

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL BRUSELLOZ HAYVAN MODELİNDE
RİFAMPİSİN İLE MOKSİFLOKSASİNİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. NURBANU SEZAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2004

157895

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. AYŞE YÜCE

**DENEYSEL BRUSELLOZ HAYVAN
MODELİNDE RİFAMPİSİN İLE
MOKSİFLOKSASİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURBANU SEZAK

Danışman Öğretim Üyeleri

Prof. Dr. Nedim Çakır
Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ziya Kuruüzüm

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	3
ETKEN	5
EPİDEMIYOLOJİ	9
PATOGENEZ VE KONAK İMMÜNİTESİ	13
KLİNİK	16
KOMPLİKASYONLAR	18
TANI	23
SAĞALTIM.....	28
ÖNLEME VE KORUNMA	30
FLOROKİNOLONLAR	31
GEREÇ VE YÖNTEM	36
GEREÇLER	36
YÖNTEMLER	38
BULGULAR	44
İN VİTRO DUYARLILIK SONUÇLARI	44
İNOKÜLASYON SONRASI ENFEKSİYON KONTROLÜ	44
POSTMORTEM İNCELEMELER	46
TARTIŞMA	56
KAYNAKLAR	64
ÖZET	75
SUMMARY	77

Öğrencileri olduğum için onur duyduğum başta Prof. Dr. Ayşe YÜCE olmak üzere D.E.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine, her konuda sıcak ilgisini gördüğüm, yapıcı eleştirileri ile daima iyi bir yönlendirici olan Prof. Dr. Nedim Çakır'a ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ziya Kuruüzüm'e, bu çalışmada emekleri geçen Deney hayvanları Araştırma laboratuvarı sorumlusu Doç. Dr. Osman Yılmaz'a ve teknik ekibine, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Zeynep Gülay'a ve bakteriyoloji laboratuvarı ekibine, uzmanlık eğitimim boyunca destek ve hoşgörülerini ile hep yanımda olan sevgili çalışma arkadaşlarıma, eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Nurbanu SEZAK

KISALTMALAR

AMP: Adenozin Mono Fosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CO₂: Karbondioksit

C_{max} : Ulaşılan en yüksek serum yoğunluğu

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EIA: Enzim İmmüno Assay

GMP: Guanozin Mono Fosfat

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

LPS: Lipopolisakkarid

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

M.Ö.: Milattan Önce

MPO: Myeloperoksidaz

N: Kişi sayısı

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RES: Retikülo Endoteliyal Sistem

SAT: Standart Tüp Aglütinasyonu

SOD: Süper Oksid Dismutaz

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

Th: Yardımcı T lenfosit

T_{max} : En yüksek serum yoğunluğuna ulaşma zamanı

TMP-SXT: Trimetoprim-sulfometaksazol

TNF: Tümör Nekroz Faktör

Y.Y.: Yüz Yıl

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. İnsanda hastalık oluşturabilen Brusella türlerinin üreme özellikleri	6
Tablo 2. Brusella bakterilerinin türlerine göre içerdikleri A ve M antijeni oranları	8
Tablo 3. Türkiye’de yıllara göre bildirilen bruselloz olguları (1970-2002)	12
Tablo 4. Kinolonların sınıflaması	32
Tablo 5. Ratlara uygulanan sağaltım şeması	41
Tablo 6. İnokülasyon sonrası 14.gündeki serolojik inceleme sonuçları	45
Tablo 7. Deneklerin dalak ve karaciğer ağırlıklarının ölçüm sonuçları	48
Tablo 8. Ratların dalak, karaciğer ve kan kültürü üreme sonuçları	52
Tablo 9. Ratların sağaltım sonrası serolojik değerlendirme sonuçları	54
Tablo 10. Sağaltım öncesinde ve sonrasında serolojik değerlendirme sonuçları	55
Şekil 1. Kinolonların yapısı	32
Şekil 2. Moksifloksasinin yapısı	34
Grafik 1. Türkiye’de brusellozun yıllara göre morbidite ve mortalite hızları	12
Grafik 2. Tüm deneklerin dalak ağırlıkları	47
Grafik 3. Tüm deneklerin karaciğer ağırlıkları	47
Grafik 4. Her üç grupta dalak ve karaciğer kültürlerindeki üreme sayıları	50
Grafik 5. Her üç grupta kan kültüründe <i>B.abortus</i> üreyen denek sayısı	51
Grafik 6. Her üç grupta sağaltım öncesi ve sonrasında serolojik testlerin pozitifliği	53
Resim 1. Dalak kültüründe üreyen <i>Brucella abortus</i> ’un koloni görünümü	43
Resim 2. Karaciğer kültüründe üreyen <i>Brucella abortus</i> ’un koloni görünümü	43

GİRİŞ ve AMAÇ

Bruselloz, temelde bir hayvan hastalığı olup koyun, keçi, sığır, manda, domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrar, vücut sıvıları ve gebelik materyalleri ile insana bulaşır.

Bruselloz, dünyanın değişik bölgelerinde, özellikle de Akdeniz ülkelerinde bir toplum sağlığı sorunudur. Hayvancılığın önemli bir geçim kaynağı olduğu ülkemizde de bruselloz, pek çok ilimizde endemik olarak görülmektedir .

Çok değişik klinik tablolar oluşturabilen bruselloz, nükslerle seyredebilir. Sağaltımda karşılaşılan en önemli sorun, en etkili ve en az toksik antibakteriyeli seçebilmektir. Brusella türlerinin makrofajlar ve retikulo-endotelyal sistem hücreleri içinde yaşayabilmesi, in vitro olarak etkili olduğu saptanan bir ajanın in vivo sağaltımda etkisiz kalmasına yol açabilmektedir. Ayrıca, sağaltım etkinliği için kullanılan ajanın hücre içinde yüksek konsantrasyona ulaşabilmesi gerekmektedir. Bakterinin hücre içi yaşayabilme özelliğinden dolayı, uzun süreli sağaltım uygulanması da kür sağlayabilmek ve nüks riskini engellemek açısından şarttır. Bu durum da kullanılacak ajanın toksisitesinin sorgulanmasını gerektirmektedir. Bakterisidal etkinlik de nüks riskini ortadan kaldırabilmek bakımından önemli bir özelliktir.

Sağaltım için en uygun ajanın saptanması konusunda karşılaşılan tüm bu güçlükler, araştırmacıları yeni antimikrobiyal rejimler bulmaya yöneltmektedir. Bu nedenle, son yıllarda değişik ilaçların bruselloz sağaltımındaki yerini araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Klinik kullanımda, in vitro çalışmaların sağaltım başarısızlıklarına yol açabilmesi nedeni ile, alternatif olabilecek ilaçların hayvan modelleri üzerinde denendiği çok sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Bu çerçevede içinde çalışılan ilaçlardan biri de florokinolonlardır. Florokinolonlar, geniş spektrumlu antibakteriyel etkiye sahiptir. Ayrıca, oral biyoyararlanımının yüksek olması, dokuda yüksek konsantrasyona ulaşabilmesi ve hücre içine geçişinin iyi olması nedeniyle, bruselloz sağaltımı için ilgi çekici bir seçenektir. Halen en etkin ve güvenli sağaltım arayışlarının sürdüğü günümüzde, deneysel çalışmaların sonuçları, florokinolonların etkinliği konusunda umut vericidir. Bu

Çalışmada moksifloksasin seçilmesinin sebebi, literatürde böyle bir çalışmaya rastlanmamış olmasıdır.

Bu çalışmanın amacı, bruselloz sağaltımına yaklaşım açısından yeni bir seçenek ortaya koyabilmektir. Bu amaçla, ratlarda oluşturulan deneysel brusellozda, moksifloksasin sağaltımının klinik ve bakteriyolojik etkinliği araştırılmış ve bu ilacın insan bruselloz sağaltımındaki olası yeri irdelenmiştir.



GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Bruselloz, Akdeniz ülkelerinde eski çağlardan beri bilinmektedir. Hippocrates, hastalığı ilk olarak M.Ö. 5. yy.'da tanımlamıştır. Hastalık, günümüze kadar, "Ondulan ateş", "Akdeniz humması", "Malta humması", "Bang humması" gibi değişik isimlerle anılmıştır(1).

Bruselloz, 1800'lü yılların sonlarında, Malta adasında, Medine adı verilen bölgede bir zengin hastalığı olarak tanımlanmıştır. Bunun sebebinin, bu bölgede sahil şeridi boyunca önde modern villalar ve hemen arkasında ise tek katlı çiftlik evlerinin yer alması ve bu çiftliklerde beslenen sığır ve keçilerin sütlerinin, villalarda yaşayan insanlar tarafından taze olarak tüketilmesi olduğu söylenmektedir. Bu dönemde Malta adasında bulunan İngiliz askerleri arasında da önemli morbidite ve mortalite nedeni olan hastalık, İngiliz askeri doktorlarını bu konuda araştırmalar yapmaya yöneltmiştir. 1887 yılında David Bruce, Malta ateşi nedeniyle ölen İngiliz askerlerinin dalaklarından hastalık etkenini ilk kez izole ederek *Micrococcus Melitensis* adını vermiştir. Maltalı bir klinisyen olan Zammit, 1904-1907 yıllarında Akdeniz Ateşi Komisyonu'nda yaptığı çalışmalarda, keçilerin rezervuar olduğunu saptamış ve taze sütün insanlara bulaşmada rolü olduğunu bulmuştur. Askerlerin kaynatılmamış keçi sütü içmelerine son verilmesi ile hastalık insidansında düşüş sağlanmıştır (1, 2).

Danimarkalı bir veteriner olan Bang, 1897 yılında, düşük yapan sığırların uterus duvarı salgısından bir mikroorganizma izole etmiş ve *Bacillus abortus* olarak isimlendirmiştir (1).

Yukarıda sözü edilen iki bakteri, uzun süre farklı bakteriler olarak kabul edilmiştir. Amerikalı bir bakteriyolog olan Evans, 1920'li yıllarda, adı geçen bakterilerin morfolojik ve kültür özelliklerinin birbirine yakın olduğunu saptamış ve serolojik olarak da akraba olduklarını göstermiştir. Bunun üzerine genus yeniden isimlendirilerek Bruce onuruna mikroorganizmalara, *Brucella melitensis* ve *Brucella abortus* adı verilmiştir (1).

Traum, 1914 yılında, erken doğan domuz yavrularının karaciğer, mide ve böbreklerinden, grubun üçüncü üyesi olan *Brucella suis*'i izole etmiştir. Ardından, Avustralya ve Yeni Zelanda'da epididimitli koçlardan *Brucella ovis* (1953), ABD'nin Utah eyaletinde orman kemirgeninden *Brucella neotomae* (1957), Rusya ve Alaska'da ren geyiğinden *Brucella rangiferi* izole edilmiştir. Bu türler, hayvanlar için patojen olup insan infeksiyonlarından sorumlu değildir. Carmichael tarafından, 1966 yılında, düşük yapan köpeklerden *Brusella canis* izole edilmiştir (1). Av köpeklerinde salgınlar yapan *B.canis*, 1977 yılında, bir kadın hastada saptanmıştır (2). İngiliz ve Amerikalı araştırmacılar, 1994 yılında, deniz memelilerinde daha önce bilinmeyen bir brusella türü keşfetmiş ve *Brusella maris* adını vermişlerdir (3, 4).

Ülkemizde bruselloz, ilk kez Dr. Abdülkadir Noyan tarafından Birinci Dünya Savaşı sırasında askerlerde tarif edilmiştir. Dr. Hüsamettin Kural ve Dr. Mahmut S. Akalın tarafından, 1915 yılında, Kuleli Hastanesi'nde yatan bir erden ilk defa *Brucella melitensis* izole edilmiştir. Dr. Zühtü Berke, 1931'de sığırlardan, Dr. Köylüoğlu ve Dr. Aktan, 1943'te koyun ve keçilerden *Brusella* cinsi bakteriler izole etmişlerdir (2, 5).

ETKEN

Yapısal Özellikler

Brusella cinsi bakteriler, 0,6-1,5 µm boyutunda, küçük, gram-olumsuz boyanma özelliği gösteren kokobasillerdir. Organizmadan yeni ayrıldığında mikrokapsülü vardır. Hareketsiz ve sporsuzdur. Ancak küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle yerlerinde titreşirler (6-8).

Konak, kültür özellikleri, metabolik ve antijenik özelliklerine göre 6 farklı tipi vardır. Bunlar, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Brucella ovis*, *Brucella neotomae*'dir. Suşlar arasında, DNA-DNA hibridizasyon sonuçlarına göre %95'den fazla homoloji vardır. Farklılığın, spesifik konak adaptasyonu sırasında evrimsel olarak oluştuğu düşünülmektedir. *Brucella* türleri, 16S rRNA sekanslarına göre, *Agrobacterium tumefaciens* ve *Bartonella henselae* ile beraber alfa-proteobacteria grubunun alfa-2 alt grubunda sınıflandırılmaktadır (1, 9).

Kültür Özellikleri

Brusella türleri, besiyerinde yavaş ürer ve üremek için zengin besiyerlerine gereksinim gösterir. Kullanılacak besiyeri, et özeti, triptoz, glikoz, tuz içermelidir. Bazı türleri tiamin, niasin, nikotinik asit, vitaminler, biyotin, serum varlığında üreyebilir. *Brusella* cinsi bakterileri üretebilmek için, iyi kaliteli, pepton bazlı, serum veya kanla zenginleştirilmiş besiyeri kullanmak ve uzun süreli (>30 gün) enkübe etmek gerekir.

İlk izolasyonda optimal üreme ortamı sağlamak için kullanılan başlıca besiyerleri, serumlu dekstrozu agar, patatesli agar, triptoz agar, triptoz soy agar, albimi agar veya *brusella* agar olmalıdır. Kontamine örnekler, içinde basitrasın, polimiksin B, etil viyole gibi diğer bakterilerin üremesini engelleyen maddeler bulunan besiyerlerine ekilmelidir (8).

Optimal üreme ısı 37°C'dir. 10-40°C arasında üreyebilir. Optimal üreme pH'sı, 6,7-7,4'tür. Genellikle aerob ortamda üreyen bakterilerdir. Ancak, *Brucella abortus* mikroaerofiliktir, üremek için %5-10 CO₂ içeren ortama ihtiyaç duyar. Koloniler, inokülasyondan 2-3 gün sonra görülebilir ve 4-5 gün sonra 2-3 mm büyüklüğe ulaşır. Jelozdaki kolonileri küçük, yuvarlak, kabarık, şebnem tanesine benzer, kaygan, S tipinde kolonilerdir. Oluşan koloniler, hemolizsiz ve pigmentsizdir. Ancak, *B.melitensis* ve *B.abortus* bazen eski kültürlerde esmer renge dönüşebilir. *B.ovis* ve *B.canis*, diğerlerinden farklı olarak R tipi koloni yapar. R tipi koloniler, daha büyük, daha düz, soluk sarı renkte ve tanecikli görünüme sahiptir. Sıvı besiyerinde 4-6'lı zincirler oluşturarak ürer. Besiyerini ince, granüler bir çöküntü ile yavaş olarak bulandırır. Uzun süreli enkübasyon ile buyyonu visköz hale dönüştürür (6, 8).

Brusella türleri, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Karbonhidratlardan asit ve gaz yapmaz. Glikozu az miktarda kullanır. Sütte hafif alkali reaksiyon yapar. Jelatini eritmez. İndol oluşturmaz. Nitratı nitrite çevirir. Üreaz ve H₂S oluşturma özelliği, türe göre değişiklik gösterir (6, 8).

Türler arasında, bakteriyostatik boya içeren besiyerinde üreme yeteneği de farklılık gösterir. Bu temele dayanılarak, bazik fuksin, tiyonin, metil viyole ve pironin içeren besiyerleri, tür belirlemede kullanılabilir. Rus araştırmacılar tarafından bulunan bir faj olan Tb fajı, *B.abortus*'u eritir ancak diğer türleri eritmez (1).

Tür ayrımı; biyokimyasal özellikler, boya maddelerinin üremeye etkisi, antijenik yapı ve Tb faj duyarlılığına göre yapılır. İnsanda hastalık oluşturabilen *Brusella* türlerinin üreme özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir (5, 6).

Tablo 1. İnsanda hastalık oluşturabilen *Brusella* türlerinin üreme özellikleri (5)

Tür	Rezervuar	CO ₂ gereksinimi	Bazik fuksinde üreme	Tiyoninde üreme	H ₂ S oluşturma	Üre hidrolizi
<i>B.melitensis</i>	Koyun, keçi	-	+	+	1.gün	+/-
<i>B.abortus</i>	Siğir	+	+	-	2.gün	+/-
<i>B.suis</i>	Domuz	-	+/-	+	3-5.gün	++
<i>B.canis</i>	Köpek	-	-	+	-	+

Direnç Özellikleri

Brusella türleri, 60°C'de 1 dakikada, %1'lik fenolde 15 dakikada ölür. Normal mide asidi bakteriyi tahrip etmeye yeterlidir.

Sütte 17 gün, tereyağında 142 gün, dondurmada 1 ay, %10 tuzlu peynirde 45 gün, %17 tuzlu peynirde 30 gün, tuzlanmış domuz etinde 3 hafta canlı kalır . Toprakta 2 ay, 8 °C'deki çeşme suyunda 57 gün, 25 °C'deki çeşme suyunda 10 gün, insan idrarında 7 gün, hayvan dışkısında açıkta 100 gün, düşük materyalinde 75 gün, ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay canlı kalabilir (8).

Antijenik Özellikler

Brusella cinsi bakterilerin; major hücre duvar antijeni ve virulans faktörü yüzey lipopolisakkariti (S-LPS); A ve M yüzey antijenleri içerir. Bu antijenik içerik, ilk kez, Wilson ve Miles tarafından saptanmıştır. Bu yüzey antijenleri, aglütinasyon reaksiyonlarından sorumludur ve ısıya dayanıklı yapıdadır.

M yüzey antijeni; *Brucella melitensis*'te, A yüzey antijeni; *Brucella abortus* ve *Brucella suis*'te daha fazla bulunur. Bu nedenle, serolojik yöntemlerle *B.melitensis*'i, *B.abortus* ve *B.suis*'ten ayırmak mümkündür, ancak *B.suis* ile *B.abortus*'u birbirinden ayırmak mümkün değildir. Türleri göre A antijeninin M antijenine oranı tablo 2'de gösterilmiştir.

LPS'nin yapısında; 4-amino 4,6 dideoksi mannoz bulunduğu için; *Vibrio cholerae* O1 ve *Yersinia enterocolitica* O9, , *Escherichia coli* O116, *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Xanthomonas maltophilia*, gibi gram-olumsuz basiller ile serolojik olarak çapraz reaksiyon verir. Ayrıca, bazılarının koruyucu immüniteyi uyarmada rolü olduğu bilinen çeşitli protein antijenleri saptanmıştır (1, 2, 5).

