 (3): 307- 12.
- 85- Koşar A, Aygündüz M, yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon dergisi* 2001; 15 (4): 433- 437.
- 86- Demirdağ K, Özden M, Kalkan M, Çelik İ ve ark. Bruselloz: 146 olgunun retrospektif

- değerlendirilmesi (özet). X. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Program kitabı. 2001: 356.
- 87- Buzğan T, Irmak H, Karahocagil MK, Evirgen Ö ve ark. 534 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi (özet). X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Program kitabı. 2002: 356.
- 88- Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K ve ark. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Medical Journal 2003; 44 (1): 33- 44.
- 89- Yüce A. Türkiye’ de Bruselloz. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi , 21 Eylül 2004, Kongre Dergisi, 119- 122.
- 90- Hagan W: The animal reservoirs of brucellosis, *Cornell Veterinarian* 1973; 26: 14.
- 91- OIE Manuel: *Bovine Brucellosis*, Vol II (B/ 012), 12 rue de Prony- 75017, Paris (1990).
- 92- WHO: *Report of MZCP Training Course on the Establishment of a human and Animal Brucellosis National Surveillance System*, MZCP/ BRUC / 93. 2, 28- 30 October, Heraklion, Greece (1993).
- 93- OIE Manuel: *Caprine and Ovine Brucellosis (excluding Brucella ovis infection)*, Chapter 3. 3. 2 (1996).
- 94- T. C. Tarım Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü: “ *Sığırlarda Brusellosis ve Tüberkülozis mücadele Projesi- 14 Yıllık* “ Tarım Bakanlığı Brusellosis ve Tüberkülozis Şubesi, Ankara (1965).
- 95- Golem SB: Memleketimizdeki insan ve ehli hayvanlarda Brucella bakımından serolojik araştırma, *Türk Hıfız Tecr Biol Mec* 1: 105 (1943).
- 96- T. C. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/ Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2002).
- 97- Balık İ, Akpınar S, Sözen TH. ve ark. 200 brusella olgusunun retrospektif incelenmesi. Tümbay E, Tünger A, Hilmi S. ed. 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongre kitabında. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. İzmir: Sade Matbaacılık,1991:309.
- 98- Kılıç SS, Felek S, Akbulut A, Kocabay K. A prospective review of 82 cases of brucellosis. İn: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö: eds. *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*. İzmir: Ege University press 1991: 167.
- 99- Ariza J, Pellicer T, Palleres RN. Et al. Specific antibody profile in human brucellosis *J Infect Dis* 1992 ; 14 : 131- 140.
- 100- Sırmatel Ö, Elbeyli L, Sırmatel F. Bruselloza bağlı perikardit olgusu *Erciyes Tıp Dergisi* 1993; 15 (1): 98- 101.
- 101- Sırmatel F, Sırmatel Ö, Balcı İ. Unusual presentations of brucellosis cases. JAC 21st. International Congress of Chemotherapy Birmingham UK, 4- 7 July 1999, Oxford University Press. P321.
- 102- Sırmatel, Bozkurt Aİ, Türker M. Bruselloziste klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Anadolu Tıp dergisi*, 2000; 3: 195- 99.
- 103- Fiori PL, mastrandrea S, Rappelli P and Cappuccinelli P. Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. *Jour of Clin Microbiol* 2000; 38 (5): 2005- 8.
- 104- Düzce il nüfus müdürlüğü verileri
- 105- Göktaş P. Erzincan bölgesinde bruselloz olgularında artış. *İnfeksiyon dergisi* 1990; 4 (3): 475- 481.