Salmonella cinsi bakterilerde bulunan Vi antijenine benzeyen L antijenleri vardır. Bu antijen, daha çok *Brucella abortus* türünde saptanmıştır. Aglütinasyon reaksiyonuna engel olur. Serum, 100°C'de yarım saat ısıtılırsa L antijeni kaybolur, aglütinasyon testi tekrarlanır (9).

Bakterinin antijen yapısında, S-R değişikliğine bağlı farklılıklar bulunur. R koloni yapan bakteriler, tripaflavinin sudaki 1/1000'lik eriyiği ile cam üzerinde kümelenme özelliği gösterir. S-R değişikliği, en iyi, gliserol-dekstroz agarda 4 gün üretildikten sonra üzerlerine önce amonyum oksalat-kristal viyole boyası damlatılıp üstten oblik aydınlatma ile koloniler incelenerek anlaşılır. Bu incelemede, S koloniler soluk sarı, R koloniler kırmızı renkte ve tanecikli görünür. Bu ayırım, antijen hazırlamak amacı ile S kolonilerin seğilmesinde önemlidir (8)

Tablo 2. Brusella bakterilerinin türlerine göre içerdikleri A ve M antijeni oranları (2)

T�r	A/M
<i>Brucella abortus</i>	20/1
<i>Brucella suis</i>	20/1
<i>Brucella melitensis</i>	1/20

EPİDEMİYOLOJİ

Bruselloz, tüm dünyada yaygın olmakla birlikte, sıklıkla, Akdeniz ülkelerinde, Arap yarımadasında, Hindistan'da, Meksika'nın bir kısmı ile Orta ve Güney Amerika'da görülmektedir. Akdeniz ülkeleri gibi küçükbaş hayvancılığın daha yaygın olduğu bölgelerde, *B.melitensis* enfeksiyonu sık görülmektedir. Buna karşılık, *B.abortus* enfeksiyonu, büyükbaş hayvancılık ile ilişkili olması nedeniyle, dünyanın her yerinde görülebilmektedir. *Brucella suis* enfeksiyonları ise, Akdeniz ülkelerinde pek görülmezken, Amerika kıtası ve Rusya'da daha sıktır (1). *Brucella canis* enfeksiyonları, bugüne kadar, Amerika, Uzak Doğu ve Avrupa ülkelerinden, sporadik olgular şeklinde bildirilmiştir (10). *Brucella ovis* ve *Brucella neotomae*, insanda hastalık etkeni olarak bildirilmemiştir.

Türkiye'de; Ankara ovası, Konya yöresi, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde, hayvanlar arasında hastalık çok yaygındır. Genellikle, kırsal kesimde yaşayan insanlarda *Brucella melitensis*, büyük şehirlerde yaşayanlarda *Brucella abortus* enfeksiyonu görülür. Türkiye'de *Brucella suis* 'in insanda enfeksiyon etkeni olmadığı bildirilmektedir (5).

Bruselloz, hayvanlarda yaşam boyu süren kronik bir enfeksiyondur. Hem erkek hem de dişi üreme organlarına yerleştiği için düşük ve steriliteye neden olur. Süt, idrar ve vücut salgıları çok miktarda bakteri içerir. *B. abortus*, özellikle sığırlarda görülmesine karşın bufalo ve öküzlerde de görülebilir. *B.melitensis*, özellikle keçi ve koyunlarda görülmesine karşın bazı ülkelerde deve de önemli bir kaynak olabilir. Son yıllarda İsrail'de sığır kaynaklı *B. melitensis* olguları da bildirilmiştir. Bunun sebebinin, ineklerin koyun sütüyle beslenmesi olduğu bildirilmektedir. *B. suis biovar 1-3*, özellikle mezbaha çalışanlarında hastalık etkeni olarak bildirilmektedir. Bazı güney Amerika ülkelerinde, *B.suis biovar 1*, sığırlarda saptanmıştır ve insana bulaş bildirilmiştir. *B. canis*, genellikle insanda hastalık yapmaz. Ancak, laboratuvar kaynaklı enfeksiyondan sorumlu olabildiği gösterilmiştir. Rusya'da ren geyiğinden kaynaklanan ve *B.rangiferi terandi'nin* etken olduğu, 1975 ve 1976 yıllarında olmak üzere iki salgın bildirilmiştir (1, 2).

İnekler, çoğunlukla *B.abortus*, bazen *B.melitensis* ve nadiren de *B.suis* ile enfekte olur. Enfeksiyon, akut belirtilerle veya belirti olmaksızın sepsisemiye neden olur. Retiküloendotelial sistem (RES) organları ve ürogenital sistem

tutulur. Süt ile bol miktarda bakteri atılır. Keçiler, genellikle *B.melitensis* ile enfekte olur ve insana bulaşta en önemli kaynaktır. Enfekte bir keçi 6-7 ay süre ile bakteri çıkarır. Koyunlar, keçilere oranla daha kısa süre bakteri yayar (2).

İnsanlara bulaş yolları; hastalıklı hayvanların sekresyonlarının hasarlı cilde direkt teması, aerosol inhalasyonu, konjonktival inokülasyon veya enfekte ürünlerin yenmesidir. En sık bulaş şekli, kontamine süt ve süt ürünlerinin (özellikle taze peynir) tüketilmesidir. Et ürünlerinin yenmesi ile bulaş ihtimali düşüktür. Bunun nedeni etlerin pişirilmesi ve kas dokusunda mikroorganizma sayısının az olmasıdır (1).

İnsandan insana bulaş çok nadirdir. Ancak cinsel temas ile bulaşın olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. *B.melitensis* biyotip 2 ve biyotip 3 ile enfekte iki ayrı laboratuvar personelinin birisinin eşinde diğerinin nişanlığında bruselloz tespit edildiği bildirilmektedir. Sperm örneklerinden de brusella izole edilmiştir (2, 11). Ayrıca, enfekte birinden alınan kemik iliğinin nakli ile ve brusellozlu annenin çocuğunu emzirmesi ile bulaş olduğunu bildiren yayınlar olduğu belirtilmektedir. HIV(+) insanlar, zoonotik infeksiyonlar açısından risk altındadır. Ancak bu hastalarda çok az sayıda bruselloz tanımlanmıştır (1, 2).

Çiftçiler, çobanlar, veterinerler, mezbaha çalışanları ve laboratuvar personeline bulaş riski yüksektir. Veteriner ve mezbaha çalışanlarında, enfekte hayvan ile doğrudan temas sonucu cilt yoluyla bulaş riski yüksektir. Laboratuvar çalışanları ise, özellikle inhalasyon yolu ile bulaş açısından risk altındadır (1).

Klinik tablo, yenidoğan, çocuk ve erişkinde benzerdir. Ancak çocuklarda tablonun daha hafif olduğu bildirilmektedir. Çocuklarda kronikleşme nadirdir ve kendini sınırlayan infeksiyonlar şeklinde görülür (1, 12). Aile içinde ortak yenen yiyecekler nedeni ile salgınlar olabilir (13, 14).

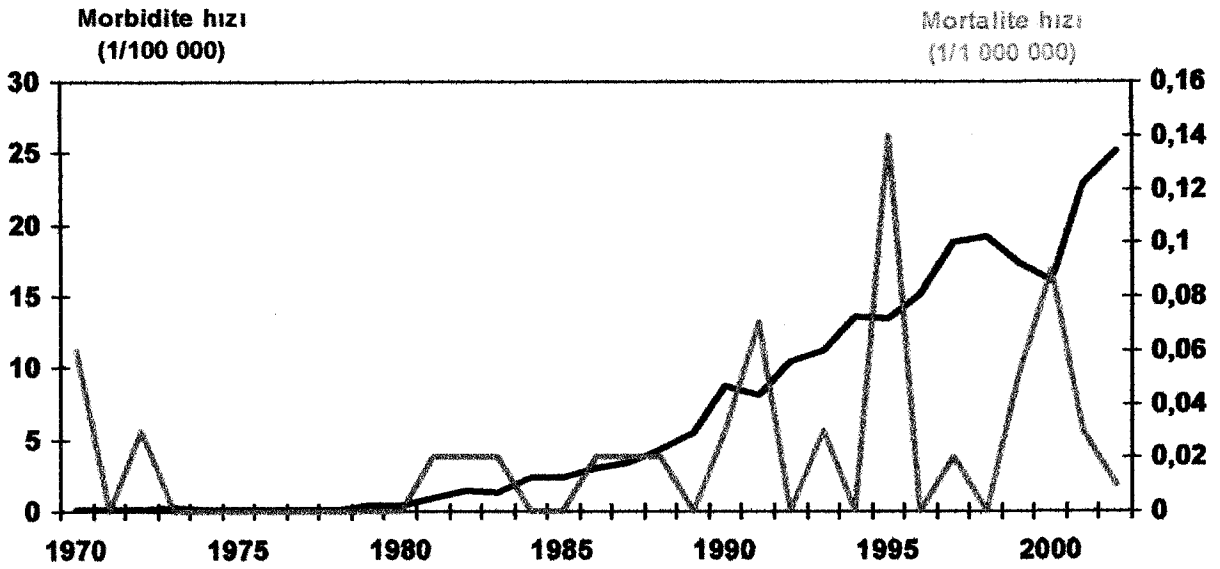
Ülkemizde brusellozun en sık görüldüğü yaşlar, 15-35 yaş aralığıdır. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre, Türk toplumunda seropozitiflik oranı %2-15,7'dir (15). Yaz aylarında, olgu sayısında 4 kat artış olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi, muhtemelen, yaz aylarında kırsal kesime seyahat olanaklarının daha fazla olması, taze peynir ve krema elde etmenin mümkün olması ve buna paralel olarak bu ürünlerin tüketiminde de artış olmasıdır (16, 17). Türkiye'de yıllara göre bildirilen bruselloz olguları tablo 3'te, brusellozun yıllara göre morbidite ve mortalite hızları ise grafik 1'de gösterilmiştir (18). Ancak, istatistik

kayıtlarının yeterli olmaması ve düzenli kaydedilmemesi nedeniyle sonuçların gerçeği tam olarak yansıtamadığı düşünölmektedir .



Tablo 3. Türkiye’de yıllara göre bildirilen bruselloz olguları (1970-2002) (18)

Yıllar	Olgu sayısı	Ölüm
1970-1980	909	3
1981-1990	17920	8
1991	4658	4
1992	6197	-
1993	6795	2
1994	8383	-
1995	8184	9
1996	9480	0
1997	11812	1
1998	12330	0
1999	11462	3
2000	10742	6
2001	15510	2
2002	17765	1



Grafik 1. Türkiye’de brusellozun yıllara göre morbidite ve mortalite hızları (18)

PATOGENEZ VE KONAK İMMÜNİTESİ

Brusella türleri; ağız yoluyla, deri veya mukoza teması ile veya inhalasyon yolu ile insan vücuduna girdikten sonra, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yapar. Daha sonra lenf kanalları ve torasik duktus aracılığı ile kana karışarak bakteriyemiye yol açar. Buradan da karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemi, endokard, testis ve over gibi dokulara yerleşir.

Hayvanlarda, özellikle gebelikte kotiledonlara yerleşen bakteri, düşüğe neden olur. Sığır, keçi ve koyun plasentasında bulunan eritritol maddesi, brusella için karbonhidrat kaynağıdır. *B. abortus*'un sığır plasentasında üremesinin, eritritol varlığında arttığı gösterilmiştir (1, 5).

Brusella türlerinin bilinen ekzotoksini yoktur. Hücre duvarının bir komponenti toksiktir. Bu toksin, enteropatojenlerin endotoksini ile benzerlik gösterir ve lipopolisakkarit-2-keto-3-deoksi-oktulosonik asit kompleksidir. Virülan ve avirülan suşlar aynı yapı ve miktarda toksine sahiptir. Ancak, virülan suşlar hücre içinde daha çabuk ürer. Endotoksin duyarlılığı, patogeneizde önemlidir. Major virulans ve immunodominant antijeni, A ve M antijeni (S-LPS)'dir. R tipi koloni oluşturan kökenlerin virulansı daha düşüktür ve bu kökenler serumun bakterisidal etkisine daha duyarlıdır. *B.melitensis* ve *B.suis*, *B.abortus* ve *B.canis*'ten daha virulandır. Opsonizasyona karşı da diğerlerinden daha dirençlidir (1, 19).

Hastalık seyrinin başlıca belirleyicileri, konağın beslenme ve bağışıklık sisteminin durumu, inokulasyon miktarı ve bulaş yoludur. Örnek olarak, gastrik pH, *B.melitensis*'i daha az etkilemesine karşın *B.abortus*'un geçişini kısıtlamaktadır. Buna karşılık, genel olarak mide pH'ını arttıran ajanlar hastalığa eğilimi artırır (1).

Bakteri vücuda girdiğinde, polimorf nüveli lökositler, kemotaksis ile inokulasyon alanına gelir. Brusella türlerine karşı normal insan serumunun bakterisidal aktivitesi kısıtlıdır. Ancak etkili bir opsonizasyon olursa polimorf nüveli lökositler bakteriyi fagosite edebilir (20).

Brusella türleri, fakültatif intrasellüler patojendir. Fagosit içinde canlı kalır ve çoğalır. Fagosit içi öldürme mekanizmalarını nasıl engellediği tam olarak anlaşılamamıştır ancak, adenoazinmonofosfat (AMP) ve guanozinmonofosfat

(GMP) üretimi ile myeloperoksidaz (MPO) – hidrojen peroksit (H_2O_2) - halid sistemini ve Süper Oksid Dismutaz (SOD) enzimini baskıladığı düşünülmektedir. Bu direnci sağlayan, bakterinin yüzey özellikleri ve oluşturduğu bazı maddelerdir. Bu maddelerden biri, MPO sistemini baskılayan adenin 5'-guanozin monofosfat'tır. Çözünmüş ürünleri ve bazı stres-indüklenmiş proteinleri ile de makrofajlarda fagolizozom füzyonunu engeller (1, 19).

Enfekte makrofajlar, duyarlı T lenfositleri tarafından salınan TNF- α , TNF- γ gibi sitokinler ile uyarılır. TNF α , TNF- γ , IL-1, IL-12 gibi sitokinler anti-brusella aktivite gösterir (21). Uyarılan makrofajda bakterisidal yanıt başlar. Virülan bakterinin eliminasyonu, immün yanıtın Th₁ yönüne kayması ile mümkündür (22).

Hücrel bağışıklık aynı zamanda gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarından da sorumludur. Hücrel bağışıklık, konağın, infeksiyon yayılımını engellemek amacı ile gösterdiği bir yanıttır ve dokuda granülomların oluşumuna neden olur. Yapılan hayvan deneylerinde, *Brucella abortus*'a karşı granülomların, *Brucella melitensis* ve *Brucella suis*'e karşı ise doku apselerinin oluştuğu görülmüştür (1).

Yapılan çalışmalar, intrasellüler patojenlere direncin poligenik olduğunu göstermiştir. Buna karşın immün aracılı dirençte major etkinliği olan tek genler de vardır. Brusella bakterileri, hücre içinde yaşayabilme özelliği sayesinde, sıvısal bağışık yanıttan korunur. Dolayısı ile infeksiyondan korunmada hücrel bağışık yanıtın oluşması önemlidir. Sıvısal bağışık yanıt koruyucu değildir. S-LPS'ye karşı antikorlar kısa süreli koruma sağlar. Bakterinin izole edilemediği durumlarda, bu antikorlar tanı için kullanılabilir. Bu mantık, serum aglütinasyon testlerinin temelini oluşturur. Serum aglütinasyon testi, Smith ve Wright tarafından 1897 yılında geliştirilmiştir. Reddin, 2-mekaptoetanol (2ME) ile serum aglütinasyon testini modifiye ederek IgG ve IgM tipi antikorlarının ayrımının yapılmasını sağlamıştır (1). Bu iki test, hastalığın seyrini ve sağaltıma yanıtını takipte yararlıdır (23, 24).

İnfeksiyonun seyrinde gelişen IgM tipi antikorlar, 1.haftada ortaya çıkarken IgG tipi olanlar 2. haftadan itibaren izlenmeye başlar. Zaman içinde IgM titresi düşer. Sağaltım ile IgG titresinde de düşüş görülür. IgG düzeyinde düşme olmaması, relaps veya kronik infeksiyon varlığını akla getirir (25-27) .

B.canis, R tipi koloni oluşturduğu için, mono spesifik antijen ile çalışmak gerekir. Son zamanlarda, hem S hem de R tipi suşlarda bulunan sitoplazmik antijenler ile tanı konan testlere ilgi vardır (28-30).



KLİNİK

Bruselloz infeksiyonunda inkübasyon süresi, ortalama 2-8 haftadır. Bu süre, mikroorganizmanın virulansına, vücuda giren bakteri sayısına ve giriş yoluna göre değişiklik gösterebilir. Türkiye gibi endemik bölgelerde, ajanla sık karşılaşma olması nedeni ile inkübasyon süresi değişiklikler gösterir ve kesin olarak belirlenmesi zordur (1, 5).

İnfeksiyonun kendine özgü bir belirtisi yoktur. Başlangıç akut, subakut veya kronik olabilir. Ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı gibi genel yakınmalarla başlayabilir. Sinsi bir başlangıç ile lokal bir infeksiyon olarak da karşımıza çıkabilir (1).

Hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomlar, ateş, halsizlik, vücutta yaygın ağrılar ve iştahsızlıktır. Bir-iki hafta süren ateşli dönemi birkaç gün süren ateşsiz dönemlerin izlediği ondülan ateş paterni, hasta sağaltım almadıysa görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğu, sabah uyandığında kendini iyi hisseder, birkaç saat sonra halsizleşmeye başlar, dinlenme ihtiyacı duyar. Ayrıca, gezici eklem ağrıları ve bel-sırt ağrısı da sıklıkla karşımıza çıkan yakınmalardır. Kuru öksürük, karın ağrısı, kabızlık, pollaküri, dizüri, testiküler ağrı gibi çok sayıda infeksiyonu taklit eden yakınmalar da olabilir (1).

Sistemik brusellozda en çok rastlanan bulgu ateştir. Ancak, hastanın önceden antibiyotik kullanımı varsa yüksek ateş saptanamayabilir. Özellikle servikal ve aksiller bölgede olmak üzere, yumuşak kıvamda, hafif ağrılı lenfadenopati, %10-20 oranında saptanabilir. Splenomegali, özellikle bakteriyemik dönemde ve hastalığın ilk dönemlerinde olmak üzere hastaların %20-30'unda saptanabilir. Hepatomegali de hastalığın erken döneminde saptanabilen ancak daha nadir görülen bir bulgudur (1, 5).

Sağaltım sonrası birkaç ay içinde veya daha uzun süre sonra yeniden ortaya çıkan bruselloz infeksiyonu, relaps olarak değerlendirilir. En sık relaps nedeni, sağaltımın erken kesilmesidir ve 3-6. aylar arasında daha sıktır (31, 32). Antibiyotik direncine bağlı relapsa pek sık rastlanmaz (33). Bunun dışında, reinfeksiyonlar da söz konusu olabilir .

İnfeksiyon bir yıldan uzun süredir devam ediyorsa kronikleşmeden söz edilir. Kronik infeksiyon, sinsi bir seyir gösterebileceği gibi, tekrarlayan ataklar,

lokalize organ tutulumları veya sağaltıma yanıtızlık şeklinde de karşımıza çıkabilir. Genellikle sebat eden derin bir odağa bağlıdır. Bu tür odaklar genellikle kemikte, eklemlerde, karaciğerde, dalakta veya böbreklerde dir. Kronik brusellozda, kanda IgG ykseklđi devam eder (1).

Bazı hastalar, sağaltım sonrası geç iyileşir. Halsizlik gibi şikayetler uzun süre devam eder. Bu hastalarda tablo, kronik hastalıktan ayırt edilmelidir. Uzamış iyileşme tablosunda ateş yoktur. Geç iyileşmenin sebebi bilinmemektedir ama infeksiyonun alevlendirdiği bir psikonroza bağlı olduğu dşnlmektedir . Bu hastalara sağaltım vermek yararsızdır (1).

Bruselloz, pek çok farklı klinik tablolara yol açabildiği için özellikle endemik bölgelerde ateş, halsizlik ve eklem ağrısı tanımlayan hastalarda hatırd a tutulması ve araştırılması gereken bir hastalık olarak bildirilmektedir (34).



KOMPLİKASYONLAR

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal semptomlar, %70 olguda görülür. İştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal veya kabızlık en sık rastlanan gastrointestinal semptomlardır. Mikroskopik olarak intestinal mukozada hiperemi, peyer plaklarında inflamasyon vardır (1). *B. melitensis*'e bağlı kolit gelişen hastalarda, akut ileit, radyografik ve histolojik olarak da gösterilmiştir (35, 36).

Hepatobiliyer Sistem

Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik sık olarak görülür. Brusella türlerinin sebep olduğu hepatitin patolojik bulguları değişkendir. *B. abortus*, sarkoidoz ile ayırt edilemeyen granülomlara neden olabilirken, *B. melitensis*, küçük, genellikle mononükleer agregatlar ve ortada nekroz odağı olan viral hepatit benzeri görüntü oluşturur. *B. suis*, karaciğer ve dalakta süpüratif apse oluşturur. *B. melitensis* de apse yapabilir. Sağaltım ile karaciğer lezyonları düzelir (1). Akut kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit oluşabilir (37-39).

İskelet Sistemi

Osteoartiküler semptomlar, olguların yaklaşık %20-60'ında görülür. Artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit, bursit olabilir. Sakroileit, en sık görülen iskelet sistemi komplikasyonudur. Büyük eklemler daha sık tutulur. Sinovyal sıvıda mononükleer hücre artışı saptanabilir. Genellikle, eklem sıvısında 30-200 hücre/mm³ vardır ve protein miktarı 3 gr/dl'den yüksektir. Olguların yaklaşık yarısında eklem sıvısından mikroorganizma üretilir (1).

Sakroiliak eklem, en sık tutulan eklemlerden biridir. Bruselloza bağlı gelişen sakroileit tablosuna, "Akdeniz koksalsijisi" adı da verilir. Genellikle genç

hastalarda görülür ve tek taraflıdır. Eklemde kalıcı bir bozukluğa yol açmadan kendiliğinden düzelebilir (1, 40).

Dolaşan immün kompleksler nedeniyle, post-enfeksiyöz spondilartropati gelişebilir. Bu tablonun spesifik bir HLA genotipi ile ilişkisi saptanmamıştır (1).

Spondilit, daha çok lomber vertebraları tutar. Bitişik iki vertebra ve disk etkilenir, vertebra kama şeklini alıp çökebilir. Yaşlı hastalarda daha sıktır, %20 oranında paraspinal apse de gelişebilir (1). Literatürde, vertebra tutulumu ile seyreden, spondilit ve ekstradural apse saptanan olgular bildirilmiştir (41, 42). Ayrıca, disk hernisini taklit eden bruseloz olguları da tanımlanmıştır (43).

Radyolojik olarak, osteofit gelişimi ve lamellar kemikte köprüleşme saptanabilir. Vertebra korpusu ön üst köşesinde güve yeniği görünümü olarak tanımlanan "Pedro pons bulgusu", bruseloz infeksiyonuna spesifik bir bulgudur. Spondilit varlığında en erken radyolojik bulgu, disk aralığının daralması ve spinal kordun gerilmesidir. HLA-B27 (+) kişiler, bu açıdan daha yüksek risk altındadır (1). Direk radyografi, erken dönemde bulgu vermeyebilir. Bu durumda, kemik sintigrafisi tanıda yardımcı olabilir (44).

Bruseloz komplikasyonu olarak gelişen steril apseler, infeksiyonun yarattığı aşırı duyarlılık ve otoliz nedeniyle meydana gelir (2).

Sinir Sistemi

Olguların yaklaşık %5'inde santral sinir sistemi tutulumu meydana gelir (45). En sık, *B.melitensis* ile enfekte hastalarda karşımıza çıkar.

Menenjit, ansefalit, miyelit-radikülonevrit, beyin apsesi, epidural apse, demiyelinizan semptomlar ve meningovasküler semptomlar saptanabilir. Akut veya kronik menenjit, en sık gelişen santral sinir sistemi tutulumudur. Başlangıçta var olabilir veya hastalığın seyri sırasında daha geç ortaya çıkabilir. Ense sertliği, olguların %50'sinden azında saptanır. Literatürde, akut meningoansefalit ile seyreden olguların yanı sıra beyin apsesi veya kafa çifti tutulumu ile seyreden olgular da bildirilmektedir (46-48). Sağaltıma rağmen kalıcı olabilen sensori-nöral tipte işitme kaybı gelişen olgular da bildirilmiştir (49).

Depresyon da özellikle kronik brusellozu olan hastalarda sık görülen semptomlardandır (50).

BOS incelemesinde, lenfositik pleositoz, proteinde artış, azalmış veya normal glikoz seviyesi saptanabilir. Tanı için, BOS'ta antikor varlığı araştırılmalıdır (51, 52). Histolojik incelemede, leptomeninkslerde inflamasyon, adeziv araknoidit, vaskülit, lökoensefalit saptanabilir. BOS kültürü, hastaların %30-50'sinde pozitifdir (1, 51).

Solunum Sistemi

Solunum yolu ile bulaş ve semptomlar, mezbaha çalışanlarında daha sıktır. Grip benzeri bir tablo olabilir ve akciğer radyolojisi normal olarak saptanabilir. Bununla beraber, öksürük yakınması olan hastaların %40'ında, bütün hastaların %1-16'sında akciğer grafisinde anormallikler görülür. Hilus infiltrasyonu ve akciğer dokusu içinde ufak konsolidasyon odakları, sıklıkla saptanan radyolojik anormalliklerdir. Brusellar granulomalar, radyolojik olarak karsinom ile karışabilir (1).

Bronşiolit, bronkopnömoni, akciğer nodülleri, akciğer apsesi, miliyer karakterde lezyonlar, hiler lenfadenopati, hemorajik karakterde plevral efüzyon saptanabilir (53, 54). Nadiren, etken balgamdan izole edilebilir.

Kardiovasküler Sistem

Endokardit, olguların %2'inden azında görülür, ancak bruselloza bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur. Aort kapağı, mitral kapaktan daha sık etkilenir. Özellikle *Brucella suis*'in etken olduğu infeksiyonlarda, beyin gibi organlarda septik emboliler olabilir.

Kültür negatif endokarditlerin ayırıcı tanısında, özellikle endemik ülkelerde bruselloz akla gelmelidir. Bruselloza bağlı gelişen endokarditin sağaltımında, medikal yaklaşımın yanı sıra cerrahi girişim de gereklidir (55, 56).

Primer olarak veya endokardite sekonder olarak perikardit da gelişebilir (57).

Genitoüriner Sistem

Nadiren idrarda bakteri saptanabilirse de renal tutulumu pek rastlanmaz. Literatürde, interstisyel nefrit, pyelonefrit, eksudatif glomerulonefrit ve IgA nefropatisi saptanan olgular vardır (58).

Olguların %20'sinde orşit gelişebilir. Bu olgularda, testis ve epididimde mononükleer hücre infiltrasyonu ve seminifer tubullerde atrofi mevcuttur (59).

Kadın hastalarda, nadiren, salpinjit, servisit, pelvik apse bildirilmiştir (60).

Dermatolojik Bulgular

Hastaların %5'inde cilt bulguları vardır. Raş, papül, ülser, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülitik lezyonlar saptanabilir (61). Özellikle, ateşin yüksek olduğu toksik dönemde, makulopapuler veya eritematöz döküntü olabilir.

Düşük yapan hayvana müdahale eden kişilerin ön kolunda dermatit gelişebilir (62, 63).

Hematolojik Bulgular

Anemi, trombositopeni, lökopeni ve pıhtılaşma bozuklukları gelişebilir. Hastaların %75'inde kemik iliğinde granuloimler mevcuttur (64).

Hemofagositik histiyositlerin etkisi ile veya anti-trombosit antikorlar nedeniyle ciddi trombositopenik purpura gelişebilir. Trombositopeni nedeni ile kortikosteroid sağaltımı verilmesi gerekebilir, nadiren de splenektomiye ihtiyaç duyulur (1).

Göz Bulguları

Üveit gelişebilir ve genellikle, kronik iridosiklit, mummuler keratit, multifokal koroidit ve optik nevritin geç bir komplikasyonudur (65). Literatürde, görme kaybı ile başvurarak incelemesinde bruselloz saptanan ve buna yönelik sağaltım ile iyileşen optik nörit olgusu bildirilmiştir (66)

Bruselloza bağlı uveit, enfeksiyöz olmayan bir bağışık yanıttır. Kortikosteroid sağaltımına yanıt verir. Nadiren endojen endoftalmit gelişebilir, bu olgularda vitreus sıvısında etken izole edilebilir (67).



TANI

Brusellozun kendine özgü belirti ve bulgularının olmaması ve pek çok ateşli hastalıkla karışma olasılığı bulunması nedeniyle, hastanın öyküsü alınırken risk faktörlerinin sorgulanması çok önemlidir. Tanı koyabilmek için öncelikle hastalıktan şüphelenmek gerekir. Hastanın mesleği, hayvan teması, enzootik bölgeye seyahat, pastörize olmayan süt ve süt ürünleri tüketimi sorgulanarak çoğu kez ön tanıya varmak olasıdır.

Öykü ve klinik tabloya dayanılarak bruselloz olduğu düşünülen hastaya kesin tanı koymak amacı ile yapılacak testler, özgül olanlar ve olmayanlar olmak üzere kabaca iki grup altında incelenebilir.

Özgül Olmayan Tanı Yöntemleri

Laboratuvar değerlerinden hemogramda, anemi, trombositopeni, lökopeni yaygındır (64). Sedimentasyon değeri değişkendir . Genellikle ılımlı bir yükseliş söz konusudur. Belirgin yükseklik, fokal tutulumu akla getirmelidir (24).

İdrar incelemesi normal olabilir veya ateşli dönemde albüminüri saptanabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde sıklıkla ılımlı bir artış söz konusudur (1).

Özgül Tanı Yöntemleri

Etken İzolasyonu

Hastalığın kesin tanısı, kan, kemik iliği veya diğer enfekte dokulardan mikroorganizmanın üretilmesi ile konur. Etkenin kandan izole edilme oranı, kullanılan yöntem ve enkübasyon süresine göre, %15-70 arasındadır (1, 19). Enkübasyon süresinin uzunluğu, mikroorganizmanın zor üremesi ve bakteriyeminin aralıklı olması, üreme olasılığını azaltan faktörlerdir. Buna karşılık kemik iliği kültürü ile etken izole edilme şansı %90'lara kadar çıkabilir. Kemik iliği kültürü, özellikle kan kültürünün çoğu kez yetersiz kaldığı kronik bruselloz olgularında yararlıdır (68). Kan ve kemik iliği dışında, lenf nodülü,

dalak, karaciğer, BOS, genital salgılar, süt ve apse gibi materyallerden de etken üretilebilir.

Kültür için besiyeri olarak, serumlu dekstrozu agar, gliserolu dekstrozu agar, patates agar, triptoz agar, triptikaz soy agar, brusella agar, brusella K vitaminli agar kullanılabilir. Ekimler çift yapılı ve biri normal, diğeri %5-10 CO₂ içeren ortama konur. İlk izolasyonda üreme yavaş olduğundan, plaklar 30 gün bekletilmelidir. Üreyen koloniler, brusella bakterilerinin karakteristik özelliklerine göre gruplandırılır (6). Son yıllarda, Bactec, Dupont izolatör gibi hızlı izolasyon teknikleri kullanarak tanı süresinin ve duyarlılığının artırılmasına çalışılmaktadır. Ancak, hızlı identifikasyon sistemlerinde, *Brucella* türleri, *Moraxella phenylpyruvica* ile karışabilir (69).

Hastanın tanı öncesi antibiyotik kullanmış olması, kırsal kesimdeki sağlık birimlerinde kültür yapma olanağının bulunmaması gibi nedenlerle, hastalık tanısı büyük ölçüde dolaylı yöntemler kullanılarak konmaktadır.

Serolojik Yöntemler

Wright standart aglütinasyon testi, Rose-Bengal testi, Spot testi, Coombs testi, 2-Merkaptoetanol testi, Radyoimmuno-sorbant, immun floresan antikor testi, EIA testleri, bruselloz tanısı koymada kullanılabilen serolojik testlerdir.

Standart Wright Testi

Bruselloz tanısı koymada serolojik yöntemler oldukça değerlidir. Etkene karşı oluşan antikorların serumda saptanabilmesi için çeşitli yöntemler kullanılır. En yaygın kullanılan ve uygulanması en kolay olan, standart tüp aglütinasyonu (SAT) testidir. SAT çalışmak için, insanlar için avirulan olan *Brucella abortus* S 456 suşu kullanılır. Antijen, S tipi kolonilerin ısı ile öldürülerek fenollü süspansiyon hazırlanması ile elde edilir. Ülkemizde standart brusella antijenleri, Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nde hazırlanmaktadır. Test, 37°C'de 48 saat bekletilerek okunur. SAT ile, 1/160 ve üzerindeki titreler pozitif olarak kabul edilir. Üç hafta ara ile 2 kez tekrarlanan testler arasında 4 kat titre artışı olması da tanı açısından anlamlıdır. Kronik brusellozlu hastalarda, dolaşan blokan

antikorlar nedeniyle, SAT çalışıldığında yanlış negatif sonuç elde edilebilir. Bu olasılığı ortadan kaldırmak için, **Coomb's testi** çalışılır. Amaç, blokan antikorların, anti-insan globini-antikorları ile uzaklaştırılarak brucella bakterisine ait antikorların açığa çıkması ve aglütinasyonun görünür hale gelmesidir. Bunun için, test tüpleri 3 kez serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, her tüpe 1 damla Coomb's serumu damlatılır ve 24 saat sonra tüpler tekrar değerlendirilir (6, 8).

Hastalığın seyri sırasında, ilk haftanın sonunda IgM tipindeki antikorlar ortaya çıkar. Bu antikorlar 3 ayda en yüksek seviyeye ulaşır ve zamanla azalır. IgG tipindeki antikorlar ise, 3 hafta sonra yükselmeye başlar, 6-8 haftada en yüksek düzeye ulaşır. SAT ile çalışılan, tüm antikorlardır. Sadece IgG tipi antikorların titresini saptamak için ise, **2-merkaptoetanol (2ME) testi** kullanılır. Bu testte, 0,05 Mol 2ME, test tüpüne eklenir, böylece IgM tipi antikorlar parçalanır, geriye sadece IgG tipi antikorlar kalır. 2ME yerine rivanol kullanılarak da aynı etki elde edilebilir. Sağaltım sırasında IgG antikorlarının yükselmesi, olgunun kronikleştiğini ve sağaltımın sürdürülmesi gerektiğini gösterir (1, 8).

Bazı insanların serumunda, normalde de 1/80-1/100 titrede Brucella aglutininleri bulunabilir. Serum 56°C'de yarım saat tutularak bu aglutininlerin inaktivasyonu sağlanabilir (8).

Serolojik testlerin negatif olduğu ancak klinik şüphe bulunan vakalarda, *Brucella canis* infeksiyonu akla gelmelidir. SAT için kullanılan antijen, *B.canis* infeksiyonunda negatif sonuç verir (1).

Serolojik yöntemler, bazı bakteriler ile çapraz reaksiyon verebilir. Bunlar, *Escherichia coli* O116, *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Xanthomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica* 09 bakterileridir (1, 70).

Rose-Bengal Testi

Rose-Bengal testi, bir hızlı tanı testidir. Özel bir teknikle Rose-Bengal boyası ile boyanmış, tamponlu tuzlu sudaki yoğun brucella antijeni kullanılarak çalışılır. Antijen süspansiyonu, *Brucella abortus* S 99 suşu ile hazırlanır. Kalitatif bir test olup, 'pozitif' veya 'negatif' şeklinde sonuç elde edilir. Cam bir plak üzerine 3×10^{-3} ml antijen konur, üzerine aynı miktarda serum damlatılır, elde

evrilerek 4 dakika içinde agltınasyon olup olmadığına bakılır. Total antikor varlığı hakkında bilgi verir (8).

Spot Testi

Tam kan kullanılarak Spot testi çalışılabilir. Spot testi, bir lam agltınasyon testidir. Kitle taramalarında kullanılır. Yoğun bakteri içeren süspansiyon, parmak ucundan alınan bir damla kan ile karıştırılarak agltınasyon olup olmadığına bakılır (8).

Brusallergen Deri Testi

Alerjik tanı için brusallergen deri testi yapılabilir. Bu testte, bakterinin nükleoprotein kompleksinden oluşmuş brusallergen, deri içine enjekte edilir. 24 saat sonra hiperemi, dem ve endurasyon gelişirse, test pozitif olarak kabul edilir. Ancak sonucun negatif olması, tanıdan uzaklaştırmaz. Bu test, bakterinin öldürülmüş kültürleri veya 21 günlük kültür szntleri (mellitin-abortin) kullanılarak da yapılabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda değeri vardır (8).