- 106- Turgut H, Hoşoğlu S, Aydın K, Arıtürk S. Brucellosis: Clinical and laboratory findings in 98 patients. Medical Journal of Ege University 1991; 1 (3): 153- 154.
- 107- Tabak ÖF, Dumankar A, Aşılamacı M, Mert A ve ark. Bruselloz. Cerrahpaşa Tıp Fak der 1993; 24: 281- 286.
- 108- Akdeniz H, Irmak H, Buzgan T, Karahocagil MK ve ark. Hayvancılıkla uğraşan bir ailede *Brucella melitensis*’ e bağlı pansitopeniyle karakterize aile içi bruselloz. Türk Mikrobiyol Cem Der 2000; 30: 26- 29.
- 109- T. C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü Verileri, Mayıs (2001).
- 110- Aksakoğlu G. Bruselloz. Aksakoğlu G, Ellidokuz H (editörler). Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş İlkeleri kitabında. 2. Basım. İzmir: Açılım Yayıncılık, 1996; 142-3.
- 111- Günhan C: Brusellozda değişik klinik tablolar ve tedavisi. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Ed: Tümbay E, Anğ Ö, Karakartal G)’ n de.İzmir, Bilgehan Basımevi, 1987, 158- 161.
- 112- Aydın N, Minbay A, İzgür M, Yardımcı H. Brucellosis in sheep and goats (In relation to epidemiology and human infection). Symposium on Brucella and Brucellosis in Man and Animals. September 24-26, 1991. İzmir- Turkey: Symposium Book 1991: 51- 65.
- 113- Arda M, Akay Ö, Esendal ÖM. Bovine brucellosis (In relation to epidemiology and human infection) In: Tümbay E, Hilmi S, Anğ Ö, eds. Brucella and Brucellosis in Man and Animals. İzmir: Ege University Press, 1996: 67- 72.
- 114- Wallach JC, Samartino LE, Efron A, Baldi PC. Human infection by *Brucella melitensis* : an outbreak attributed to contact with infected goats. FEMS Immunol Med Microbiol 1997;19: 315-21.
- 115- Ceylan E, Irmak H, Buzğan T, Karahocagil MK, Evirgen Ö, Sakarya N, Akdeniz H, Demiröz AP: Van İline Bağlı Bazı Köylerde İnsan ve Hayvan Populasyonunda Bruselloz Seroprevalansı. Van Tıp Dergisi, 2003; 10: 1.
- 116- Aksoy H, Erkoç R, Dilek İ, Şenocak M, Alıcı S, İlhan M, Türkdogan K, Topal C, Meral C, Avcı ME, Uygan İ, Demiröz P: Van ve yöresinde 20 yaş ve üstü bireylerde brucella seroepidemiolojisi 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongre Kitabı, p270, (1998).
- 117- T. C. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/ Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2004) Erişim Tarihi. 09-12-2005.
- 118- T. C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü (http://www.kkgm.gov.tr/Birimler/hizmet_birimleri_faal.htm): 2005 yılı hayvan hastalıkları ile mücadele programı. Erişim Tarihi: 09-12-2005.
- 119- Altındış M. Afyon Bölgesi Besicilerinde, Kasaplarda, Süt Ürünleri Toplayıcısı ve İmalathanelerinde Çalışanlarda Bruselloz Seropozitifliği. Enfeksiyon Dergisi 2001;15(1): 11-15.
- 120- Çelebi S, Babacan M, Tuncel E, Ayyıldız A. Erzurum yöresinde inaparan bruselloz prevalansı.İnfeksiyon Dergisi, 1991; 5(3): 175-176.
- 121- Çolak H, Usluer G, Karagüven B, köse Ş, Özgüneş İ: Enfeksiyon Dergisi 1991; 5(2): 83- 86.
- 122- Christie AB. Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice. Fourth edition, Edinburg: Churchill Livingstone, 1987: 1130- 58.

- 123- Pilet C, Person JM. Brucella antibodies in veterinary students at the Alfrot school 1. 1969-1977. Recueil de Medicine Veterinaire 1985; 16(1): 19-31.
- 124- Cayton HR, Osborne AD, Sylvester DGH. Exposure to B. Abortus in veterinary undergraduates. Vet Rec 1975; 97(23): 447-9.
- 125- Rana UV, Sehgal S, Bhardwaj M. A sero- epidemiological study of brucellosis among workers of veterinary hospitals and slaughter house of Union Territory of Delhi. Int J Zoonoses 1995; 12(1): 74-9.
- 126- Öztürk E, Oktar M. Veteriner Fakültesi çalışanları ve öğrencilerinde brusella seropozitifliği. AİBÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 3 (2): 2001; 40- 42.
- 127- Mikolich DJ, Boyce JM. Brucella Species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Third edition, New York: Wiley Medical Publications, 1990: 1735-42.
- 128- Onul B. İnfeksiyon Hastalıkları. 6. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1980: 714- 25.
- 129- Unat EK: Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi. 2. Baskı, İstanbul: Emek Matbaacılık, 1986: 684- 96.
- 130- Durmaz R. Malatya’ daki kasaplarda inaparan Bruelloz sıklığı. İnfeksiyon Dergisi 1990; 2(4): 231-4.
- 131- Cooper CW. The epidemiology of human brucellosis in a well defined urban population in Saudi Arabia. J Trop Med Hyg 1991; 94(6): 416- 22.
- 132- İnci R, İnci S, Kalaycıoğlu N. Batman’ da Bruselloz. İnfeksiyon Dergisi 1993; 7(1-2): 65-6.
- 133- Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Helvacı S, Göral G. Uludağ Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği’ nde izlenen bruselloz olgularının klinik ve serolojik analiz sonuçları. İnfeksiyon Dergisi 1987; 1(4): 257- 62.