Opsonofagositik Test

Serolojik tanıda, opsonofagositik testten de yararlanılabilir. Bu testte, hasta serumundaki fagositozu opsoninler ortaya çıkarır. Hasta serumu, lökosit ve bakteri süspansiyonu karıştırılır, 37  C'de 15 dakika enkübe edilir ve giemza ile boyanarak preparat hazırlanır. Bir lökosit tarafından fagosit edilen ortalama bakteri sayısı, fagositik indeksi verir. Fagositik indeks, 6-10 veya daha yüksek ise, test pozitifdir (8).

EIA

Son zamanlarda brusellozun serolojik tanısında enzim işaretli immün deney yönteminin kullanıldığı çalışmalar yapılmaktadır. Bu yöntemin, risk

gruplarında, olası subklinik seyirli olguların saptanmasında kullanılması önerilmektedir (15).

PZR

Tanıda polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi de son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (1).



SAĞALTIM

Brusellozun sağaltımında, hem bakteriye karşı spesifik antibakteriyel ilaçların kullanılması hem de hastanın konforunu arttıracak destek önlemler alınması önemlidir. Antibakteriyel sağaltımın başlangıcında endotoksinler fazlaca açığa çıkacağı için, ateş yüksekliği olabilir. Bu nedenle, destek sağaltım yaklaşımında, ilk hafta boyunca yatak istirahati, sindirimi kolay ve sulu gıdalar ile rejim uygulanır. Antibakteriyel sağaltım, semptomları azaltır, hastalık süresini kısaltır, komplikasyon oranını azaltır (1). Kullanılacak antibiyotığın in vitro testlerde brucella türlerine karşı etkili bulunmuş olması, klinik kullanımda etkili olacağı anlamını taşımaz. Intraseveller alana geçişı iyi olan ajanlar kullanılmalıdır (71).

Günümüzde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ikili sağaltım önermektedir. Komplikasyon varlığında genellikle üçlü sağaltım kullanılır. DSÖ'nün 1981 yılında önerdiği sağaltım, tetrasiklin (2 g/gün- 6 hafta) ve streptomisin (1 g/gün-2 hafta) kombinasyonudur. Ancak bu kombinasyon ile relaps oranının yüksek olması nedeniyle DSÖ, 1986 yılında doksisisiklin (200 mg/gün- 6 hafta) ve rifampisin (600-900 mg/gün- 6 hafta) kombinasyonunu önermiştir (72). Ancak, özellikle spondiliti olan hastalarda, doksisisiklin ve streptomisin sağaltımının, doksisisiklin ve rifampisin sağaltımından daha etkin olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur (73).

Streptomisin kullanan hastalar ototoksisite, rifampisin kullananlar ise hepatotoksisite gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Nörobruselloz ve brucelloza bağı endokardit gibi komplike vakalarda hangi sağaltım rejiminin kullanılacağı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Genellikle doksisisiklin içeren ikili veya üçlü kombinasyonların, hastanın verdiği cevap dikkate alınarak 6-9 ay gibi uzun süreli kullanımı önerilir. Örneğin, doksisisiklin, rifampisin ve trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SXT) kombinasyonu kullanılabilir (74). Özellikle nörobrusellozda, kan beyin bariyerini iyi geçen TMP-SXT veya 3.kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmektedir. Ancak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı için, etkenin duyarlılığı çalışılmalıdır (75). Nörobruselloz sağaltımında beyin ödemi gidermek ve

yapışıklıkları önlemek amacı ile kortikosteroidler de kullanılabilir. Ancak bu konuda kontrollü çalışmalar azdır ve etkinlik konusunda fikir birliği yoktur (74).

TMP-SXT, sağaltımda kullanılabilir. Ancak tek başına kullanımı yüksek relaps oranına sahiptir (76). Aminoglikozid ile kombinasyonu kullanılabilir. Bu kombinasyon, özellikle çocuklarda tercih edilir.

Kinolonlar da sağaltımda denenebilir. İn vitro etkinlik iyidir ve hücre içine giriş yüksek orandadır. Yapılan çalışmalarda, kinolonların tek başına kullanımında relaps oranının yüksek olduğu ancak yan etkilerinin az olması nedeni ile kombinasyon sağaltımında yer alabileceği söylenmektedir (77-79).

Kronik bruselloz sağaltımında interferon kullanımının yerini irdeleyen az sayıdaki çalışma, olumlu bir sonuç bildirmemektedir. İnterferon kullanılırken etkili gibi görünse de sağaltımın kesilmesi ile tablonun tekrar ortaya çıktığı bildirilmektedir (80).

Gebelerde Bruselloz Sağaltımı

Gebelerde bruselloz sağaltımı, risk-yarar oranının tam hesaplanamaması nedeni ile güçtür. Sağaltım görmeyen olgularda, özellikle ilk iki trimestırda düşük riski vardır. Etkili sağaltım ile fetusun infeksiyonu ve düşükler önlenabilir. Gebelerin sağaltımında, TMP-SXT ve gentamisin kombinasyonu önerilmektedir (71).

Çocuklarda Bruselloz Sağaltımı

Bruselloz, çocuklarda sık görülen bir infeksiyon değildir. Ancak tanı konduğunda mutlaka sağaltım uygulanmalıdır. Sekiz yaşından küçük çocuklarda, tetrasiklinler, dişlerde lekelenme yapabildiği için kullanılmamalıdır. TMP-SXT ve rifampisin kombinasyonu veya streptomisin ve rifampisin kombinasyonu çocuk yaş grubunda önerilen rejimlerdir (81). Bir başka seçenek de TMP-SXT (3 hafta) ve gentamisin (5 gün) kombinasyonudur. Sekiz yaş üstü çocuklarda, doksisisiklin (3 hafta) ve gentamisin (5 gün) kombinasyonu önerilmektedir (1).

ÖNLEME VE KORUNMA

Hayvanların kontrolü ve aşılması, hastalığın yayılımının önlenmesinde önemlidir. *Brucella abortus* S19 ve *Brucella melitensis* Rev-1 ile hazırlanan atenué canlı aşı mevcuttur. *Brucella abortus* RB51 ile hazırlanmış bir aşının, sığırlarda bağışıklık sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu suş insanlarda virülan olmadığı için, aşılama sırasında enfekte olma riski yoktur. Rutin kullanımda *Brucella canis* için aşı yoktur (1).

Henüz insanlar için geliştirilmiş bir aşı yoktur.

DSÖ, brusellozdan korunmada, 4-8 aylık danaların *Brucella abortus* S19 ile aşılmasını ve enfekte hayvanın testler ile saptanarak kesilmesini önermektedir (72). Alınabilecek diğer önlemler de risk altındaki personelin eldiven, önlük ve maske kullanması, sütlerin pastörize edilmesi, taze peynir yapımında tuzlamanın yeterince olması ve en az 2 ay bekletilerek tüketilmesi, endemik bölgelerde idrar ile kontamine olmuş sebzelerin dezenfekte edilerek veya pişirilerek tüketilmesi sağlanması ve bruselloz olduğu saptanan olguların Sağlık Bakanlığı'na bildirilerek bölgenin incelenmesinin sağlanmasıdır.

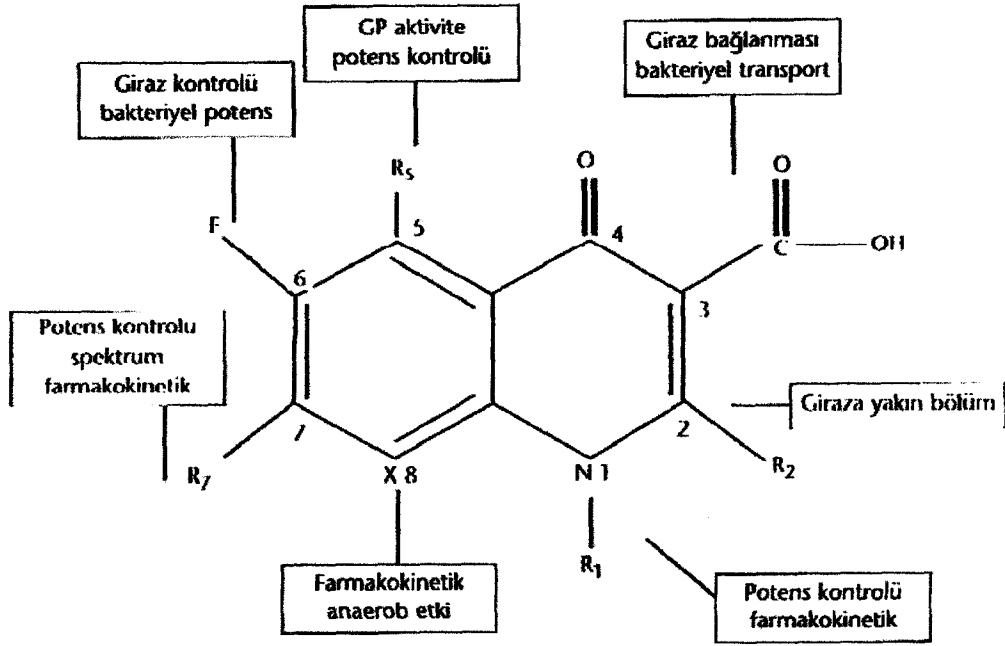
FLOROKİNOLONLAR

Nalidiksik asit, 1962 yılında kullanıma giren ilk kinolondur. Sadece gram-negatif basillere etkili olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile kullanımı, üriner sistem infeksiyonları ile sınırlı kalmıştır. Yapısındaki bir değişiklik ile ilk florokinolon olan norfloksasin elde edilmiştir. 1980 yılında siprofloksasinin kullanıma girmesi ile kinolonlar, üriner sistem infeksiyonları dışında da kullanılmaya başlanmıştır (82).

Kinolonların temel yapısında naftridin halkası vardır. Tüm yeni kinolonlarda, antibakteriyel aktivite için gerekli bir flor atomu bulunur. Böylece hücre içine giriş kolaylaşır ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkinlik artar. Florokinolon halkasındaki yapı değişiklikleri, etkinlik, farmakokinetik özellik ve yan etki profili üzerinde değişikliklere neden olur. Florokinolonların yapısı, şekil 1'de gösterilmiştir (83).

Temel etki mekanizması, DNA-Giraz enzimi inhibisyonu ile hücrenin nükleik asit sentezinin engellenmesidir. Yoğunluk bağımlı bakterisidal etkinlik gösterir. Hücre içine giriş, basit difüzyon ile olur. Gram-negatif mikroorganizmaların dış membran porları da hücre içine girişte rol oynar. Postantibiyotik etkinliğe sahiptir. Bu etkinlik, yoğunluk bağımlıdır (84).

Kinolonlar, sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine göre 4 gruba ayrılır. Kinolonların sınıflaması tablo 4'te gösterilmiştir (85).



Şekil 1. Kinolonların yapısı (83)

Tablo 4. Kinolonların sınıflaması (85)

Grup	Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit	Siprofloksasin		
	Oksolinik asit	Ofloksasin		
	Sinoksasin	Pefloksasin		
	Piromidik asit	Norfloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin
	Rosoksasin	Enoksasin		Gatifloksasin
	Pipedimik asit	Fleroksasin		
	Flumekin	Lomefloksasin		
Mikrobiyolojik etkinlik	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae
		<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
		Atipik etkenler	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i>
			Atipik etkenler	Atipik etkenler
Kullanım alanı	Üriner sistem	Üriner sistem	Üriner sistem	Üriner sistem
		Sistemik	Solunum sistemi	Solunum sistemi
			Sistemik	Sistemik

Birinci kuşak kinolonlar

Sadece oral kullanımı olan ve Enterobacteriaceae ailesine etkili kinolondur.

İkinci kuşak kinolonlar

Kinolon molekülüne flor eklenmesiyle elde edilmiştir. İlk kuşaktakine ek olarak *P.aeruginosa*'ya karşı da etkilidir. Gram-pozitif ve anaerob mikroorganizmalara etkinlikleri sınırlıdır. Atipik mikroorganizmalara da etkilidir. Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin bu grupta yer alır.

Üçüncü kuşak kinolonlar

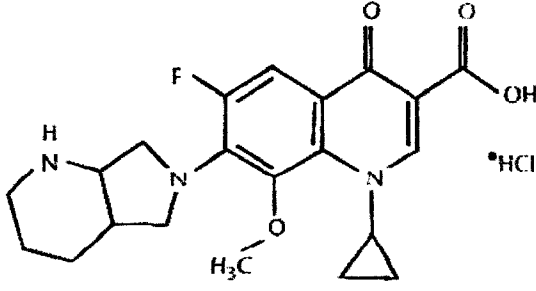
Temel özelliği, *S.pneumoniae*'ya etkili olmasıdır. Bu nedenle, 4.kuşak kinolonlar ile beraber solunum yolu kinolonları olarak da isimlendirilir. Uzun yarı ömrü nedeniyle günde tek doz kullanılır. Bu grupta yan etkileri nedeniyle kullanımdan çekilen grepafloksasin, sparfloksasin ve temafloksasinin yanı sıra halen kullanılmakta olan levofloksasin yer alır.

Dördüncü kuşak kinolonlar

Diğer kuşaklardan farklı olarak anaeroplara karşı da etkilidir. Moksifloksasin bu grupta yer alır.

Moksifloksasin

Yapıdaki pirolidin halkası, gram-pozitif mikroorganizmalara karşı etkinliği artırır. R8 pozisyonundaki metoksi grubu, fotosensitivite riskini arttırmadan antianaerob etkinlik sağlar. Ayrıca direnç gelişme sıklığını azaltır. R7 pozisyonunda bulunan diazabisiklo, günde tek doz uygulanabilmesini sağlar. Moksifloksasinin yapısı şekil 2'de gösterilmiştir (86).



Şekil 2. Moksifloksasinin yapısı (86)

Moksifloksasin, ağızdan alındığında, hızla ve tamama yakın oranda emilir. Biyoyararlanımı %86-92 olarak bildirilmiştir. Eş zamanlı alınan süt, süt ürünleri emilimi etkilemez. Ancak, anti-asitler, sukralfat ve demir preparatlarının kullanımı, emilimi olumsuz yönde etkiler (86, 87).

Klinikte kullanılan doz olan 400 mg'ın ağızdan alınması ile ulaşılan en yüksek serum yoğunluğu (C_{max}), 2,5-5 mg/L'dir. Bu değere, 1-2 saat içinde (t_{max}) ulaşılır. Aynı doz damar yolu ile kullanıldığında, C_{max} 3,62 mg/L'dir (80). Plazma proteinlerine %48 oranında bağlanır ve dağılım hacmi, 2-3,5 L/kg'dır. İnterstisyel dokulara etkin biçimde geçer. Özellikle alveolar makrofajlarda yoğunlaşır. Eş zamanlı plazma yoğunluğuna oranla, bronş mukozasında 2 kat, alveolar makrofajlarda 19-89 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunur. İlacın klirensi ise, toplam 14,9 L/saat, renal yoldan 3,03 L/saat olarak bildirilmiştir. Metabolize edilmesinde P-450 sistemi görev almaz. Eliminasyon yarı ömrü 9,3 saattir. Yaş ve cinsiyet, farmakokinetik özellikleri etkilemez. Böbrek ve orta derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (84, 86).

Ratlarda yapılan çalışmalarda, 5 mg/kg dozda ilacın ağız yoluyla verilmesinden yarım saat sonra plazma yoğunluğu (C_{max}), 0,773 mg/L olarak bulunmuştur. Damar yolu ile uygulamada da benzer sonuç elde edilmiştir. Sistemik dağılımda, ilacın en çok sindirim kanalı, renal pelvis, mesane ve karaciğer safra kanallarında bulunduğu saptanmıştır. İlacın kıkırdak dokusu, karaciğer, dalak, böbrek ve testislere de afinitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Kan-beyin bariyerinden geçişi iyi değildir (88).

Anti-asitler, çinko veya demir içeren vitamin preparatları ve sukralfat, moksifloksasin ağız yoluyla alınmadan 4 saat önce veya 8 saat sonra uygulanmalıdır. Bazı hastalarda QTc aralığını uzatabileceği için, QT uzaması olduğu bilinen veya aynı etkiye sahip başka bir ilaç kullanan hastalarda moksifloksasin kullanılmamalıdır. Konvülsiyon öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sağaltım sırasında tendon ağrısı veya yırtığı gelişebilir. Bu durumda sağaltımı sonlandırmak gerekir. Kullanım sırasında ultraviyole ışıklardan kaçınmak önerilir. En sık rastlanan yan etkiler, baş ağrısı, uykusuzluk, yorgunluk hissi, nadiren halusinasyonlar, depresyon ve konvülsiyondur. Gebelerde, süt veren annelerde ve 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır (86).



GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇLER

Kullanılan Bakteri Kökeni

Çalışmada kullanılan *Brucella abortus* S 544 kökeni, T.C. Tarım Bakanlığı Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nden (Bornova-İzmir) elde edildi. Bu köken, Weybridge ve Pasteur Enstitülerinden temin edilerek çoğaltılmakta ve liyofilize halde + 2 - +8°C'de saklanmaktadır.

Kullanılan Besiyerleri

Çalışmada, %5 inaktif at serumu (Oxoid, İngiltere) ile zenginleştirilmiş Brusella agar (Oxoid, İngiltere), %1 hemin (Sigma, ABD) içeren Müeller- Hinton agar (Oxoid, İngiltere) ve BD Bactec Peds plus/F (Becton Dickinson, ABD) kan kültürü besiyeri kullanıldı.

Kullanılan Antijenler

Serolojik incelemeler için, Rose-Bengal antijeni (T.C.Pendik Veterinerlik ve Araştırma Enstitüsü, İstanbul) ve standart *Brucella abortus* antijeni (T.C.Pendik Veterinerlik ve Araştırma Enstitüsü, İstanbul) kullanıldı.

Antibiyotikler

Çalışmada kullanılan moksifloksasin (Lot no: 661093E, Bayer, Almanya), Bayer tarafından toz halinde sağlandı. Moksifloksasin, her kullanım öncesinde distile su ile eriyik haline getirildi.

Rifampisin (Rifadin® oral süspansiyon 100mg/ 5ml – Hoechst Marion Roussel / Sifar) piyasadan sağlandı.

Bakterinin rifampisin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin saptanması amacıyla, Rifampicin (Sigma, ABD) flakon kullanıldı.

Deney Hayvanları

Çalışmada, 30 adet, 180-220 gr ağırlığında, erişkin, wistar albino suşu ratlar kullanıldı.

Kullanılan denekler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda denetlenen, standart deney koşullarında 12 saat gece, 12 saat gündüz olacak tarzda fotoperiyodi uygulanan, ad libitum olarak beslenen ratlardır.

Çalışma için, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı alındı.

Çalışma Koşulları

Tüm bakteriyolojik işlemler, düzey-3 biyogüvenlik kabininde yapıldı.

YÖNTEMLER

Brusella Agar Besiyerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan brusella agar (Oxoid, İngiltere), üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlandı. Bu amaçla, 1 lt distile suyun içine 45 g besiyeri kondu. 60°C'de kaynatıldıktan sonra otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildi. Soğumak üzere iken %5 oranında inaktif at serumu (Oxoid, İngiltere) eklenerek zenginleştirildi.

Müeller-Hinton Agar Besiyerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan Müeller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere), üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlandı. Bu amaçla, 1 lt distile suyun içine 38 g besiyeri kondu. 60°C'de kaynatıldıktan sonra otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildi. Soğumak üzere iken %1 oranında hemin (Sigma, ABD) eklenerek zenginleştirildi.

Antibiyotikli Müeller-Hinton Agar Besiyerinin Hazırlanması

Moksifloksasin içeren Müeller-Hinton Agar Besiyerinin Hazırlanması

Bir mg moksifloksasin, 1 ml steril distile su içinde eritilerek 1mg/ml moksifloksasin içeren çözelti elde edildi. Bu çözeltiden 80 µl alındı ve soğumakta olan 20 ml Müeller-Hinton agara eklendi. Böylece, 4 µg/ml moksifloksasin içeren besiyeri elde edildi.

Her birinde 80 µl steril distile su bulunan 6 adet steril cam tüp hazırlandı. Bu tüplerden ilkinde 1 mg/ml moksifloksasin içeren çözeltiden 80 µl eklendi. Diğer tüplere, ardışık olarak 80 µl aktararak seri sulandırım yapıldı. Her tüpten 80'er µl çözelti alınarak 20'şer ml besiyeri içeren petri kaplarına kondu. Bu şekilde, sırasıyla; 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,125 µg/ml, 0,06 µg/ml moksifloksasin içeren besiyerleri elde edildi.

Rifampisin içeren Müeller-Hinton Agar Besiyerinin Hazırlanması

Rifampisin içeren besiyeri hazırlamak amacı ile 5 ml'sinde 0,4 mg rifampisin içeren çözeltiden, 2 ml alındı. Bunun 1 ml'si, 20 ml Müeller-Hinton agara eklendi. Böylece, 4 µg/ml rifampisin içeren besiyeri elde edildi.

Her birinde 1 ml steril distile su bulunan 6 adet steril cam tüp hazırlandı. Bu tüplerden ilkinde 0,08 mg/ml rifampisin içeren çözeltiden 1 ml eklendi. Diğer tüplere, ardışık olarak 1 ml aktarılarak seri sulandırım yapıldı. Her tüpten 1'er ml çözelti alınarak 20'şer ml besiyeri içeren petri kaplarına kondu. Bu şekilde, sırasıyla; 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,125 µg/ml, 0,06 µg/ml rifampisin içeren besiyerleri elde edildi.

Bakterinin İn Vitro Duyarlılığının Saptanması

Brucella abortus S544 kökeninin rifampisin ve moksifloksasine in vitro duyarlılığı, agar dilüsyon tekniği kullanılarak araştırıldı (89, 90).

Besiyeri olarak, %1 hemin eklenmiş antibiyotikli Müeller-Hinton agar kullanıldı.

Bakteri süspansiyonu, 37°C'de %5-10 CO₂ içeren ortamda 48 saat enkübe edilmiş brucella agar besiyerinden hazırlandı. Üç ml distile su içinde, no.0,5 McFarland bulanıklık standardına göre ayarlandı. Böylece, 1x10⁸ CFU/ml bakteri içeren süspansiyon elde edildi. Bu süspansiyon, 4 kez ardışık olarak 1/10 oranında sulandırılarak, 1x10⁴ CFU/ml bakteri içeren süspansiyon elde edildi. Bu süspansiyondan, 0,06-4 µg/ml seri dilüsyonda antibiyotik içeren her bir Müeller-Hinton agara 1x10⁻³ ml olacak şekilde ekim yapıldı. Kontrol amacıyla, aynı süspansiyon, antibiyotik içermeyen Müeller-Hinton agara da ekildi. Tüm ekimler 3 kez tekrarlandı. Bu besiyerleri, 37°C'de %5-10 CO₂ içeren ortamda 48 saat enkübe edildi. Üremenin engellendiği en düşük yoğunluktaki antibiyotik miktarı, bakterinin o antibiyotik için MİK değeri olarak kabul edildi (33).

Ratların Çalışma Öncesi Kontrolü

Deneklere bakteri inokulasyonu yapılmadan önce, kuyruk veninden 0,5 ml kan alınarak, serumda Rose-Bengal kart aglütinasyon testi çalışıldı. Rose-Bengal kart testinin negatif olarak saptanması üzerine ratlar çalışmaya alındı (91).

Bakteri İnokülasyonu

Çalışmaya alınan deney hayvanlarına, 3×10^4 CFU/ml *Brucella abortus* içeren 0.5 ml serum fizyolojik çözeltisi, tek dozda, intraperitoneal olarak uygulandı (92).

İnfeksiyon Kontrolü

Rastgele seçilen bir rat, inokülasyonun 14. gününde infeksiyon kontrolü amacı ile feda edildi (93). Otopsi yapılarak dalak ve karaciğer çıkarıldı. Bu organlardan %5 inaktive at serumu içeren brucella agar besiyerine ekim yapıldı.

Brusella inokülasyonundan 14 gün sonra, tüm deneklerin kuyruk veninden serolojik inceleme amacıyla kan örneği alındı. Rose-Bengal kart aglütinasyon testi ve Standart Wright tüp aglütinasyon testi (SAT) çalışıldı. Rose-Bengal testi pozitif veya negatif (+/-) olarak değerlendirildi. SAT, 1/40 – 1/640 arasındaki titrelerde çalışıldı.

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

İnokülasyondan 14 gün sonra, 30 adet rattan biri infeksiyon kontrolü amacıyla feda edildiği için, geride kalan 29 rat, rastgele seçilerek üç gruba ayrıldı. Bu denekler, birinde 4, diğerlerinde 5'er rat bulunan 6 kafes içinde takip edildi.

Birinci grup (Grup K, n = 9): Kontrol grubu olarak belirlendi. *Brucella abortus* ile enfekte edildi, ancak herhangi bir antibakteriyel sağaltım uygulanmadı.

İkinci grup (Grup R, n = 10): Deneysel sağaltım amacı ile kullanıldı. Bunun için deneklere, inokülasyonun 14.gününde başlanmak üzere 21 gün süre ile 50 mg/kg/gün, günde tek doz, oral rifampisin sağaltımı uygulandı (92).

Üçüncü grup (Grup M, n = 10): Deneysel sağaltım amacı ile kullanıldı. Bunun için deneklere, inokülasyonun 14.gününde başlanmak üzere 21 gün süre ile 10 mg/kg moksifloksasin sağaltımı uygulandı (88).

Tüm sağaltımlar, orogastrik sonda yardımı ile uygulandı. Ratlara uygulanan sağaltım şeması tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Ratlara uygulanan sağaltım şeması

Grup	Denek sayısı	İlaç	Doz	Süre
1.Grup (Grup K)	9	Çeşme suyu	1 ml	21 gün
2.Grup (Grup R)	10	Rifampisin	50 mg/kg	21 gün
3.Grup (Grup M)	10	Moksifloksasin	10 mg/kg	21 gün

Postmortem İncelemeler

Yirmibir günlük sağaltımın tamamlanmasından sonra, tüm denekler eter anestezisine alınarak karın açıldı. Karın açıldığında, kan kültürü ekimi ve serolojik incelemelerde kullanılmak üzere, V.cava caudalis'den 5-6 ml kan örneği alındı.

Tüm deneklerin dalak ve karaciğerleri aseptik koşullarda çıkarıldı. Çıkarılan her dalak ve karaciğer ayrı ayrı tartıldı. Üzerine 1'er ml steril serum fizyolojik eklenerek steril kapta iyice ezildi. Homojenize hale geldikten sonra 10^{-1} (1/10) dilüsyonu elde edildi, 2 kez daha 1/10 oranında dilüe edilerek 10^{-3} (1/1000) dilüsyon elde edildi. Dilüsyondan her örnek için brusella agar içeren 3 adet besiyerine, 0,2'şer ml örnek ekimi yapıldı (91, 94). Besiyerleri, 37°C'de %5-10 CO₂ içeren etüvde enkübe edildi. Üreyen koloniler, tipik koloni morfolojisi, üreme paterni ve gram boyanma özelliğine ve standart bakteriyolojik yöntemlere göre tanımlandı (92). Dalak ve karaciğer kültürlerinde üreyen

B.abortus kolonileri resim 1 ve resim 2'de görülmektedir. Üreme görülmeyen besiyerleri, 21 gün boyunca enkübe edilmeye devam edildi. Bu sürenin sonunda o besiyerinde üreme olmadığı kabul edildi.

Karın açıldığında alınmış olan kan örneklerinden, önce 2 ml'si ile kan kültürü şişelerine ekim yapıldı, kalan kan örneği serolojik incelemeler amacıyla ayrıldı.

Ekim yapılan kan kültürü şişeleri, 37°C'de %5-10 CO₂ içeren ortamda enkübe edildi. 5., 8., 11., 14. ve 21. günlerde brusella agar içeren besiyerine pasaj yapılarak üreme olup olmadığı kontrol edildi.

Elde edilen serumlarda Rose-Bengal kart testi ve SAT çalışılarak sonuçları, sağaltım öncesinde saptanmış değerler ile kıyaslandı.

İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi, "SPSS 10.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. İnceleme amacı ile, Fisher's Exact Testi , tek yönlü Anova testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.



Resim 1. Dalak kültüründe üreyen *Brucella abortus*'un koloni görünümü



Resim 2. Karaciğer kültüründe üreyen *Brucella abortus*'un koloni görünümü

BULGULAR

İN VİTRO DUYARLILIK SONUÇLARI

Agar dilüsyon yöntemi ile *Brucella abortus* S 544 kökeninin moksifloksasin MİK değeri 1µg/ml olarak bulundu. Rifampisin MİK değeri 0,5 µg/ml olarak bulundu.

İNOKÜLASYON SONRASI İNFEKSİYON KONTROLÜNÜN SONUÇLARI

İnokülasyon sonrası infeksiyon kontrolü amacı ile feda edilen ratın karaciğer ve dalak kültürlerinde *B. abortus* üredi.

Çalışılan Rose-Bengal kart testi ve SAT, tüm deneklerde pozitif olarak saptandı. SAT, 1 ratta 1/40, 6 ratta 1/80, 11 ratta 1/160, 2 ratta 1/320 ve 6 ratta 1/640 titrelerde pozitif olarak saptandı.

Tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde, SAT'ın ortalanca değeri 1/160 olarak bulundu.

Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde, kontrol grubunda SAT'ın ortalanca değeri 1/160 olarak bulundu. Rifampisin sağaltımı uygulanan grupta ortalanca değer 1/320, moksifloksasin sağaltımı uygulanan grupta ortalanca değer 1/160 olarak bulundu. Tüm deneklerin Rose-Bengal kart testi ve SAT sonuçları tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6.İnokülasyon sonrası 14.gündeki serolojik inceleme sonuçları

Denek No	Rose-Bengal testi	SAT
K 1	+	1/160
K 2	+	1/160
K 3	+	1/160
K 4	+	1/640
K 5	+	1/80
K 6	+	1/40
K 7	+	1/160
K 8	+	1/160
K 9	+	1/160
K 10*	+	1/320
R 1	+	1/640
R 2	+	1/640
R 3	+	1/160
R 4	+	1/160
R 5	+	1/640
R 6	+	1/80
R 7	+	1/640
R 8	+	1/320
R 9	+	1/160
R 10	+	1/80
M 1	+	1/80
M 2	+	1/640
M 3	+	1/160
M 4	+	1/80
M 5	+	1/80
M 6	+	1/80
M 7	+	1/160
M 8	+	1/80
M 9	+	1/160
M 10	+	1/160

*K10 isimli rat, inokülasyonun 14.gününde feda edildi.

POSTMORTEM İNCELEME SONUÇLARI

Dalak ve Karaciğer Ağırlıkları

Dalak ölçümlerinde, ağırlığın 400 ve 800 mg arasında değiştiği ve ortalama 668 ($\pm 136,5$) mg olduğu görüldü (Tablo 7).

Kontrol grubunda dalak ağırlığının ortalama 644,4 (± 174) mg olduğu, rifampisin sağaltımı grubunda 620 (± 155) mg, moksifloksasin sağaltımı grubunda 680 (± 123) mg olduğu saptandı.

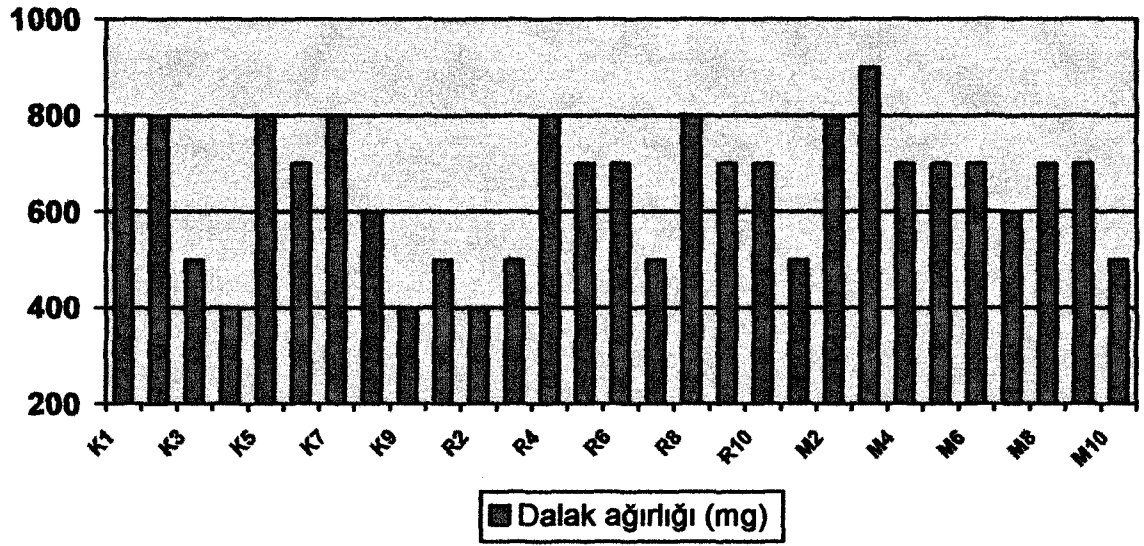
Her üç grup karşılaştırıldığında, dalak ağırlıkları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,01$)(Grafik 2).

Karaciğer ağırlıklarının 4.000 mg ile 6.100 mg arasında değiştiği, ortalama 4.903 (± 634) mg olduğu görüldü.

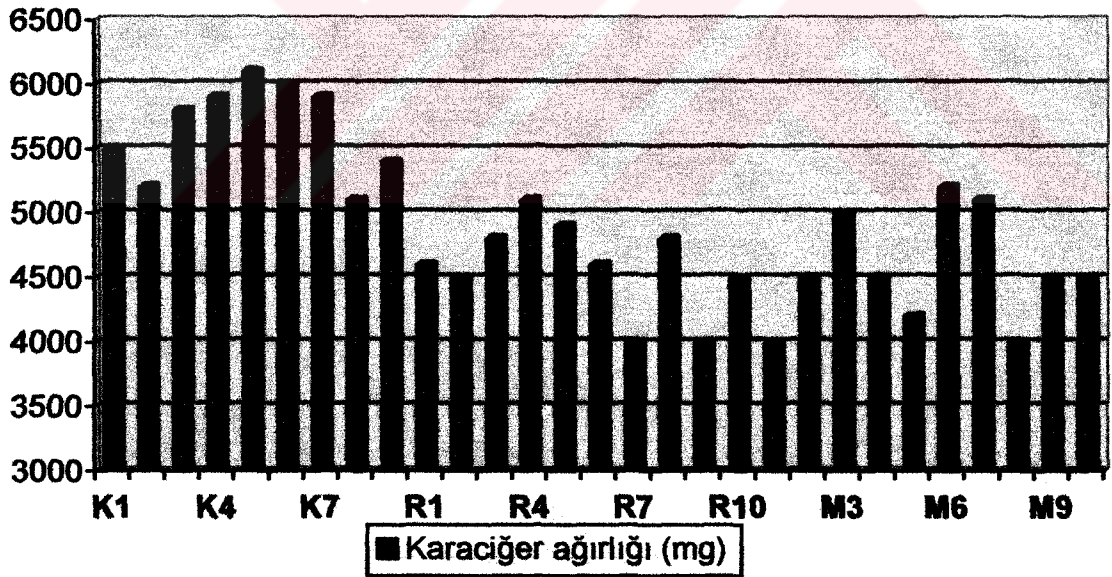
Kontrol grubunda ortalama karaciğer ağırlığının 5.655 (± 364) mg olduğu, rifampisin sağaltımı grubunda 4.580 (± 358) mg, moksifloksasin sağaltımı grubunda 4.550 (± 430) mg olduğu saptandı.

Her üç grup karşılaştırıldığında, karaciğer ağırlıkları açısından kontrol ve sağaltım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü [$F(2,26) = 24,728$; $p < 0,01$]. Buna göre, karaciğer ağırlığı, kontrol grubunda, sağaltım gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla idi (Grafik 3).

Moksifloksasin ve rifampisin sağaltımı alan 2 grup arasında ise karaciğer ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,01$) .



Grafik 2. Tüm deneklerin dalak ağırlıkları



Grafik 3. Tüm deneklerin karaciğer ağırlıkları

Tablo 7. Deneklerin dalak ve karaciğer ağırlıklarının ölçüm sonuçları

Denek No	Dalak ağırlığı (mg)	Karaciğer ağırlığı (mg)
K 1	800	5500
K 2	800	5200
K 3	500	5800
K 4	400	5900
K 5	800	6100
K 6	700	6000
K 7	800	5900
K 8	600	5100
K 9	400	5400
R 1	500	4600
R 2	400	4500
R 3	500	4800
R 4	800	5100
R 5	700	4900
R 6	700	4600
R 7	500	4000
R 8	800	4800
R 9	700	4000
R 10	700	4500
M 1	500	4000
M 2	800	4500
M 3	900	5000
M 4	700	4500
M 5	700	4200
M 6	700	5200
M 7	600	5100
M 8	700	4000
M 9	700	4500
M 10	500	4500

Dalak ve karaciğer kültürleri

Üreme olan besiyerleri değerlendirilerek 1ml'de bulunan bakteri koloni sayısı hesaplandı. İstatistiksel incelemeye uygun hale getirmek amacı ile elde edilen sayıların logaritmik değerleri kullanıldı.

Tüm gruplar birarada değerlendirildiğinde, dalak kültüründeki üreme miktarının, en yüksek $2,5 \times 10^6$ CFU ve ortalama $1,5 \times 10^5$ ($\pm 5 \times 10^5$) CFU olduğu görüldü. Logaritmik değerleri hesaplandığında, en fazla 6,39 ve ortalama 2,13 ($\pm 2,3$) olduğu görüldü. Karaciğer kültürlerinde, en yüksek 9×10^4 CFU ve ortalama 1×10^4 ($\pm 2,4 \times 10^3$) CFU üreme olduğu görüldü. Logaritmik değerleri hesaplandığında, en fazla 4,95 ve ortalama 1,49 ($\pm 1,89$) olduğu görüldü.

Kontrol grubunda, tüm ratların dalak ve karaciğer kültürlerinde üreme olduğu görüldü. Dalak kültürlerinde, üreme miktarının, $3,5 \times 10^4$ CFU ve $2,5 \times 10^6$ CFU arasında değiştiği ve ortalama 5×10^5 ($\pm 8 \times 10^5$) CFU olduğu görüldü. Logaritmik değerleri hesaplandığında, 4,54 ve 6,39 arasında değiştiği ve ortalama 5,34 ($\pm 0,5$) olduğu görüldü. Karaciğer kültürlerinde 1×10^3 CFU ve 9×10^4 CFU arasında ve ortalama 3×10^4 ($\pm 3,4 \times 10^4$) CFU üreme olduğu görüldü. Logaritmik değerleri hesaplandığında, 3 ve 4,95 arasında değiştiği ve ortalama 4,14 ($\pm 0,7$) olduğu görüldü.

Rifampisin sağaltımı grubunda, 2 ratın dalak ve karaciğer kültürlerinde üreme olduğu görüldü. Buna göre, dalak kültüründe %20 oranında, karaciğer kültüründe %20 oranında üreme oldu. Bu üremeler, dalak kültürü için, sırasıyla, 5×10^2 CFU, 1×10^2 CFU olarak saptandı. Grup ortalaması 6×10^1 ($\pm 1,6 \times 10^2$) CFU olarak bulundu. Logaritmik değerleri hesaplandığında, sırasıyla 2,69 ve 2 olduğu ve ortalamasının 0,46 (± 1) olduğu bulundu. Karaciğer kültürlerinde ise sırasıyla, 1×10^1 CFU ve 2×10^1 CFU üreme saptandı. Grup ortalaması $0,3 \times 10^1$ ($\pm 6,75 \times 10^1$) CFU olarak bulundu. Logaritmik değerleri sırasıyla, 1 ve 1,30 olarak hesaplandı. Grup ortalaması 0,23 ($\pm 0,49$) olarak hesaplandı.

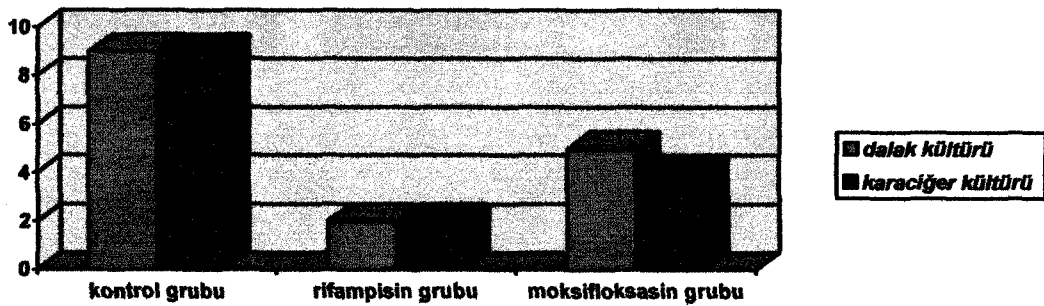
Moksifloksasin sağaltımı grubunda, 5 ratın dalak kültüründe ve 4 ratın karaciğer kültüründe üreme oldu. Buna göre, dalak kültüründe %50, karaciğer kültüründe %40 oranında üreme vardı. Bu üremeler, dalak kültüründe sırasıyla, 2×10^1 CFU, 5×10^1 CFU, 2×10^2 CFU, $1,5 \times 10^2$ CFU ve 4×10^2 CFU olarak saptandı. Karaciğer kültürlerinde ise sırasıyla, $0,5 \times 10^1$ CFU, 1×10^2 CFU,

$0,5 \times 10^1$ CFU ve 2×10^1 CFU olarak saptandı. Dalak kültürlerinde, ortalama $6,8 \times 10^1 (\pm 1 \times 10^2)$ CFU, karaciğer kültürlerinde ortalama $0,4 \times 10^1 (\pm 0,6 \times 10^1)$ CFU üreme saptandı. Logaritmik değerleri hesaplandığında, üreme miktarlarının dalak kültürlerinde ortalama 0,9 (± 1) ve karaciğer kültürlerinde ortalama 0,3 ($\pm 0,5$) olduğu bulundu. Bu grupta 1 ratın dalak kültüründe 5×10^1 CFU bakteri üremesi saptanırken karaciğer kültüründe üreme saptanmadı (Tablo 8).

Dalak kültürlerindeki üreme miktarı ortalamaları arasında, kontrol ve sağaltım grupları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı [$F(2,26)=82,742$; $p < 0,001$]. Buna göre, kontrol grubunda, sağaltım gruplarına oranla daha çok sayıda ratta ve daha yüksek miktarda üreme oldu (Grafik 4).

Karaciğer kültürlerindeki üreme miktarı ortalamaları arasında da, kontrol ve sağaltım grupları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı [$F(2,26)=144,670$; $p < 0,001$]. Buna göre, kontrol grubunda, sağaltım gruplarına oranla daha çok sayıda ratta ve daha yüksek miktarda üreme oldu (Grafik 4).

Moksifloksasin ve rifampisin sağaltımı alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, dalak ve karaciğer kültürlerindeki üreme miktarı ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,01$).



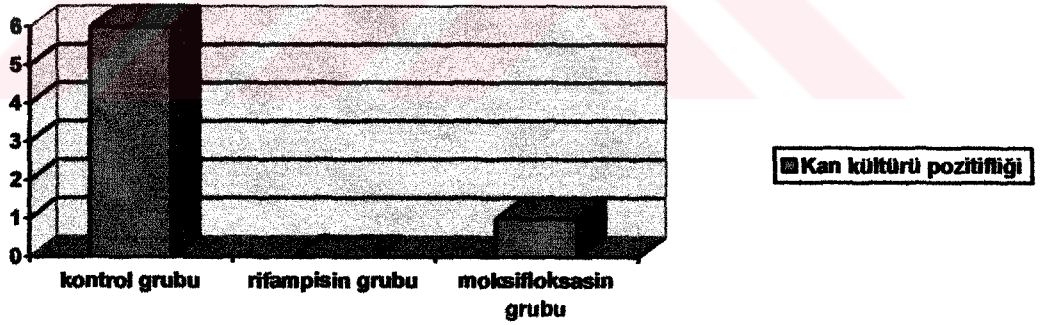
Grafik 4. Her 3 grupta dalak ve karaciğer kültürlerindeki üreme sayıları

Kan kültürleri

Kan kültürleri değerlendirildiğinde, *Brucella abortus* üremesi olması anlamlı kabul edildi. Diğer üremeler kontaminasyon olarak değerlendirildi (Tablo 8).

Kontrol grubunda yer alan 9 rattan 6'sının kan kültüründe *Brucella abortus* üremesi olduğu saptandı (% 66). Rifampisin sağaltımı alan grupta hiçbir ratın kan kültüründe *Brucella abortus* üremesi saptanmazken moksifloksasin sağaltımı alan grupta 1 ratın kan kültüründe *Brucella abortus* üremesi olduğu saptandı (%10). Her üç grupta kan kültüründe anlamlı üreme olan denek sayısı grafik 5'de gösterilmektedir.

İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile sağaltım grupları arasında, kan kültüründe üreme olması açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ancak, rifampisin ve moksifloksasin sağaltımı alan gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, kan kültüründeki üreme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Grafik 5. Her 3 grupta kan kültüründe *B.abortus* üreyen denek sayısı

Tablo 8. Ratların dalak, karaciğer ve kan kültürü üreme sonuçları

Denek No	Dalak Kültürü (CFU/ml)	Log dalak kültürü	Karaciğer Kültürü (CFU/ml)	Log karaciğer kültürü	Kan Kültürü
K 1	300.000	5,47	10.000	4,00	<i>Brucella abortus</i>
K 2	170.000	5,23	60.000	4,77	Kontaminasyon
K 3	150.000	5,17	1.000	3,00	<i>Brucella abortus</i>
K 4	70.000	4,84	3.500	3,54	<i>Brucella abortus</i>
K 5	2.500.000	6,39	50.000	4,69	Kontaminasyon
K 6	400.000	5,60	70.000	4,84	<i>Brucella abortus</i>
K 7	800.000	5,90	90.000	4,95	<i>Brucella abortus</i>
K 8	35.000	4,54	5.000	3,69	<i>Brucella abortus</i>
K 9	100.000	5,00	7.000	3,84	Kontaminasyon
R 1	500	2,69	10	1,00	Kontaminasyon
R 2	0	0,00	0	0,00	Üreme yok
R 3	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
R 4	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
R 5	0	0,00	0	0,00	Üreme yok
R 6	0	0,00	0	0,00	Üreme yok
R 7	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
R 8	100	2,00	20	1,30	Üreme yok
R 9	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
R 10	0	0,00	0	0,00	Üreme yok
M 1	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
M 2	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
M 3	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
M 4	20	1,30	5	0,69	Üreme yok
M 5	50	1,69	0	0,00	Kontaminasyon
M 6	200	2,30	10	1,00	<i>Brucella abortus</i>
M 7	0	0,00	0	0,00	Kontaminasyon
M 8	15	1,17	5	0,69	Üreme yok
M 9	0	0,00	0	0,00	Üreme yok
M 10	400	2,60	20	1,30	Üreme yok

Serolojik Sonuçlar

Sağaltım sonrası tüm grupların serolojik sonuçları birarada değerlendirildiğinde, SAT'ın ortalanca değeri 1/80 olarak bulundu.

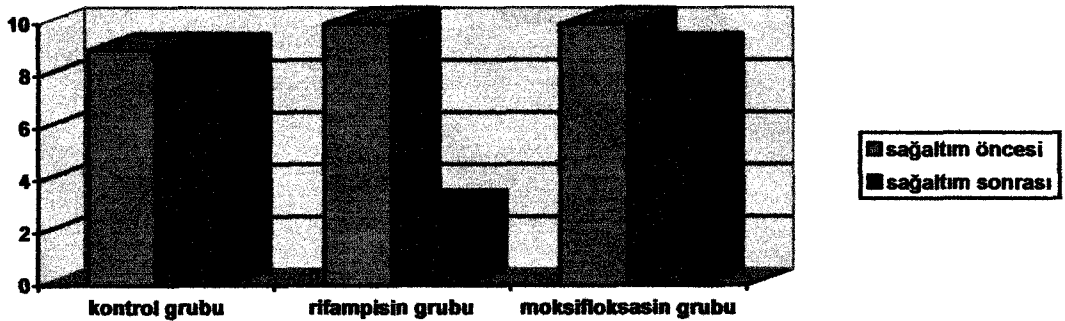
Kontrol grubundaki tüm ratlarda Rose-Bengal testi ve SAT pozitifliğinin devam ettiği görüldü (Tablo 9). Kontrol grubunda SAT'ın ortalanca değeri 1/160 olarak hesaplandı.

Rifampisin sağaltımı alan grupta, 7 ratın Rose-Bengal testi ve SAT'nin negatifleştiği ve geriye kalan 3 ratın da SAT titrelerinde gerileme olduğu saptandı (Tablo 10). Ortanca değer "negatif" olarak hesaplandı.

Moksifloksasin sağaltımı alan grupta, 1 ratın Rose-Bengal testi ve SAT'nin negatifleştiği görüldü (Tablo 10). Ortanca değer 1/80 olarak hesaplandı.

Kontrol grubu ile sağaltım grupları arasında, serolojik testler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Buna göre titreler, kontrol grubunda, sağaltım gruplarına oranla, istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p<0,01$) (Grafik 6).

Rifampisin ve moksifloksasin sağaltımı alan gruplar arasında da , serolojik testler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Buna göre, titreler, moksifloksasin sağaltımı alan grupta, rifampisin sağaltımı alan gruptakine oranla istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,01$) (Grafik 6).



Grafik 6. Her 3 grupta sağaltım öncesi ve sonrasında serolojik testlerin pozitifliği

Tablo 9. Tüm ratların sağıltım sonrası serolojik değ rlendirme sonuçları

Denek No	Rose-Bengal testi	SAT
K 1	+	1/160
K 2	+	1/640
K 3	+	1/160
K 4	+	1/640
K 5	+	1/160
K 6	+	1/40
K 7	+	1/160
K 8	+	1/80
K 9	+	1/640
R 1	+	1/40
R 2	-	-
R 3	-	-
R 4	-	-
R 5	-	-
R 6	-	-
R 7	-	-
R 8	+	1/80
R 9	-	-
R 10	+	1/40
M 1	-	-
M 2	+	1/40
M 3	+	1/80
M 4	+	1/40
M 5	+	1/40
M 6	+	1/80
M 7	+	1/80
M 8	+	1/160
M 9	+	1/80
M 10	+	1/320

Tablo 10. Sağaltım ncesinde ve sonrasında serolojik değerlendirme sonuçları

Denek No	Sağaltım ncesi		Sağaltım Sonrası	
	Rose-Bengal testi	SAT	Rose-Bengal testi	SAT
K 1	+	1/160	+	1/160
K 2	+	1/160	+	1/640
K 3	+	1/160	+	1/160
K 4	+	1/640	+	1/640
K 5	+	1/80	+	1/160
K 6	+	1/40	+	1/40
K 7	+	1/160	+	1/160
K 8	+	1/160	+	1/80
K 9	+	1/160	+	1/640
R 1	+	1/640	+	1/40
R 2	+	1/640	-	-
R 3	+	1/160	-	-
R 4	+	1/160	-	-
R 5	+	1/640	-	-
R 6	+	1/80	-	-
R 7	+	1/640	-	-
R 8	+	1/320	+	1/80
R 9	+	1/160	-	-
R 10	+	1/80	+	1/40
M 1	+	1/80	-	-
M 2	+	1/640	+	1/40
M 3	+	1/160	+	1/80
M 4	+	1/80	+	1/40
M 5	+	1/80	+	1/40
M 6	+	1/80	+	1/80
M 7	+	1/160	+	1/80
M 8	+	1/80	+	1/160
M 9	+	1/160	+	1/80
M 10	+	1/160	+	1/320

TARTIŞMA

Bruselloz, özellikle Akdeniz ülkelerinde olmak üzere tüm dünyada halen toplumsal bir sağlık sorunudur. Hayvancılığın önemli bir geçim kaynağı olduğu ülkemizde de önemli bir morbidite ve iş gücü kaybı nedenidir (18).

Bruselloz sağaltımı, günümüzde de kesin bir uzlaşmaya varılamamış bir tartışma konusudur. İn vitro olarak etkili olduğu saptanan bir antibakteriyel, in vivo çalışmalarda düşük etkili veya etkisiz bulunabilmektedir. Bakterinin hücre içi yaşayabilme özelliği nedeniyle, sağaltımda, makrofajların içine iyi girebilen ve hücre içi asidik ortama direnç gösterebilen antibiyotiklerin kullanılması gerekir. Makrofaj ve diğer RES hücrelerinin içine yüksek konsantrasyonda giremeyen antibiyotikler, in vitro çalışmalarda etkili bulunsa bile klinik kullanımda yüksek oranda kronikleşme veya relapsa neden olabilmektedir (1, 71).

Sağaltımda bugüne kadar farklı protokoller denenmiş ve önerilmiştir. DSÖ'nün 1981 yılında önerdiği sağaltım, tetrasiklin (2 g/gün- 6 hafta) ve streptomisin (1 g/gün-2 hafta) kombinasyonudur. Ancak bu kombinasyon ile relaps oranının yüksek olması nedeniyle DSÖ, 1986 yılında doksisisiklin (200 mg/gün- 6 hafta) ve rifampisin (600-900 mg/gün- 6 hafta) kombinasyonunu önermiştir (72). Bununla beraber, özellikle spondiliti olan hastalarda, doksisisiklin ve streptomisin sağaltımının, doksisisiklin ve rifampisin sağaltımından daha etkin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (73).

Günümüzde en sık önerilen kombinasyon, doksisisiklin-rifampisin veya doksisisiklin-streptomisin kombinasyonlarıdır (1). Önerilen bu antibakteriyellerin yan etkileri, gebelik ve çocukluk çağı gibi kontrendikasyonları, yeni seçeneklerin ortaya konmasını gerektirmiştir. Üstelik bu kombinasyonlar, relaps riskini de tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Sağaltım kombinasyonlarında sıklıkla yeralan doksisisiklin, 8 yaş altı çocuklarda diş hipoplazisi ve dişlerde sarı lekelenmeler yapabilmektedir. Ayrıca gebelik döneminde kullanılması da sakıncalıdır.

Bruselloz sağaltımında en önemli seçeneklerden biri de rifampisindir. Ancak, uzun süreli kullanımı, rifampisine karşı antikor gelişme olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca, tüberkülozun sık görüldüğü ülkemiz için, rifampisinin mikobakterilerde direnç gelişimini arttırma olasılığı da önemli bir dezavantajdır.

Tek başına rifampisin kullanımı ise, sağaltım sırasında direnç gelişimi ve relaps nedeniyle önerilmemektedir.

İskelet sistemi tutulumu varlığında önemli bir sağaltım seçeneği olan streptomisin, doz ve süreye bağlı olmakla birlikte ototoksik etkiye sahiptir. Ayrıca, böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında ve gebelikte kullanılamamaktadır.

TMP-SXT ise relaps olasılığının yüksek olması nedeniyle, sağaltımda tek başına kullanılamamakta, sadece doksisisiklin kullanımının kontrendike olduğu olgularda veya üçlü kombinasyonlarda kullanılabilmektedir (71).

Günümüzde, yukarıda bahsedilen nedenlerle sorunlar yaşanan bruselloz sağaltımı konusunda arayışlar halen sürmektedir. Sağaltımda kullanılacak yeni seçeneklerin, yüksek in vitro ve in vivo etkinlik ve düşük yan etki insidansına sahip, tüm hasta gruplarında uygulanabilir olması önemli niteliklerdir. Ayrıca, bulunması ve kullanılmasının da kolay olması ve ekonomik açıdan hastaya büyük bir yük getirmemesi de sağaltıma uyum açısından önemlidir.

Kinolonlar, gram-negatif bakteriler üzerinde iyi bakterisidal etki gösterir ve in vivo koşullarda yüksek hücre içi yoğunluğa ulaşabilir (84). Bu nedenle, son zamanlarda bu ilaçların bruselloz sağaltımında kullanılabileceği konusu gündeme gelmiştir.

Kinolonların bruselloz sağaltımındaki etkinliği konusunda yorum yapabilmek amacıyla, öncelikle bakterinin in vitro duyarlılığını araştıran çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmada, agar dilüsyon yöntemiyle *B.abortus*'un moksifloksasin için MLK değerı 1 µg/ml, rifampisin için MLK değerı ise 0,5 µg/ml olarak bulunmuştur.

Trujillano ve arkadaşlarının yaptığı bir in vitro çalışmada, agar dilüsyon yöntemiyle, *B.melitensis*'in, siprofloksasin ve moksifloksasin için MLK değerleri 1 µg/ml, ofloksasin için 2 µg/ml olarak bildirilmiştir (95). Rubinstein ve arkadaşları, agar dilüsyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleriyle, *B.melitensis*'in siprofloksasin için MLK değerini 0,8 µg/ml, ofloksasin için 2,5 µg/ml, pefloksasin için 3,1µg/ml, fleroksasin için 5 µg/ml ve sparfloksasin için de 1,5 µg/ml olarak bildirmiştir (96). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da agar dilüsyon yöntemiyle, *B.melitensis*'in siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin için MLK değerı 0,5 µg/ml olarak bildirilmiştir (97). *Brucella melitensis*'in çeşitli antibiyotiklere nötral ve asidik pH değerlerinde duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldığı başka bir

çalışmada ise siprofloksasin ve ofloksasinin MİK değerlerinin, asidik pH'da yükseldiği saptanmıştır. Aynı şekilde streptomisin de asidik pH'da anti-brusella aktivitesinin azaldığı bulunmuştur. Rifampisin-doksisiklin ve streptomisin-doksisiklin kombinasyonları, her iki pH değerinde de sinerjistik olarak saptanmış, rifampisin-ofloksasin kombinasyonunun ise pH 7'de antagonistik, pH 5'de sinerjistik olabildiği bulunmuştur. Kinolonların, brusellozun kombine sağaltımında kullanıldığında, pH değeri 7'in üzerinde olan serum gibi vücut alanlarında etkili olacağı yorumu yapılmıştır. Aynı araştırmacıların, ofloksasin-rifampisin kombinasyonunu insan bruselloz sağaltımında kullanarak başarılı sonuçlar almış olmaları da in vitro koşulların in vivo koşulları tam olarak karşılayamamasına bağlanmıştır (78, 98). Baykam ve arkadaşları, kan kültüründen izole edilen 5 *Brucella abortus* kökeninin rifampisin için MİK₅₀ değerini, E test yöntemi ile 0,50-0,75 µg/ml olarak, Bodur ve arkadaşları ise *Brucella melitensis* kökeninin rifampisin duyarlılığını, aynı yöntemle 0,75 µg/ml olarak bildirmiştir (99, 100). Mortensen ve arkadaşları, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile, rifampisin için MİK değerini 1 µg/ml olarak bulmuşlardır (101). Brusella türlerinin çeşitli antibakteriyellere duyarlılığı konusunda yapılmış olan çalışmalarda, MİK değerlerinin birbirinden farklı olarak saptanmasının sebebinin, kullanılan bakteri kökeninin ve yöntemin aynı olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

In vitro etkinlik konusundaki çalışmaların ardından, yeni ilaç seçeneklerinin etkinliğini hayvan modelleri üzerinde deneysel olarak araştıran ve etkisi bilinen antibakteriyellerle kıyaslayan çalışmalar yapılmıştır. Literatürde, bruselloz sağaltımında kullanılan antibakteriyellerin etkinliği ve yeni ilaç seçenekleri konusunda yapılmış çok sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Florokinolonlar, üzerinde en çok durulan antibiyotik gruplarından biridir (91, 93).

Shasha ve arkadaşlarının, bakteri kökeni olarak *B. melitensis* 16 M'i kullandıkları ve fare modeli üzerinde yaptıkları çalışmada, rifampisin (50 mg/kg/gün), siprofloksasin (200 mg/kg/gün), ofloksasin (200 mg/kg/gün) ve pefloksasin (200 mg/kg/gün) sağaltımlarının etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sağaltım sonrası dalak kültüründe üreme olması, başarısızlık olarak değerlendirilmiştir. Buna göre başarısızlık oranları, sırasıyla, %0, %83.4, %100 ve %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın verilerine göre, siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasin, tek başına sağaltımda rifampisin kadar etkin

bulunmamıştır (93). Lang ve arkadaşları ise fare modelinde düşük doz rifampisin (3mg/kg/gün) ve yüksek doz siprofloksasin (200mg/kg/gün) sağaltımının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, başarısızlık oranını, sırasıyla %82 ve %83 olarak bulmuşlardır. Dalak kültüründeki üremenin logaritmik değeri ise sırasıyla, 3,8 ve 5,53 olarak saptanmıştır. Siprofloksasinin sağaltımda başarısız olduğu sonucuna varılmış ve rifampisin başarısız olma nedeninin düşük dozda kullanılması olduğu yorumu yapılmıştır. Aynı çalışmada, streptomisin ve siprofloksasin kombinasyonunun zaman-öldürme eğrisinde sinerjistik etki oluşturduğu saptanmıştır. İn vivo ortamda aynı etkinin sağlanamaması, fagolizozom içindeki düşük pH'nın siprofloksasini inaktive etmesine veya fagozomun granüllü endoplazmik retikulum ile birleşmesi sırasında oluşan vakuolun nötral pH'sının, siprofloksasinin afinitesini azaltmasına bağlı olabilir şeklinde yorumlanmıştır (102). Bizim çalışmamızda, rifampisin sağaltımın başarısızlık oranı, Shasha ve arkadaşlarınıninkine oranla daha yüksektir. Bu farklılığın, kullanılan bakteri kökeninden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Dalak kültüründeki üreme ortalamalarının logaritmik değerinin daha düşük bulunmasının ise Lang ve arkadaşlarının rifampisini daha düşük dozda kullanmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Doksisiklin ve rifampisin kombinasyonunun etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise fare modelinde, kombine kullanımın belirgin bir sinerji oluşturmadığı, tek başına rifampisin kullanımının da benzer etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır (94).

Siprofloksasin ve ofloksasin gibi kinolonlar konusunda elde edilen bu sonuçlar, yeni kuşak kinolonların etkinliğinin çalışılmasını gündeme getirmiştir. Yeni kuşak kinolonların üstünlüğü; ağız yoluyla alındığında hızlı emilmesi ve biyoyararlanımının yüksek olmasıdır. Ayrıca yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle günde tek doz kullanmaya olanak tanımaktadır. Bu özelliklere sahip ve ülkemizde de bulunan kinolonlar, levofloksasin ve moksifloksasindir.

Arda ve arkadaşlarının çalışmasında, brusellozda levofloksasin sağaltımının etkinliği, tek başına ve rifampisinle kombine kullanılarak fare modelinde araştırılmıştır. Dalak kültüründe üreme olma oranı, tek başına kullanımda %63.6, kombine kullanımda %27.3 olarak saptanmıştır. Kan kültürleri ise levofloksasin kullanılan grupta %27.3 oranında pozitif bulunmuştur. Rifampisinle kombine kullanılan grupta kan kültürü pozitifliği olmadığı

bildirilmiştir. Tek başına levofloksasin kullanımı, kontrol grubundan üstün bulunmamakla beraber, kombine kullanım sonuçlarının kontrol grubuna oranla daha iyi olduğu bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda ise sağaltım gruplarında kan kültüründe üreme oranı daha düşük olarak bulundu.

Literatürde, bruselloz sağaltımında yeni florokinolonlardan moksifloksasinin yeri konusunda in vitro çalışmalar bulunmasına karşın, in vivo etkinlik konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, moksifloksasinin bruselloz sağaltımındaki yerini araştıran ilk çalışma gibi görünmektedir. Günde tek doz uygulanması, makrofajlara etkin biçimde geçmesi, böbrek ve orta derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek olmaması ve yan etkilerinin diğer kinolonlardan daha az olması nedeniyle, moksifloksasinin, uzun süreli sağaltım gerektiren bir infeksiyon olan bruselloz için önemli bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.

Deneyisel hayvan modellerinde bruselloz tanısının değerlendirilmesi ve bu konuda serolojik incelemelerin kullanılması ile ilgili çok az bilgi vardır. Literatürde, sağaltım öncesi denek feda edilerek dalak kültüründe üremenin gösterilmesiyle bruselloz tanısının konduğu çalışmalar vardır (92). Bizim çalışmamızda, bakteri inokulasyonu sonrası infeksiyon kontrolü amacıyla, deneklerden biri feda edilerek dalak ve karaciğer kültürleri incelenmiş, ayrıca tüm deneklerden serolojik inceleme amacı ile kan alınmıştır.

Philippon ve arkadaşları, bruselloz sağaltımında rifampisinin yerini inceledikleri çalışmada, dalak kültürünün yanısıra serolojik inceleme de yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada, sağaltım grubunda, kontrol grubuna oranla aglütinasyon titrelerinde gerileme olduğunu bulmuşlardır (103). Bizim çalışmamızda da aglütinasyon titrelerinin, sağaltım gruplarında, kontrol grubundakine oranla gerilediği görüldü. Bu gerilemenin, rifampisin sağaltımı uygulanan grupta, moksifloksasin sağaltımı uygulanan gruba oranla daha fazla olduğu bulundu. Bu bulgu, sağaltımda rifampisinin moksifloksasine oranla daha üstün olduğunu destekler niteliktedir.

Çeşitli deneysel hayvan modellerinde, sağaltımda başarının ölçütü olarak, postmortem incelemelerde, kan, dalak ve/veya karaciğer kültürlerinde üreme olmaması ya da üreyen bakteri sayısında azalma olması kullanılmıştır (91, 92). Bizim çalışmamızda, postmortem incelemelerde, kan kültürü, dalak ve karaciğer kültürlerindeki üremeler değerlendirildi. Kontrol grubunda yer alan

ratların tümünde dalak ve karaciğer kültürlerinde üreme saptandı. Kontrol grubunda yer alan tüm ratların dalak ve karaciğer kültürlerinde üremenin saptanması, kendiliğinden iyileşmenin olmadığını göstermektedir. Böylelikle, sağaltım gruplarına uygulanan antibiyotiklerin etkinlikleri karşılaştırılabilmiştir. Rifampisin sağaltımı uygulanan grupta, dalak ve karaciğer kültürlerinde %20 oranında üreme saptandı. Bu oran, literatürdeki verilerle uyumludur (93, 94). Moksifloksasin sağaltımı uygulanan grupta, dalak kültürlerinde %50 oranında ve ortalama 0,9 logCFU/ml miktarda, karaciğer kültürlerinde %40 oranında ve ortalama 0,3 logCFU/ml miktarda üreme saptandı. Bu bulgu, sağaltım başarısı açısından oldukça umut verici bir sonuçtur.

Kan kültürleri, kontrol grubunda %66, moksifloksasin grubunda %10 oranında pozitif olarak saptandı. Rifampisin grubunda ise kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Bazı deneklerde kan kültüründe üreme olmaksızın dalak ve karaciğer kültürlerinde üreme saptanmış olması, dalak ve karaciğer kültürlerinin kan kültürüne oranla daha değerli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir. Sağaltım başarısını değerlendirmek amacıyla, karaciğer ve dalak kültürlerindeki üreme miktarları karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber, rifampisin sağaltımı uygulanan grup ile moksifloksasin sağaltımı uygulanan grup karşılaştırıldığında, daha az sayıda ratın dalak ve karaciğer kültürlerinde üreme saptandı. Kan kültürü sonuçları karşılaştırıldığında, rifampisin sağaltımı uygulanan grupta hiç üreme saptanmazken, moksifloksasin sağaltımı uygulanan grupta 1 ratın kan kültüründe üreme olması da rifampisin sağaltımının, moksifloksasine oranla daha üstün olduğunu destekler niteliktedir. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmaması, denek sayısının az olmasına bağlanabilir.

Karaciğer ve dalak ağırlıkları karşılaştırıldığında, karaciğer ağırlığının sağaltım gruplarında daha düşük olduğu görüldü. Ancak, iki sağaltım grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde, dalak ağırlığının infekte deneklerde daha fazla olduğunu belirten verilere rastlandı (102). Bizim çalışmamızda dalak ağırlığı ile ilgili böyle bir veri elde edilmemesine rağmen, karaciğer ağırlıkları arasında benzer bir ilişki saptandı.

Kinolonların bruselloz sağaltımındaki yerini irdelleyen insan çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Al-Sibai ve arkadaşları, brucelloz tanısı alan 16 hasta üzerinde siprofloksasin sağaltımının etkinliğinin incelendiği çalışmalarının sonucunda, artrit ve diskrit bulgusu olmayan hasta grubunda bir relaps olmadığını bildirmişlerdir. Tüm hasta grubunun relaps oranı ise %27 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada siprofloksasin, günde 3 kez 750 mg dozda ve 6-8 hafta süreyle kullanılmıştır (104). Siprofloksasinin etkinliğinin (günde 2 kez 750 mg veya 1 gr-6 hafta) doksisisiklin-rifampisin kombinasyonunun etkinliği ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise relaps oranı %66 olarak bildirilmiş ve tek başına siprofloksasin sağaltımının etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır (105). Akova ve arkadaşları, 61 brucellozlu hastada ofloksasin-rifampisin kombinasyonu ile doksisisiklin-rifampisin kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada, relaps oranlarını sırasıyla, %3.2 ve %3.3 olarak bildirmişlerdir. Sonuçta, 6 haftalık sağaltım süresi ile her iki kombinasyonun etkinliğinin aynı olduğu sonucuna varmışlardır. Üstelik, ofloksasin-rifampisin kombinasyonu kullanılan grupta, daha az gastrik yan etki görüldüğü bildirilmiştir (78). Rifampisin-doksisisiklin kombinasyonu ile rifampisin-siprofloksasin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırıldığı, 40 hastayı kapsayan başka bir randomize-klinik çalışmada da iki grup arasında, sağaltım başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Rifampisin-siprofloksasin kombinasyonunun, rifampisin-doksisisiklin kombinasyonu kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır (106). Doğanay ve arkadaşları ise 14 hastaya günde 3 kez 500 mg siprofloksasin vererek brucelloz sağaltımında siprofloksasin monoterapisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, relaps oranını %21 olarak bildirmişlerdir (107). Serter ve arkadaşları, laboratuvar kaynaklı bir akut brucelloz olgusuna, 1 ay süreyle günde 2 kez 500 mg siprofloksasin sağaltımı uyguladıklarını bildirmiştir. Bu çalışmada, olguda nüks gelişip gelişmediği belirtilmemektedir, ancak klinik iyileşme sağlandığından bahsedilmektedir (108).

Yapılan çalışmalarda, kinolonların rifampisin ile kombine kullanımının etkileri konusunda farklı görüşler sunulmuştur. Bizim çalışmamızda böyle bir parametrenin olmaması, moksifloksasinin kombine kullanımdaki yerini irdelleyebilmek açısından bir eksiklik olarak görülebilir. Teknik problemler nedeniyle oluşturulamayan böyle bir sağaltım grubu, bu çalışmanın bir devamı şeklinde geliştirilebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen sağaltım başarısı oranı, moksifloksasinin bruselloz sağaltımında kullanılabilirliği konusunda umut vericidir. Serolojik inceleme sonuçları, kan kültürü sonuçları, enfekte kalan denek sayıları, rifampisin sağaltımının daha üstün olduğunu destekler yönde olsa da moksifloksasinin bruselloz sağaltımındaki etkinliği, dikkate almaya değer bir konudur. Moksifloksasinin kombine kullanımdaki yeri ve insanlardaki etkileri konusunda başka çalışmaların yapılması gerekli olsa da bu çalışma, bundan sonraki aşamalar için ışık tutacaktır.



KAYNAKLAR

- 1.Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4 ed. NewYork: Churchill Livingstone; 2000:2386-93.
- 2.Baysal B. Brucella. In: Ustaçelebi Œ, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji; 1999:571-7.
- 3.Ross HM, Jahans KL, MacMillan AP, Reid RJ, Thompson PM, Foster G. Brucella species infection in North Sea seal and cetacean populations. Vet Rec 1996;138(26):647-8.
- 4.Jahans KL, Foster G, Broughton ES. The characterisation of Brucella strains isolated from marine mammals. Vet Microbiol 1997;57(4):373-82.
- 5.Sözen TH. Bruselloz. In: Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. Enfeksiyon Hastalıkları; 1996:486-91.
- 6.Chu MC, Weyant RS. Francisella and brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenenbaum RH, ed. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press; 2003:789-808.
- 7.Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis--the value of bone marrow culture. J Infect Dis 1986;153(1):122-5.
- 8.Bilgehan H. Brucella. Izmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 1992.
- 9.Forbes BA, Sham DF, Weissfeld AS. Brucella. In: Diagnostic Microbiology 10th ed. USA: Mosby; 1998.
- 10.Ying W, Nguyen MQ, Jahre JA. Brucella canis endocarditis: case report. Clin Infect Dis 1999;29(6):1593-4.

- 11.Öztürk R, Soysal F, Altaş F. Sperm kültüründe *Brucella melitensis* üretilen bir epididimo-orşitli brucelloz olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*;23:148-50.
- 12.Shaalan MA, Memish ZA, Mahmoud SA, et al. Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. *Int J Infect Dis* 2002;6(3):182-6.
- 13.Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, et al. Neonatal brucellosis. *Eur J Pediatr* 1988;147(5):520-2.
- 14.Hines PD, Overturf GD, Hatch D, Kim J. Brucellosis in a California family. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(5):579-82.
- 15.Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. *Klinik Derg* 1990;3(17):2036.
- 16.Tabak ÖF, Dumankar A, Aşlamacı M, Mert A, Aktuğlu Y, Demircan O. Bruselloz. *Cerrahpaşa Tıp Fak Der* 1993;24:281-6.
- 17.Göktaş P. Erzincan bölgesinde brucelloz olgularında artış. *Turkish J Infection*;4(3):475-81.
- 18.T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2002. Ankara; 2003.;114.
- 19.Gökengin D *Brucella* Türleri. In: Serter D, Ertem E, Gökengin D, ed. *Başlıca Bakteriyel, Viral, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000:293-9.
- 20.Young EJ, Borchert M, Kretzer FL, Musher DM. Phagocytosis and killing of *Brucella* by human polymorphonuclear leukocytes. *J Infect Dis* 1985;151(4):682-90.
- 21.Jiang X, Baldwin CL. Effects of cytokines on intracellular growth of *Brucella abortus*. *Infect Immun* 1993;61(1):124-34.

22. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J Med Microbiol* 1997;46(2):101-3.
23. Buchanan TM, Faber LC. 2-mercaptoethanol *Brucella* agglutination test: usefulness for predicting recovery from brucellosis. *J Clin Microbiol* 1980;11(6):691-3.
24. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;13(3):359-72.
25. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):131-40.
26. Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F. Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis* 1988;157(5):918-24.
27. Gazapo E, Gonzalez Lahoz J, Subiza JL, Baquero M, Gil J, de la Concha EG. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989;159(2):219-25.
28. Polt SS, Schaefer J. A microagglutination test for human *Brucella canis* antibodies. *Am J Clin Pathol* 1982;77(6):740-4.
29. Goldbaum FA, Leoni J, Wallach JC, Fossati CA. Characterization of an 18-kilodalton *Brucella* cytoplasmic protein which appears to be a serological marker of active infection of both human and bovine brucellosis. *J Clin Microbiol* 1993;31(8):2141-5.
30. Rossetti OL, Arese AI, Boschioli ML, Cravero SL. Cloning of *Brucella abortus* gene and characterization of expressed 26-kilodalton periplasmic protein: potential use for diagnosis. *J Clin Microbiol* 1996;34(1):165-9.
31. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1241-9.

- 32.Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodriguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998;36(1):85-92.
- 33.Ariza J, Bosch J, Gudiol F, Linares J, Viladrich PF, Martin R. Relevance of in vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* to relapse rate in human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30(6):958-60.
- 34.Yuce A, Alp Cavus S, Cakir N. The various clinical manifestations of brucellosis: a review of 43 cases. *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10 (Supp 3).
- 35.Stermer E, Levy N, Potasman I, Jaffe M, Boss J. Brucellosis as a cause of severe colitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86(7):917-9.
- 36.Jorens PG, Michielsen PP, Van den Enden EJ, et al. A rare cause of colitis—*Brucella melitensis*. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1991;34(2):194-6.
- 37.Shaheen SE, el-Taweel AZ, al-Awadi NZ, Nassrulla AY, Marzouk MM, Ghafoor MA. Acute calculous cholecystitis associated with *Brucella melitensis*. *Am J Gastroenterol* 1989;84(3):336-7.
- 38.Odeh M, Oliven A. Acute pancreatitis associated with brucellosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10(6):691-2.
- 39.Demirkan F, Akalin HE, Simsek H, Ozyilkan E, Telatar H. Spontaneous peritonitis due to *Brucella melitensis* in a patient with cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12(1):66-7.
- 40.Ariza J, Pujol M, Valverde J, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis* 1993;16(6):761-5.
- 41.Yücesoy K, Yücesoy M, Yüce A et al. Vertebral spondylitis due to brucella species. *J Turkish Spinal Surgery* 1995;6(2):73-5.

42.Koçanoğulları O, Yüce A. Spinal ekstradural brucella absesi. İzmir Göğüs Hst Hastanesi Dergisi 1987;2(4):62-4.

43.Acar Ü, Güner M, Yüce A, Yücesoy M, Mertol T. Brucellosis imitating discal hernia. Tr J Medical Sciences 1995;23:57-61.

44.Ayaz A, Usta T, Kaya H, Arıtürk S. Brusellozlu hastalarda lumbosakral ağrının sintigrafik incelenmesinin tanıdaki değeri. Turkish J Infection 1997;11(2):103-5.

45.Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21(2):283-9; quiz 90.

46.Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, et al. Meningoencephalitis in brucellosis. Neurol India 2000;48(2):170-3.

47.Solaroglu I, Kaptanoglu E, Okutan O, Beskonakli E. Solitary extra-axial posterior fossa abscess due to neurobrucellosis. J Clin Neurosci 2003;10(6):710-2.

48.Yilmaz M, Ozaras R, Mert A, Ozturk R, Tabak F. Abducent nerve palsy during treatment of brucellosis. Clin Neurol Neurosurg 2003;105(3):218-20.

49.Thomas R, Kameswaran M, Murugan V, Okafor BC. Sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. J Laryngol Otol 1993;107(11):1034-6.

50.Raybaud A. Current aspects of neurobrucellosis: incidence of psychosomatic manifestations. Lyon Med 1970;224(36):537-40.

51.Baldi PC, Araj GF, Racaro GC, Wallach JC, Fossati CA. Detection of antibodies to Brucella cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluid of patients with neurobrucellosis. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6(5):756-9.

52.Yüce A, Karaca B, Çakır N. Nörobruselloz Tanısında Sorunlar. XI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi-Kongre Kitapçığı 2003:288.

53. Rowen JI, Englund JA. Brucellosis presenting with cough. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(8):721-2.
54. Papiris SA, Maniati MA, Haritou A, Constantopoulous SH. Brucella haemorrhagic pleural effusion. *Eur Respir J* 1994;7(7):1369-70.
55. Al-Kasab S, al-Fagih MR, al-Yousef S, et al. Brucella infective endocarditis. Successful combined medical and surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(5):862-7.
56. Açikel Ü, Çatalyürek H, Güneri S, Yüce A, Oto Ö. Bir brucella endokardit olgusunda çift kapak replasmanı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1993;7(3):56-9.
57. Gomez-Huelgas R, de Mora M, Porras JJ, Nuno E, SanRoman CM. Brucella and acute pericarditis: fortuitous or causal association? *J Infect Dis* 1986;154(3):544.
58. Odeh M, Oliven A. Acute brucellosis associated with massive proteinuria. *Nephron* 1996;72(4):688-9.
59. Ibrahim AI, Awad R, Shetty SD, Saad M, Bilal NE. Genito-urinary complications of brucellosis. *Br J Urol* 1988;61(4):294-8.
60. Seoud MA, Kanj SS, Habli M, Araj GF, Khalil AM. Brucella pelvic tubo-ovarian abscess mimicking a pelvic malignancy. *Scand J Infect Dis* 2003;35(4):277-8.
61. Ariza J, Servitje O, Pallares R, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989;125(3):380-3.
62. Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. *Arch Dermatol* 1981;117(1):40-2.

- 63.Sözen TH, Willke A, Erluğrul N. Döküntü ile seyreden bir bruselloz olgusu. *Infeksiyon Derg* 1987;1:4.
- 64.Crosby E, Llosa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150(3):419-24.
- 65.Walker J, Sharma OP, Rao NA. Brucellosis and uveitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114(3):374-5.
- 66.Okan G, Candan M, Batur T, Özler S. Brucella optik nöriti. *Turkish J Infection* 1995;9(3):319-21.
- 67.Al Faran MF. Brucella melitensis endogenous endophthalmitis. *Ophthalmologica* 1990;201(1):19-22.
- 68.Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella. In: Gorbach S, Bartlett J, Backlow N, ed. *Infectious diseases*. Philadelphia: W.B.. Saunders Company; 1998:1837-45.
- 69.Barham WB, Church P, Brown JE, Paparello S. Misidentification of Brucella species with use of rapid bacterial identification systems. *Clin Infect Dis* 1993;17(6):1068-9.
- 70.Kocabeyoglu O.The antigenic relationship between Brucella abortus, Brucella melitensis and Yersinia enterocolitica serotype 0:3 and 0:9. *Mikrobiyol Bul* 1990;24(3):218-25.
- 71.Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12(6):1060-99.
- 72.World Health Organization. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis (Sixth report). Genova; 1986.
- 73.Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992;117(1):25-30.

74. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis 1992;15(4):582-90.
75. Lang R, Dagan R, Potasman I, Einhorn M, Raz R. Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis. Clin Infect Dis 1992;14(2):506-9.
76. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P. Comparative trial of co-trimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. J Infect Dis 1985;152(6):1358-9.
77. Lang R, Rubinstein E. Quinolones for the treatment of brucellosis. J Antimicrob Chemother 1992;29(4):357-60.
78. Akova M, Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S, Gur D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(9):1831-4.
79. Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem İ. Akut brusellozlu 75 olgunun klinik, laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi. Turkish J Infection 1995;9(3):263-5.
80. Helvacı S, Kılıçturgay K, Akdiş C, Mıstık R. Kronik brusellozda interferon tedavisi- ön rapor. Turkish J Infection 1992;6(1):5-8.
81. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. Pediatr Infect Dis J 1989;8(2):75-8.
82. Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones'. J Antimicrob Chemother 1999;43 Suppl B:1-11.
83. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1994;33(4):685-706.
84. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, et al. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Drugs 2002;62(1):13-59.

85. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl T1:17-24.
86. Balfour JA, Lamb HM. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs* 2000;59(1):115-39.
87. Leblebicioğlu H, Akova M. Moksifloksasin. *Flora* 2002;7(2).
88. Siefert HM, Kohlsdorfer C, Steinke W, Witt A. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: tissue distribution in male rats. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 Suppl B:61-7.
89. National Committee for Clinical Standards Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. Proposed guideline M26-P. Villanova, Pa; 1987.
90. Sümerkan B. Brucella'da duyarlılık testi. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik-laboratuvar uygulamaları ve yenilikler; 2004 8-10 Nisan; İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını; 2004.
91. Arda B, Tuncel M, Yilmazhan T, Gokengin D, Gurel O. Efficacy of oral levofloxacin and dirithromycin alone and in combination with rifampicin in the treatment of experimental murine *Brucella abortus* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(2):204-7.
92. Geyik MF, Dikici B, Kokoglu OF, et al. Therapeutic effect of spiramycin in brucellosis. *Pediatr Int* 2003;45(1):31-4.
93. Shasha B, Lang R, Rubinstein E. Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin, co-trimoxazole, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, doxycycline, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(5):973-6.

94. Shasha B, Lang R, Rubinstein E. Efficacy of combinations of doxycycline and rifampicin in the therapy of experimental mouse brucellosis. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(3):545-51.
95. Trujillano-Martin I, Garcia-Sanchez E, Fresnadillo MJ, Garcia-Sanchez JE, Garcia-Rodriguez JA, Montes Martinez I. In vitro activities of five new antimicrobial agents against *Brucella melitensis*. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12(2):185-6.
96. Rubinstein E, Lang R, Shasha B, et al. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1925-7.
97. Kocagoz S, Akova M, Altun B, Gur D, Hascelik G. In vitro activities of new quinolones against *Brucella melitensis* isolated in a tertiary-care hospital in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(4):240-2.
98. Akova M, Gur D, Livermore DM, Kocagoz T, Akalin HE. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against *Brucella melitensis* at neutral and acidic pHs. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1298-300.
99. Baykam N, Esener H, Ergonul O, Eren S, Celikbas AK, Dokuzoguz B. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella* species. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(4):405-7.
100. Bodur H, Balaban N, Aksaray S, et al. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. *Scand J Infect Dis* 2003;35(5):337-8.
101. Mortensen JE, Moore DG, Clarridge JE, Young EJ. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Brucella*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;5(2):163-9.
102. Lang R, Shasha B, Rubinstein E. Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin alone and in combination with ciprofloxacin, doxycycline, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2333-6.

- 103.Philippon AM, Plommet MG, Kazmierczak A, Marly JL, Nevot PA. Rifampin in the treatment of experimental brucellosis in mice and guinea pigs. *J Infect Dis* 1977;136(4):481-8.
- 104.Al-Sibai MB, Halim MA, el-Shaker MM, Khan BA, Qadri SM. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of *Brucella melitensis* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(1):150-2.
- 105.Lang R, Raz R, Sacks T, Shapiro M. Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute infections due to *Brucella melitensis*. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(6):841-6.
- 106.Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(8):535-8.
- 107.Doganay M, Aygen B. Use of ciprofloxacin in the treatment of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(1):74-5.
- 108.Serter D, Hoşgör M, Özkan F. *Brucella melitensis* R1 suşu ile oluşan bir laboratuvar infeksiyonu olgusu. *İnfeksiyon Dergisi* 1993;7(1-2):171-2.

ÖZET

Deneysel bruselloz hayvan modelinde rifampisin ile moksifloksasinin etkinliğinin karşılaştırılması

Pek çok ilimizde endemik olarak görülen bruselloz, ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Varolan sağaltım seçenekleri, relaps olasılığını ortadan kaldıramamaktadır. Ayrıca, çocuklarda, gebelerde ve yaşlılarda güvenle kullanılamaması, toksik yan etkilerinin fazla olması gibi nedenler, araştırmacıları yeni sağaltım seçenekleri ortaya koymaya yöneltmiştir. Bu çalışmanın amacı, yeni kinolonlardan olan moksifloksasinin deneysel bruselloz sağaltımındaki etkinliğini araştırmak ve rifampisin etkinliği ile karşılaştırmaktır.

Çalışmada kullanılan bakteri kökeninin moksifloksasin ve rifampisine karşı in vitro duyarlılığı, agar dilüsyon yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Çalışmada, 30 adet, sağlıklı, Wistar albino suşu rat, *Brucella abortus* S544 kökeni ile periton içi yol kullanılarak enfekte edildi. İnokülasyondan 14 gün sonra, deneklerden biri rastgele seçilerek, feda edildi. Bu ratın karaciğer ve dalak kültürlerinde *Brucella abortus* üretilmesi ve diğer tüm ratlarda Rose-Bengal testlerinin ve standart aglütinasyon testinin (SAT) pozitif olarak saptanması üzerine, kalan 29 rat 3 gruba ayrıldı. İlk grup, kontrol grubu olarak belirlendi ve bu grupta 9 rat yer aldı. Diğer iki grupta 10'ar rat yer aldı. İkinci gruba, 50 mg/kg/gün rifampisin, üçüncü gruba ise 10 mg/kg/gün moksifloksasin sağaltımı başlandı. Sağaltımlar orogastrik sonda yardımıyla ağız yolundan yapıldı. Sağaltımın tamamlanmasının ardından, tüm ratlar feda edilerek kan kültürü, dalak ve karaciğer kültürleri ekildi. Serolojik incelemeler yapıldı.

Kullanılan bakteri kökeninin moksifloksasin için MK değeri 1 µg/ml, rifampisin için 0,5 µg/ml olarak bulundu.

Kontrol grubunda yer alan ratların tümünün dalak ve karaciğer kültürlerinde, %66'sının kan kültüründe *Brucella abortus* üremesi saptandı. Rifampisin sağaltımı alan gruptaki ratların %20'sinin dalak ve karaciğer kültürlerinde *Brucella abortus* üremesi saptandı. Bu grupta yer alan hiçbir ratın kan kültüründe *Brucella abortus* üremesi saptanmadı. Moksifloksasin sağaltımı alan gruptaki ratların %50'sinin dalak kültürlerinde, %40'ının karaciğer kültürlerinde ve %10'unun kan kültürlerinde *Brucella abortus* üremesi saptandı.

Serolojik incelemelerde, sağaltım uygulanan grupların aglütinasyon titrelerinde, kontrol grubuna oranla belirgin gerileme olduğu saptandı. Bu gerilemenin, rifampisin sağaltımı uygulanan grupta moksifloksasin sağaltımı uygulanan gruptakine oranla daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen sağaltım başarısı oranı, moksifloksasinin bruselloz sağaltımında kullanılabilirliği konusunda umut vericidir. Serolojik inceleme sonuçları, kan kültürü sonuçları ve enfekte kalan denek sayıları, rifampisin sağaltımının daha üstün olduğunu destekler yönde olsa da moksifloksasinin bruselloz sağaltımındaki etkinliği, dikkate almaya değer bir konudur. Moksifloksasinin bruselloz sağaltımındaki etkinliği, yapılacak diğer çalışmalarda kombine kullanımdaki etkisinin denenmesi ve daha büyük çalışma grupları oluşturulması ile daha iyi aydınlatılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Rat, Rifampisin, Moksifloksasin, Sağaltım

SUMMARY

Comparison the efficacy of rifampicin and moxifloxacin in an experimental animal brucellosis model

Brucellosis is an important health issue in Türkiye, and has been endemic in some regions. The “traditional” antimicrobial agents used to treat human brucellosis can not completely eliminate relapse possibility. Besides, in addition to this, they are not totally safe for children, pregnant women and elderly people and have toxic side effects. For this reason clinicians are still investigating for better new treatment choices for brucellosis. The aim of this study is to investigate the efficacy of moxifloxacin in the treatment of experimental brucellosis and to compare its activity with rifampicin monotherapy.

In vitro susceptibility of *Brucella abortus* S 544 strain, to rifampicin and moxifloxacin is investigated by agar dilution method.

In this study, a total of 30 adult Wistar albino rats were used. Each animal was inoculated with bacterial suspension by intraperitoneally injection. After 14 days, all of them were found to be positive for anti-brucella antibodies, one of them was sacrificed and *Brucella abortus* was isolated from the specimen obtained from the spleen and liver. Of the remaining 29 rats were randomised into treatment and control groups. Control group was consist of 9 rats and each treatment group was consist of 10 rats. Tap water was given to the control group, as placebo, where, rifampicin, 50 mg/kg per day, was given to the first treatment group and moxifloxacin, 10 mg/kg per day, was given to the second. The duration of therapy regimens in all groups were 21 days. After therapy was completed, the animals were sacrificed and spleen, liver and blood cultures were performed. Serological tests were made in order to detect anti-brucella antibodies.

The MIC of rifampicin was 0,5 µg/ml and the MIC of moxifloxacin was 1µg/ml for *Brucella abortus* S 544.

Spleen cultures yielded *Brucella abortus* in all of the animals in the control group, but 20% in the rifampicin group and 50% in the moxifloxacin

group. Liver cultures yielded *Brucella abortus* in all of the animals in the control group, 20% in the rifampicin group and 40% in the moxifloxacin group. The positive blood culture rates were 66% in the control group and 10% in the moxifloxacin group. None of the blood cultures were positive in the rifampicin group. The anti-brucella antibody titers were dropped down in the sera of rats who received therapy compared with the control group. Titters were even lower in the rifampicin group compared with the moxifloxacin group.

As a result of this study, moxifloxacin can be an alternative choice in the treatment of brucellosis. The results of serological tests and blood cultures, and the number of animals which remained infected are reflecting the superiority of rifampicin but it is attracting attention the efficacy of moxifloxacin. To determinate the efficacy of moxifloxacin in the treatment of human brucellosis seems to need further investigations on larger groups of animals and with combination regimens.

Key words: Brucellosis, Rat, Rifampicin, Moxifloxacin, Treatment